

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 962**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2014 E 17157692 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 3190102**

54 Título: **Cristal de (S)-1-(2-Hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida**

30 Prioridad:

10.04.2013 JP 2013081879

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

20.02.2019

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi-honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**WATANABE, MASASHI;
OKACHI, TAKAHIRO;
KAWAHARA, MICHIAKI;
NAGASAWA, HIROSHI;
SATO, NORITADA;
TAKITA, TAKASHI y
HASEGAWA, GEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 700 962 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

Cristal de (S)-1-(2-Hidroxietyl)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un cristal de un atropisómero de un derivado de pirrol que tiene una excelente actividad antagonista del receptor mineralocorticoide.

Técnica antecedente

10 Se conoce que el receptor de mineralocorticoides (MR) (receptor de aldosterona) desempeña un papel importante en la regulación del equilibrio electrolítico y la presión sanguínea en el cuerpo. Por ejemplo, se conoce que los antagonistas de MR, tales como espirolactona y la eplerenona, que tienen ambos una estructura esteroidea, son útiles para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.

Un derivado de pirrol que tiene una excelente actividad antagonista del receptor mineralocorticoide se divulga en PTL 1 y PTL 2 y se conoce que es útil para el tratamiento de hipertensión, angina de pecho, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía, arteriosclerosis, infarto cerebral, fibrosis, aldosteronismo primario o una enfermedad cardíaca (particularmente, hipertensión o nefropatía diabética).

Lista de citas

Literatura de patentes

PTL 1: WO 2006/012642 (Publicación US n.º US 2008-0234270)

PTL 2: WO 2008/056907 (Publicación US n.º US 2010-0093826)

Resumen de la invención**Problema técnico**

Se requiere que una sustancia a ser usada para un producto farmacéutico tenga una pureza estrictamente alta con el fin de no causar efectos secundarios imprevistos (por ejemplo, toxicidad, etc.) debido a sus impurezas. Además, en su procedimiento de producción industrial (procedimiento de producción en masa), se requiere que las impurezas se eliminen mediante una operación más simple.

25 Además, es importante que una sustancia de fármaco farmacéutico pueda almacenarse durante un largo período de tiempo mientras se mantiene su calidad. En el caso en el que es necesario almacenar una sustancia de fármaco farmacéutico bajo condiciones de baja temperatura, se necesita una instalación de refrigeración a gran escala para mantener la calidad y, por lo tanto, es industrialmente significativo encontrar un cristal estable que pueda almacenarse a temperatura ambiente o a una temperatura superior.

30 Bajo dichas circunstancias, los presentes inventores realizaron estudios intensivos para desarrollar un procedimiento de producción de un derivado de pirrol que tenga una excelente actividad antagonista de MR con una calidad superior y un rendimiento mayor mediante el uso de un procedimiento de operación más ventajoso en términos industriales con un menor impacto ambiental. Como resultado, encontraron un procedimiento para una resolución eficiente de un atropisómero de un intermediario sintético novedoso y, en base a este hallazgo, establecieron un procedimiento de producción de un derivado de pirrol con alta calidad y alto rendimiento mediante el uso de una operación industrialmente ventajosa y, de esta manera, completaron la presente invención.

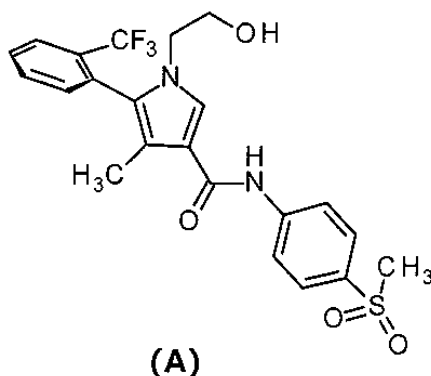
Solución al problema

40 Los presentes inventores estudiaron intensamente un cristal de un atropisómero de un derivado de pirrol, un intermedio de producción del mismo, y un procedimiento eficiente para producir los mismos para mejorar la solubilidad, la pureza, la estabilidad, etc., para mejorar la utilidad médica de un atropisómero de un derivado de pirrol que tiene una excelente actividad antagonista del receptor mineralocorticoide.

En adelante, en la presente memoria, la presente invención se describirá en detalle.

La presente invención se refiere a:

45 (1) un cristal de (S)-1-(2-hidroxietyl)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida representado por la siguiente fórmula (A):



que muestra picos característicos en ángulos de difracción 2θ de 6,80, 17,06, 19,24, 22,80 y 25,48 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con radiación de cobre $K\alpha$ (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$);

(2) un cristal de (S)-1-(2-hidroxietyl)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida representada por la fórmula (A) anterior, que muestra los picos principales en los ángulos de difracción 2θ de 6,80, 12,32, 13,60, 14,46, 16,30, 17,06, 18,42, 19,24, 19,86, 20,36, 20,82, 21,84, 22,50, 22,80, 23,20, 23,50, 24,60, 24,88, 25,48, 26,96, 27,52, 29,26, 31,80, 32,08, 35,82, 40,32 y 41,36 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con radiación de cobre $K\alpha$ (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$);

(3) una composición farmacéutica, que contiene el cristal de acuerdo con el (1) o (2) anterior como principio activo;

(4) el cristal de acuerdo con lo anterior (1) o (2) para uso como agente profiláctico o terapéutico para la hipertensión, angina de pecho, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía, arteriosclerosis, infarto cerebral, fibrosis, aldosteronismo primario o un corazón enfermo, como principio activo;

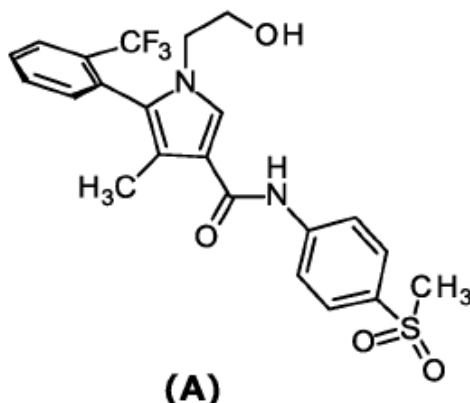
(5) el cristal de acuerdo con el (1) o (2) anterior para uso como agente terapéutico para la hipertensión, como principio activo;

(6) el cristal de acuerdo con el (1) o (2) anterior para uso como agente terapéutico para la nefropatía diabética, como principio activo;

(7) el cristal de acuerdo con el (1) o (2) anterior para uso como medicamento.

La (S)-1-(2-hidroxietyl)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida representada por la fórmula (A) siguiente:

[Producto quím. 12]



se denomina a veces Compuesto (A) en la presente descripción.

En la presente invención, "cristal" se refiere a un sólido cuya estructura interna está compuesta tridimensionalmente de una repetición regular de átomos constituyentes (o un grupo de los mismos), y se distingue de un sólido amorfo que no tiene una estructura interna regular.

El cristal de la presente invención a veces puede formar un hidrato al permitir que el cristal se mantenga en el aire para absorber el agua, por lo que tiene agua unida, o calentando el cristal a 25 a 150 °C en las condiciones

atmosféricas habituales, etc. Además, el cristal de la presente invención puede contener a veces un disolvente utilizado en el momento de la cristalización en un disolvente residual unido o un solvato.

En esta descripción, el cristal de la presente invención se representa a veces sobre la base de los datos de difracción de rayos X en polvo. En la difracción de rayos X en polvo, la medición y el análisis pueden realizarse mediante un procedimiento utilizado convencionalmente en este campo, y por ejemplo, la difracción de rayos X en polvo puede realizarse mediante un procedimiento descrito en los Ejemplos. Además, en general, en el caso de un cristal hidratado o deshidratado, la constante de la red se cambia mediante la adición o eliminación del agua de cristalización y, por lo tanto, el ángulo de difracción (2θ) en la difracción de rayos X en polvo a veces se puede cambiar. Además, la intensidad del pico a veces se puede cambiar debido a una diferencia en una superficie de crecimiento de cristal o similar (hábito de cristal), etc. Por lo tanto, cuando el cristal de la presente invención se representa sobre la base de los datos de difracción de rayos X en polvo, un cristal que tiene ángulos de difracción de pico y patrón de difracción de rayos X idénticos en difracción de rayos X en polvo, y también los cristales hidratados y deshidratados obtenidos a partir del cristal también se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Una realización preferida del cristal de la presente invención es un cristal de un compuesto derivado de pirrol (A). El cristal del Compuesto (A) tiene el patrón de difracción de rayos X que se muestra en la Fig. 1 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con radiación de cobre $K\alpha$ (longitud de onda $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$). Además, el cristal del Compuesto (A) tiene picos característicos en ángulos de difracción 2θ de 6,80, 17,06, 19,24, 22,80 y 25,48 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con radiación de $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Aquí, "pico característico" se refiere a un pico que tiene una intensidad relativa de 50 o más cuando la máxima intensidad pico en el patrón de difracción de rayos X en polvo se toma como 100. Además, el cristal del Compuesto (A) de la presente invención también es un cristal que muestra picos principales en ángulos de difracción 2θ de 6,80, 12,32, 13,60, 14,46, 16,30, 17,06, 18,42, 19,24, 19,86, 20,36, 20,82, 21,84, 22,50, 22,80, 23,20, 23,50, 24,60, 24,88, 25,48, 26,96, 27,52, 29,26, 31,80, 32,08, 35,82, 40,32 y 41,36 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con radiación de cobre $K\alpha$ (onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Aquí, "pico principal" se refiere a un pico que tiene una intensidad relativa de 15 o más cuando la intensidad máxima máxima en el patrón de difracción de rayos X en polvo se toma como 100.

En la presente invención, los ejemplos del "grupo alcoxi C1-C3" incluyen grupos metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi. Los ejemplos preferidos de los mismos para R^2 incluyen un grupo metoxi.

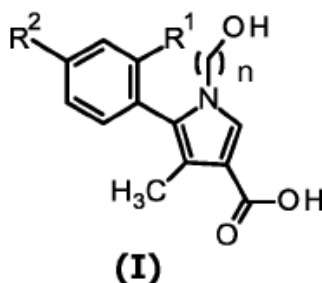
R^1 es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C1-C4, más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi, y particularmente preferentemente un átomo de hidrógeno.

R^2 es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C1-C4, más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi, y de manera particular, preferentemente un átomo de hidrógeno.

n es preferentemente 2.

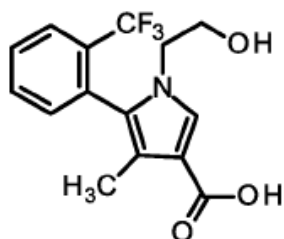
Un compuesto representado por la fórmula (I) siguiente:

[Producto quím. 13]



[en la que R^1 representa un grupo metilo o un grupo trifluorometilo, R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C1-C3, y n representa un número entero seleccionado de entre 1 a 3], es preferentemente ácido (RS)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico representado por la fórmula (Ia) siguiente:

[Producto quím. 14]



(Ia)

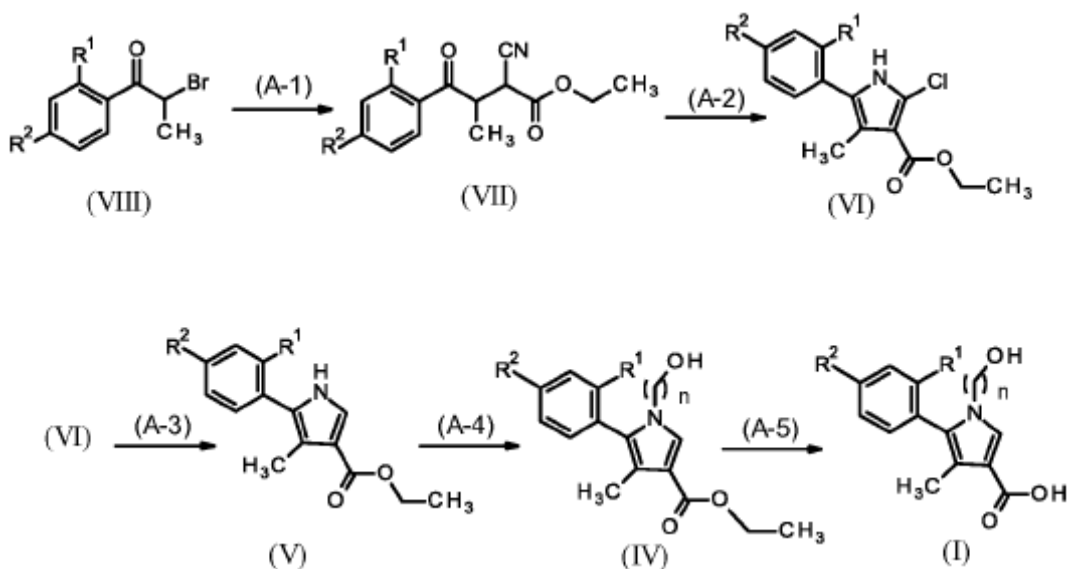
o ácido (RS)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-5-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico y, más preferentemente, ácido (RS)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 5 A continuación, se describirá en detalle un procedimiento de producción de un compuesto derivado de pirrol (A') usando el compuesto intermedio de producción.

El compuesto derivado de pirrol (A') puede producirse usando un compuesto conocido como material de partida y usando el siguiente procedimiento de producción y los intermedios. Por otra parte, en la descripción siguiente, R¹, R² y n representan los mismos significados que se los descritos anteriormente, respectivamente.

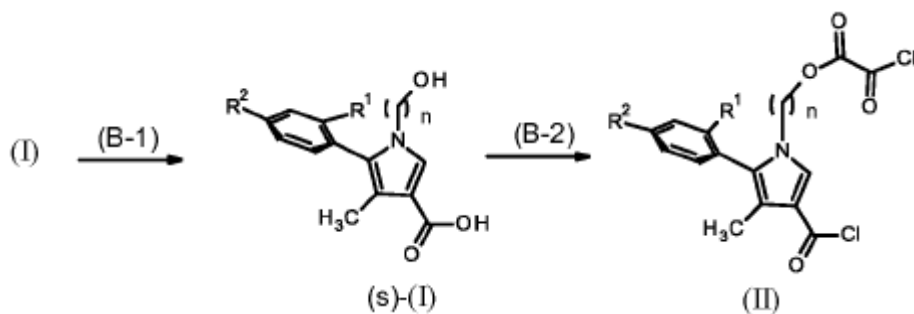
- 10 Etapa A: Producción de Compuesto Intermedio (I)

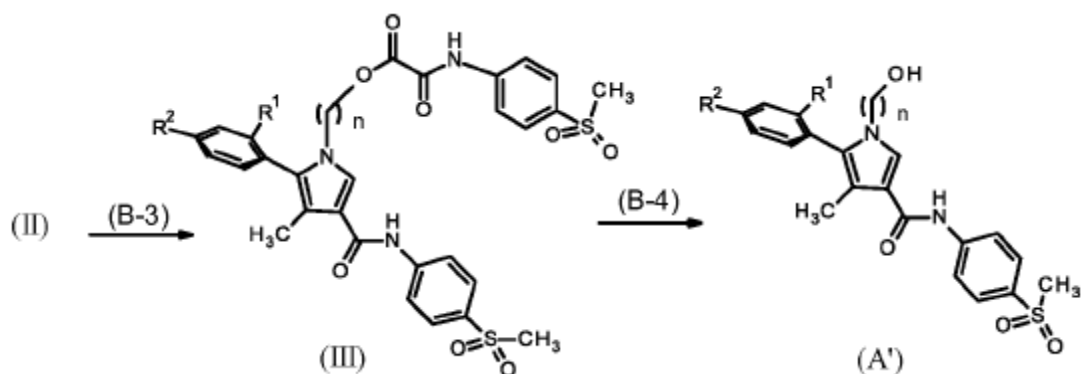
[Producto quím. 15]



Etapa B: producción del compuesto derivado de pirrol (A')

[Producto quím. 16]





En adelante, en la presente memoria, se describirán las etapas respectivas.

(Etapa A-1)

- 5 Esta etapa es una etapa de producción del Compuesto (VII) haciendo reaccionar el Compuesto (VIII) con cianoacetato de etilo en presencia de una base.

El material de partida es preferentemente 2-bromo-1-[2-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona.

Como disolvente, se usa un disolvente orgánico que no inhibe la reacción y disuelve el material de partida hasta cierto punto. El disolvente es preferentemente N,N-dimetilacetamida, una amida tal como N,N-dimetilacetamida, más preferentemente N,N-dimetilacetamida.

- 10 La base es preferentemente un hidruro de metal, como hidruro de sodio, o un carbonato de metal alcalino, como carbonato de potasio, más preferentemente carbonato de potasio.

La temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 40 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción es de 0,5 a 12 horas, preferentemente de 1 a 3 horas.

(Etapa A-2)

- 15 Esta etapa es una etapa de producción del Compuesto (VI) mediante ciclación del Compuesto (VII) para formar un anillo de pirrol.

Como disolvente, se usa un disolvente orgánico que no inhibe la reacción y disuelve el material de partida hasta cierto punto. El disolvente es preferentemente un éter, como tetrahidrofurano, un hidrocarburo aromático, como tolueno, o un éster, como acetato de etilo, más preferentemente acetato de etilo o tetrahidrofurano, de manera particularmente preferentemente acetato de etilo.

- 20 Como reactivo, es preferente soplar cloruro de hidrógeno gaseoso en presencia de cloruro de tionilo, y puede añadirse ácido sulfúrico concentrado adicionalmente.

La temperatura de reacción es de 0 °C a 40 °C, preferentemente temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es de 1 a 30 horas, preferentemente de 10 a 20 horas.

- 25 (Etapa A-3)

Esta etapa es una etapa de producción del Compuesto (V) mediante la eliminación de un grupo de cloro del Compuesto (VI).

- 30 Como disolvente, se usa un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico que no inhibe la reacción y disuelve el material de partida hasta cierto punto. El disolvente es preferentemente un disolvente mixto de etanol, tetrahidrofurano y agua.

Como reactivo, son preferentes formiato de sodio y un catalizador de paladio-carbono al 5%.

La temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 40 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción es de 0,5 a 12 horas, preferentemente de 0,5 a 2 horas.

(Etapa A-4)

Esta etapa es una etapa de producción del Compuesto (IV) mediante la introducción de un grupo hidroxil alquilo C1-3 en el átomo de nitrógeno del grupo pirrol del Compuesto (V) en un disolvente en presencia de una base.

5 Como disolvente, se usa un disolvente orgánico que no inhibe la reacción y disuelve el material de partida hasta cierto punto. El disolvente es preferentemente una amida como N, N-dimetilacetamida.

La base es preferentemente un alcóxido metálico como t-butoxi-potasio o t-butoxi-sodio o una base orgánica como 4-dimetilaminopiridina, más preferentemente 4-dimetilaminopiridina.

El reactivo para introducir un grupo hidroxialquilo es preferentemente 2-yodoetanol, 2-bromoetanol o carbonato de etileno, más preferentemente carbonato de etileno.

10 La temperatura de reacción es de temperatura ambiente a 150 °C, preferentemente de 100 °C a 120 °C.

El tiempo de reacción es de 1 a 20 horas, preferentemente de 5 a 15 horas.

(Etapa A-5)

Esta etapa es una etapa de obtención del Compuesto (I) mediante hidrólisis alcalina de un éster del Compuesto (IV).

15 Esta etapa se realiza normalmente en un disolvente. El disolvente es preferentemente un disolvente mixto de agua y un alcohol como etanol.

El reactivo no está particularmente limitado siempre que sea un reactivo básico que hidroliza un éster de carboxilato, pero preferentemente es hidróxido de sodio.

La temperatura de reacción es de temperatura ambiente a 100 °C, preferentemente de 50 °C a 80 °C.

20 El tiempo de reacción es de 1 a 20 horas, preferentemente de 5 a 10 horas.

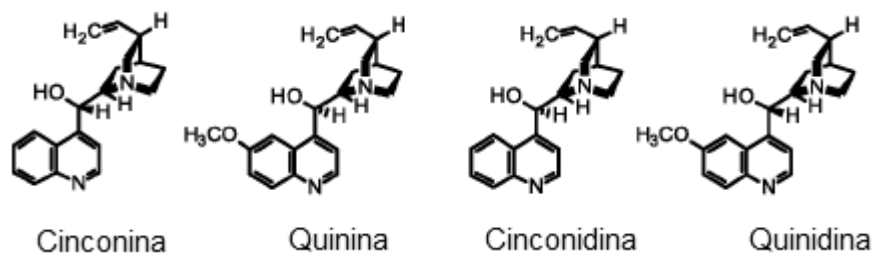
(Etapa B-1)

25 Esta etapa es una etapa de producción del Compuesto (s)-(I) mediante resolución óptica del atropisómero mediante agitación del compuesto intermedio (I) y una amina ópticamente activa en un disolvente, y puede conseguirse agitando el Compuesto (I) anterior y una amina ópticamente activa que tiene una fórmula esquelética de cinconina en un disolvente. Puede determinarse un exceso diastereomérico según un procedimiento convencional.

30 Este procedimiento se realiza normalmente en un disolvente. El disolvente es preferentemente un éster de acetato, una amida o un disolvente mixto de agua y un disolvente seleccionado de entre los mismos, más preferentemente un disolvente mixto de N,N-dimetilacetamida, acetato de etilo y agua. Según la necesidad, el Compuesto (I) y la amina ópticamente activa se disuelven por separado, y a la solución del Compuesto (I), puede añadirse gota a gota la solución de la amina ópticamente activa.

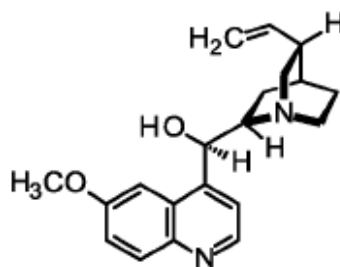
En este procedimiento, la amina ópticamente activa que tiene una fórmula esquelética de cinconina es preferentemente un compuesto seleccionado de entre cinconina, quinina, cinconidina y quinidina representada por el grupo de compuestos siguiente:

35 [Producto quím. 17]



y más preferentemente quinina representada por la siguiente fórmula.

[Producto quím. 18]



5 En este procedimiento, la cantidad de la amina ópticamente activa que tiene una fórmula esqueletal de cinconina usada es preferentemente de 0,5 a 1 equivalente con respecto al Compuesto (I), más preferentemente 0,5 equivalentes con respecto al Compuesto (I).

En este procedimiento, la mezcla de reacción puede calentarse o enfriarse según sea necesario. Es preferente un procedimiento en el que la solución de reacción se agita mientras se calienta, seguido de enfriamiento para generar cristales. La temperatura de calentamiento es preferentemente de temperatura ambiente a 100 °C, más preferentemente de 60 °C a 70 °C. La temperatura de enfriamiento es preferentemente de 20 °C a 30 °C.

10 Una sal de amina del Compuesto (s)-(I) obtenida mediante esta etapa puede convertirse también a la forma libre usando un ácido. El ácido a usar en este momento no está particularmente limitado siempre que sea un ácido (un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico) usado normalmente para eliminar una sal de amina.

(Etapa B-2)

15 Esta etapa es una etapa de obtención del Compuesto (II) mediante reacción de Compuesto (s)-(I) y cloruro de oxalilo en presencia de una base. También es posible realizar la Etapa B-3 sucesivamente sin aislar y purificar el Compuesto (II).

Este procedimiento normalmente se realiza en un disolvente. El disolvente es preferentemente un éster de acetato, un éter o un disolvente mixto de estos disolventes, más preferentemente un disolvente mixto de 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo y tetrahidrofurano.

20 La base es preferentemente una base orgánica como piridina.

La temperatura de reacción es de 0 °C a 20 °C, preferentemente de 0 °C a 10 °C.

El tiempo de reacción es de 1 a 20 horas, preferentemente de 1 a 10 horas.

(Etapa B-3)

25 Esta etapa es una etapa de obtención del Compuesto (III) haciendo reaccionar el Compuesto (II) y 4-(metilsulfonil)anilina en presencia de una base.

Este procedimiento normalmente se realiza en un disolvente. El disolvente es preferentemente un nitrilo, más preferentemente un disolvente mixto de acetonitrilo y agua.

La base es preferentemente una base orgánica como piridina.

La temperatura de reacción es de 0 °C a 20 °C, preferentemente de 0 °C a 15 °C.

30 El tiempo de reacción es de 1 a 2 horas, preferentemente 1 hora.

También es posible realizar la Etapa B-4 sucesivamente sin aislar y purificar el Compuesto (III), sin embargo, es preferente una etapa que incluye un procedimiento de aislamiento del Compuesto (III).

(Etapa B-4)

35 Esta etapa es una etapa de obtención del compuesto derivado de pirrol (A') mediante la conversión del grupo hidroxilo del Compuesto (III) en la forma libre en presencia de una base.

Este procedimiento normalmente se realiza en un disolvente. El disolvente es preferentemente un éster de acetato, un nitrilo, un éter o un disolvente mixto de agua y un disolvente seleccionado de entre los mismos, más preferentemente un disolvente mixto de t-butil metil éter, acetonitrilo y agua.

La base es preferentemente un hidróxido de metal como hidróxido de potasio.

La temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 10 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción es de 0,5 a 20 horas, preferentemente de 0,5 a 2 horas.

5 Una vez completada la reacción de las etapas respectivas indicadas anteriormente, el compuesto objetivo puede recogerse de la mezcla de reacción según un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se neutraliza apropiadamente, o en el caso en el que haya presente materia insoluble, después de eliminar la materia mediante filtración, se añade a la misma un disolvente orgánico inmiscible con agua como acetato de etilo, seguido de lavado con agua o similar. Posteriormente, la capa orgánica que contiene el compuesto objetivo se separa y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro o similar y, a continuación, el disolvente se separa mediante
10 destilación, de manera que puede obtenerse el compuesto objetivo.

Si es necesario, el material objetivo obtenido de esta manera puede separarse y purificarse mediante un procedimiento convencional, por ejemplo, mediante una combinación apropiada de recristalización, reprecipitación, o un procedimiento convencionalmente usado para la separación y la purificación de un compuesto orgánico, por ejemplo, un procedimiento que usa un adsorbente sintético, como cromatografía en columna de adsorción o
15 cromatografía en columna de partición, un procedimiento que usa cromatografía de intercambio iónico o cromatografía en columna de fase normal o de fase inversa usando gel de sílice o gel de sílice alquilada, y que realiza la elución con un eluyente adecuado.

Según las etapas indicadas anteriormente, puede producirse (-)-1-(2-hidroxi-etil)-5-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenilo]-1H-pirrol-3-carboxamida, descrita en el documento WO 2008/126831.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a un medicamento que contiene el cristal de la presente invención como principio activo y a una composición farmacéutica que contiene el cristal de la presente invención.

El medicamento que contiene el cristal de la invención de esta solicitud como un principio activo se proporciona preferentemente en forma de una composición farmacéutica que contiene el cristal de la presente invención y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La forma de administración del medicamento de la presente
25 invención no está particularmente limitada, y el medicamento puede administrarse por vía oral o parenteral, pero preferentemente se administra por vía oral.

La composición farmacéutica de la presente invención contiene el cristal de la presente invención como Compuesto (A) al menos parcialmente. En la composición farmacéutica, una forma cristalina distinta del cristal de la invención de esta solicitud puede existir como Compuesto (A). La relación del cristal de la invención de esta
30 solicitud que debe estar contenida en la composición farmacéutica con respecto a la cantidad total de Compuesto (A) en la composición farmacéutica puede estar en el intervalo de 0,01 % en peso a 99,9 % en peso, por ejemplo, 0,01 % en peso o más, 0,05 % en peso o más, 0,1 % en peso o más, 0,5 % en peso o más, 1 % en peso o más, 2 % en peso o más, 3 % en peso o más, 4 % en peso o más, 5 % en peso o más, 10 % en peso o más, 20 % en peso o más, 30 % en peso o más, 40 % en peso o más, 50 % en peso o más, 60 % en peso o más, 70 % en peso
35 o más, 80 % en peso o más, 90 % en peso o más, 95 % en peso o más, 96 % en peso o más, 97 % en peso o más, 98 % en peso o más, 99 % en peso o más, 99.5 % en peso o más, 99.6 % en peso o más, 99.7 % en peso o más, 99.8 % en peso o más, o 99.9 % en peso o más. Si el cristal de la invención de esta solicitud está contenido en la composición farmacéutica puede confirmarse mediante un procedimiento de análisis instrumental (por ejemplo, difracción de rayos X en polvo, análisis térmico, espectro de absorción infrarrojo, etc.) descrito en esta
40 descripción.

La composición farmacéutica de la presente invención contiene el cristal de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y puede administrarse en forma de cualquiera de varias inyecciones a través de inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección subcutánea o similar, o a través de cualquiera de
45 diversos procedimientos como la administración oral o la administración transdérmica. Un vehículo farmacéuticamente aceptable se refiere a un material farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un excipiente, un diluyente, un aditivo, un solvente, etc.) que participa en el transporte del cristal de la presente invención desde una parte u órgano del cuerpo dado a otro parte del cuerpo u órgano.

Como un procedimiento para preparar una formulación, por ejemplo, una formulación apropiada (por ejemplo, una preparación oral o una inyección) se selecciona según el procedimiento de administración, y puede prepararse mediante un procedimiento de preparación usado convencionalmente para diversas formulaciones. Los ejemplos
50 de preparaciones orales pueden incluir un comprimido, un polvo, un gránulo, una cápsula, una píldora, un trocisco, una solución, un jarabe, un elixir, una emulsión y una suspensión oleosa o acuosa. En el caso de una inyección, puede usarse también un estabilizador, un conservante, un agente solubilizante, etc., en la formulación. También es posible formar una preparación sólida como una formulación a ser preparada antes del uso mediante la

colocación de una solución que puede contener dicha ayuda farmacéutica o similar en un recipiente, seguido de liofilización o similar. Además, puede envasarse una única dosis en un recipiente, o pueden envasarse múltiples dosis en un recipiente.

5 Los ejemplos de preparaciones sólidas incluyen un comprimido, un polvo, un gránulo, una cápsula, una píldora y un trocisco. Estas preparaciones sólidas pueden contener un aditivo farmacéuticamente aceptable, junto con el cristal de la presente invención. Los ejemplos de aditivos incluyen una carga, un expansor, un aglutinante, un desintegrante, un potenciador de la solubilización, un agente humectante y un lubricante, y la preparación sólida puede prepararse seleccionando un aditivo de entre los mismos según la necesidad y la mezcla.

10 Los ejemplos de preparaciones líquidas incluyen una solución, un jarabe, un elixir, una emulsión y una suspensión. Estas preparaciones líquidas pueden contener un aditivo farmacéuticamente aceptable, junto con el cristal de la presente invención. Los ejemplos de aditivos incluyen un agente de suspensión y un agente emulsionante, y la preparación líquida puede prepararse seleccionando un aditivo de entre los mismos según la necesidad y la mezcla.

15 Por ejemplo, en el caso de un comprimido, en la composición farmacéutica completa, el contenido de un aglutinante es normalmente de 1 a 10 partes en peso (preferentemente de 2 a 5 partes en peso), el contenido de un disgregante es normalmente de 1 a 40 partes en peso (preferentemente de 5 a 30 partes en peso), el contenido de un lubricante es normalmente de 0,1 a 10 partes en peso (preferentemente de 0,5 a 3 partes en peso) y el contenido de un agente fluidizante es normalmente de 0,1 a 10 partes en peso (preferentemente de 0,5 a 5 partes en peso).

20 La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a un animal de sangre caliente (particularmente un ser humano). La dosis de Compuesto (A) o una sal farmacológicamente aceptable de la misma que es un ingrediente activo varía dependiendo de las diversas afecciones, tales como síntomas, edad y peso corporal de un paciente, sin embargo, en el caso, por ejemplo, de una administración oral, puede administrarse a un ser humano a una dosis de 0,1 mg/cuerpo a 20 mg/cuerpo (preferentemente de 0,5 mg/cuerpo a 10 mg/cuerpo) de una a tres veces al día dependiendo de los síntomas.

Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un cristal de (S)-1-(2-hidroxiethyl)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida. El cristal de la presente invención tiene una excelente estabilidad y es útil como un medicamento, tal como un fármaco antihipertensivo.

Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] La Fig. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 8. En el dibujo, la ordenada representa la intensidad de difracción en unidades de recuento/seg (cps), y la abscisa representa los valores del ángulo de difracción 2θ .

35 [Fig. 2] La Fig. 2 muestra una curva de DSC de un cristal (Cristal A) obtenido en el Ejemplo 8. En el dibujo, la ordenada representa el flujo de calor (mW), y la abscisa representa la temperatura ($^{\circ}\text{C}$).

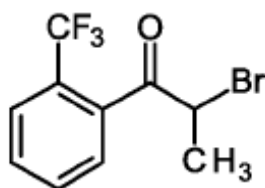
Descripción de las realizaciones

En adelante, en la presente memoria, la presente invención se describirá con más detalle mostrando Ejemplos de la presente invención y similares, sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplos

40 (Ejemplo 1 - Referencia) 2-bromo-1-[2-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona

[Producto quím. 19]



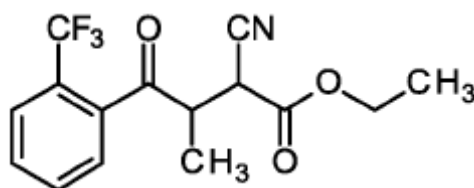
A 1-[2-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona (75 g (370 mmol)), se añadieron t-butil metil éter (750 ml) y bromo (1,18 g (7,4 mmol)). La mezcla resultante se agitó a entre 15 y 30 $^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 30 minutos, y después de

confirmar que el color del bromo había desaparecido, la mezcla se enfrió a entre 0 y 5 °C. Mientras se mantenía la temperatura a entre 0 y 10 °C, se añadió bromo (59,13 g (370 mmol)) a la misma y la mezcla resultante se agitó. Después de agitar la mezcla durante aproximadamente 2,5 horas, se añadió a la misma una solución acuosa de carbonato de potasio al 10% p/v (300 ml) mientras se mantenía la temperatura a entre 0 y 25 °C, y se añadió además sulfito de sodio (7,5 g) a la misma, seguido de calentamiento a entre 20 y 30 °C. Esta solución se sometió a separación de líquido, y a la capa orgánica obtenida se añadió agua (225 ml) para lavar la capa orgánica. A continuación, la capa orgánica se concentró a presión reducida, de manera que se obtuvo una solución de t-butil metil éter (225 ml) del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,91 (3H, d, J = 4,0 Hz), 4,97 (1H, q, J = 6,7 Hz), 7,60-7,74 (4H, m)

10 **(Ejemplo 2 - Referencia) 2-ciano-3-metil-4-oxo-4-[2-(trifluorometil)fenil]butanoato de etilo**

[Producto quím. 20]

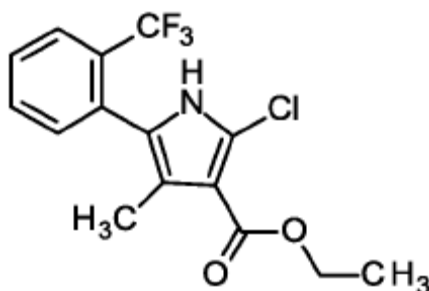


15 A la solución de 2-bromo-1-[2-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona/t-butil metil éter (220 ml) obtenida en el Ejemplo 1, se añadieron secuencialmente dimetilacetamida (367 ml), acetato de cianoetilo (53,39 g (472 mmol)) y carbonato de potasio (60,26 g (436 mmol)), y la mezcla resultante se calentó a entre 45 y 55 °C y se agitó. Una vez agitada la mezcla durante aproximadamente 2 horas, la mezcla se enfrió a entre 20 y 30 °C y, a continuación, se añadieron a la misma agua (734 ml) y tolueno (367 ml) para efectuar la extracción. A continuación, se añadió agua (513 ml) a la capa orgánica resultante para lavar la capa orgánica (el lavado se realizó dos veces). Posteriormente, la capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida, de manera que se obtuvo una solución de tolueno (220 ml) del compuesto del título.

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,33-1,38 (6H, m), 3,80-3,93 (2H, m), 4,28-4,33 (2H, m), 7,58-7,79 (4H, m).

(Ejemplo 3- Referencia) 2-cloro-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

[Producto quím. 21]



25 A la solución de tolueno (217 ml) de 2-ciano-3-metil-4-oxo-4-[2-(trifluorometil)fenil]butanoato de etilo obtenido mediante el procedimiento de producción del Ejemplo 2, se añadieron acetato de etilo (362 ml) y cloruro de tionilo (42,59 g (358 mmol)) a entre 20 y 30 °C, seguido de enfriamiento a entre -10 y 5 °C. A continuación, se insufló cloruro de hidrógeno gaseoso (52,21 g (1.432 mmol)) a la mezcla y se añadió ácido sulfúrico concentrado (17,83 g (179 mmol)) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a entre 15 y 30 °C. Después de agitar la mezcla durante aproximadamente 20 horas, se añadió acetato de etilo (1.086 ml) a la misma, seguido de calentamiento a entre 30 y 40 °C, y se añadió agua (362 ml) a la misma y, a continuación, la mezcla resultante se sometió a separación de líquido. A la capa orgánica obtenida mediante separación de líquido, se añadió agua (362 ml), seguido de separación de líquido y, a continuación, se añadió una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio al 5% p/v (362 ml) a la misma, seguido de separación de líquido.

35 Posteriormente, la capa orgánica se concentró a presión reducida, y se añadió además tolueno (579 ml) a la misma, seguido de concentración a presión reducida y, a continuación, se añadió tolueno (72 ml) a la misma, y la mezcla se enfrió a entre 0 y 5 °C. Después de agitar la mezcla durante aproximadamente 2 horas, el cristal depositado se filtró y se lavó con tolueno (217 ml) enfriado a entre 0 y 5 °C. El producto de cristal húmedo obtenido se secó a presión reducida a 40 °C, de manera que se obtuvo el compuesto del título (97,55 g, rendimiento: 82,1%).

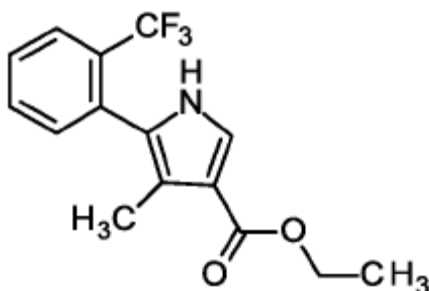
40

ES 2 700 962 T3

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,38 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,11 (3H, s), 4,32 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,50-7,62 (2H, m), 7,77 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,31 (1H, a).

(Ejemplo 4 - Referencia) 4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

[Producto quím. 22]



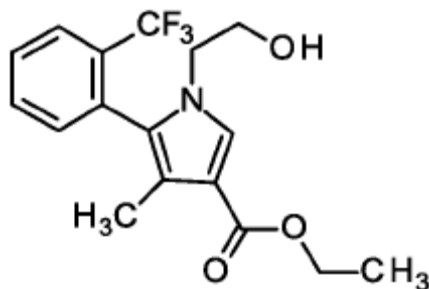
5 A 2-cloro-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (97,32 g (293 mmol)) obtenido mediante el procedimiento de producción del Ejemplo 3, se añadieron etanol (662 ml), tetrahidrofurano (117 ml), agua (49 ml), formiato de sodio (25,91 g (381 mmol)) y un catalizador de paladio-carbón al 5% (contenido de agua: 52,1%, 10,16 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a entre 55 y 65 °C y se agitó. Después de agitar la mezcla durante aproximadamente 1 hora, la mezcla se enfrió a 40 °C o menos, y se añadieron a la misma tetrahidrofurano (97 ml) y un adyuvante de filtrado (KC Flock, Nippon Paper Industries) (4,87 g). A continuación, el catalizador se filtró y el residuo se lavó con etanol (389 ml). El filtrado y la solución de etanol usados para el lavado se combinaron, y la solución combinada se concentró a presión reducida. Posteriormente, se añadió agua (778 ml) a la misma y la mezcla se agitó a entre 20 y 30 °C durante 0,5 horas o más. El cristal depositado se filtró y se lavó con una solución mixta de etanol/agua = 7/8 (292 ml). El producto de cristal húmedo obtenido de esta manera se secó a presión reducida a 40 °C, de manera que se obtuvo el compuesto del título (86,23 g, rendimiento: 98,9%).

10

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,18 (3H, s), 4,29 (2H, m), 7,40-7,61 (4H, m), 7,77 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,39 (1H, a)

(Ejemplo 5 - Referencia) (RS)-1-(2-hidroxietyl)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

[Producto quím. 23]



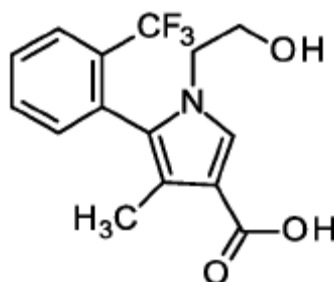
20 A 4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (65,15 g (219 mmol)) obtenido mediante el procedimiento de producción del Ejemplo 4, se añadieron secuencialmente N,N-dimetilacetamida (261 ml), carbonato de etileno (28,95 g (328,7 mmol)) y 4-dimetilaminopiridina (2,68 g (21,9 mmol)) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a 105-120 °C y se agitó. Después de agitar la mezcla durante aproximadamente 10 horas, la mezcla se enfrió a entre 20 y 30 °C, y se añadieron tolueno (1.303 ml) y agua (326 ml) a la misma, y se extrajo la capa orgánica. A continuación, se añadió agua (326 ml) a la capa orgánica para lavar la capa orgánica (el lavado se realizó tres veces). La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida, y se añadió etanol (652 ml) a la misma, y la mezcla resultante se concentró adicionalmente a presión reducida. A continuación, se añadió etanol (130 ml) a la misma, de manera que se obtuvo una solución en etanol del compuesto del título (326 ml).

25

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,84 (1H, singlete ancho), 2,00 (3H, s), 3,63-3,77 (4H, m), 4,27 (2H, m), 7,35-7,79 (5H, m)

(Ejemplo 6 - Referencia) Ácido (RS)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico

[Producto quím. 24]



5 A la solución de (RS)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo/solución de etanol (321 ml) obtenida mediante el procedimiento de producción del Ejemplo 5, se añadieron agua (128,6 ml) e hidróxido sódico (21,4 g (519 mmol)) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 65-78 °C. Después de agitar la mezcla durante aproximadamente 6 horas, la mezcla se enfrió a entre 20 y 30 °C, y se añadió agua (193 ml) a la misma. A continuación, el pH de la mezcla resultante se ajustó a entre 5,5 y 6,5 usando ácido clorhídrico 6 N mientras se mantenía la temperatura a entre 20 y 30 °C. A la mezcla cuyo pH se ajustó, se añadió ácido (RS)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico (6,4 mg) como un cristal de siembra, y se añadió agua (193 ml). A continuación, la mezcla se enfrió a entre 0 y 5 °C, y una vez más, el pH de la mezcla se ajustó a entre 3 y 4 usando ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora. Posteriormente, el cristal depositado se filtró y se lavó con una solución acuosa de etanol al 20% (93 ml) enfriada a entre 0 y 5 °C. El producto de cristal húmedo obtenido de esta manera se secó a presión reducida a 40 °C, de manera que se obtuvo el compuesto del título (64,32 g, rendimiento: 95,0%).

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,87 (3H, s), 3,38-3,68 (4H, m), 7,43-7,89 (5H, m)

(Ejemplo 7 - Referencia) Sal de quinina de ácido (S)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico

(7-1) Sal de quinina de ácido (S)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico

20 A ácido (RS)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico (50,00 g (160 mmol)) obtenido mediante el procedimiento de producción del Ejemplo 6, se añadieron N,N-dimetilacetamida (25 ml) y acetato de etilo (85 ml) a temperatura ambiente y se disolvieron en el mismo. (Solución 1)

25 A quinina (31,05 g (96 mmol)), se añadieron N,N-dimetilacetamida (25 ml), acetato de etilo (350 ml) y agua (15 ml), y la mezcla resultante se calentó a entre 65 y 70 °C y, a continuación, se añadió gota a gota la Solución 1 a la misma. Después de agitar la mezcla a entre 65 y 70 °C durante aproximadamente 1 hora, la mezcla se enfrió gradualmente a entre 0 y 5 °C (velocidad de enfriamiento aproximada: aproximadamente 0,3 °C/min) y se agitó durante aproximadamente 0,5 horas a esa temperatura. El cristal resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo (100 ml) enfriado a 5 °C o menos, y el producto de cristal húmedo obtenido se secó a presión reducida a 40 °C, de manera que se obtuvo el compuesto del título (43,66 g) (rendimiento: 42,9%). El exceso diastereomérico de la sal obtenida fue del 98,3%ed.

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,30-2,20 (10H, m), 2,41-2,49 (2H, m), 2,85-3,49 (6H, m), 3,65-3,66 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,82 (1H, singlete ancho), 4,92-5,00 (2H, m), 5,23-5,25 (1H, m), 5,60 (1H, a), 5,80-6,00 (1H, m), 7,36-7,92 (9H, m), 8,67 (1H, d, J = 4,6 Hz)

35 (7-2) Determinación mediante HPLC del exceso diastereomérico (%ed) de la sal de quinina de ácido (S)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico

Se recogieron aproximadamente 10 mg del compuesto del título y se diluyeron con una solución acuosa de acetonitrilo al 50% v/v a 10 ml, de manera que se preparó una solución de muestra.

Columna: DAICEL CHIRALPAK IC-3 (4,6 mm I.D. × 250 mm, 3 μm)

Fase móvil A: solución tampón de fosfato 0,02 mol/l (pH 3)

40 Fase móvil B: acetonitrilo

Suministro de fase móvil: la relación de mezclado de la fase móvil A a la fase móvil B se muestra en la Tabla 1 siguiente.

[Tabla 1]

Tiempo (min)	Fase móvil A (vol%)	Fase móvil B (vol%)
0-13	100	0
13-18	100 → 40	0 → 60
18-20	100	0

Detección: UV 237 nm

Caudal: aproximadamente 0,8 ml/min

5 Temperatura de la columna: temperatura constante de aproximadamente 30 °C Tiempo de medición: aproximadamente 20 minutos

Volumen de inyección: 5 µl

10 El exceso diastereomérico (%ed) se calculó según la fórmula siguiente usando las relaciones de área de pico del compuesto del título (tiempo de retención: aproximadamente 12 min) y la forma R (tiempo de retención: aproximadamente 13 min).

$$\%ed = \left\{ \left[\frac{\text{(la relación de área de pico del compuesto del título (forma S))}}{\text{(la relación de área de pico de la forma R)}} \right] \div \left[\frac{\text{(la relación de área de pico del compuesto del título (forma S))}}{\text{(la relación de área de pico de la forma R)}} \right] \right\} \times 100$$

(Ejemplo 8) (S)-1-(2-hidroxiethyl)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto (A))

(8-1) Ácido (S)-1-(2-hidroxiethyl)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico

15 A ácido (S)-1-(2-hidroxiethyl)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico (8 α ,9R)-6'-metoxicinonan-9-ol (40,00 g (63 mmol)) obtenido mediante el procedimiento de producción del Ejemplo 7, se añadieron acetato de etilo (400 ml) y una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (100 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, seguido de separación de líquido. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida (120 ml), se añadió acetato de etilo (200 ml) a la misma y la mezcla resultante se concentró adicionalmente a presión reducida, de manera que se obtuvo una solución que contenía el compuesto del título (120 ml).

(8-2) N-[[4-(metilsulfonyl)fenil]amino]oxamato de 2-((S)-3-metil-4-[[4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-1-il)etilo

25 Se mezclaron acetato de etilo (240 ml), tetrahidrofurano (80 ml) y cloruro de oxalilo (20,72 g (163 mmol)), y la mezcla resultante se enfrió a entre 10 y 15 °C. Posteriormente, se añadió a la misma la solución obtenida en el Ejemplo (8-1) mientras se mantenía la temperatura a entre 10 y 15 °C, y la mezcla resultante se calentó a entre 15 y 20 °C y se agitó durante aproximadamente 1 hora. Después de agitar, se añadieron acetonitrilo (120 ml) y piridina (2,46 g (31 mmol)) a la misma, y la solución de reacción se concentró a presión reducida (120 ml), y se añadió acetonitrilo (200 ml) a la misma, y la mezcla resultante se concentró adicionalmente a presión reducida (120 ml).

Una vez completada la concentración a presión reducida, se añadió acetonitrilo a la misma (200 ml), y la mezcla resultante se enfrió a entre 10 y 15 °C (Solución de reacción 1).

35 Después de añadir secuencialmente acetonitrilo (240 ml), piridina (12,39 g (157 mmol)) y 4-(metilsulfonyl)anilina (26,85 g (157 mmol)), se añadió la Solución de reacción 1 mientras se mantenía la temperatura a entre 10 °C y 15 °C, y la mezcla resultante se calentó a entre 20 y 25 °C y se agitó durante aproximadamente 1 hora.

40 A la solución de reacción obtenida de esta manera, se añadieron acetonitrilo (40 ml), una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (120 ml) y cloruro de sodio (10,0 g), y la mezcla resultante se agitó, seguido de separación de líquido. Una vez más, a la capa orgánica se añadieron una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (120 ml) y cloruro de sodio (10,0 g), y la mezcla resultante se agitó, seguido de separación de líquido. La capa orgánica obtenida se filtró y se concentró a presión reducida (400 ml). Al líquido concentrado, se añadió agua (360 ml) y se agitó durante aproximadamente 1 hora. A continuación, el cristal resultante se filtró y se lavó con una solución acuosa de acetonitrilo al 50% v/v (120 ml), de manera que se obtuvo un producto húmedo del compuesto del título

(producto sin secar, 62,02 g).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,94 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,81 (t, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,45 (t, 2H, J = 5,81 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 4,39 Hz), 7,74 (t, 2H, J = 3,68 Hz), 7,86 (dd, 3H), 7,92 (dd, 3H, J = 6,94, 2,13 Hz), 7,97 (dd, 2H, J = 6,80, 1,98 Hz), 8,02 (dd, 2H), 10,03 (s, 1H), 11,19 (s, 1H)

- 5 (8-3) (S)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto (A))

Al cristal del producto húmedo obtenido en (8-2), se añadieron t-butil metil éter (200 ml), acetonitrilo (40 ml), una solución acuosa de hidróxido de potasio al 48% p/p (16 g) y agua (200 ml), y la mezcla resultante se agitó a entre 25 y 35 °C durante aproximadamente 2 horas. Después de agitar, se realizó una separación de líquido, y la capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida (120 ml), y se añadió etanol (240 ml) a la misma, y la mezcla resultante se concentró adicionalmente a presión reducida (120 ml). Después de completar la concentración a presión reducida, se añadieron etanol (36 ml) y agua (12 ml) a la misma, y la mezcla resultante se calentó a 35 a 45 °C, y luego, se añadió agua (280 ml) gota a gota a la misma mientras se mantenía la temperatura a entre 35 y 45 °C para depositar un cristal. La solución de cristalización se enfrió a temperatura ambiente, y el cristal se filtró. A continuación, el cristal se lavó con una solución acuosa de etanol al 30% v/v (80 ml) y se secó a presión reducida a 40 °C, de manera que se obtuvo el compuesto del título en forma de un cristal (26,26 g, rendimiento: 89,7%) La cantidad de enantiómero del cristal obtenido fue del 0,3%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,74 (1H, singlete ancho), 2,08 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,63-3,80 (4H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,48 (1H, s), 7,58-7,67 (2H, m), 7,77-7,90 (6H, m)

- 20 (8-4) Procedimiento de determinación mediante HPLC de la cantidad (%) de enantiómero de (S)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

Se recogieron aproximadamente 10 mg del compuesto del título y se diluyeron con una solución acuosa de acetonitrilo al 50% v/v a 10 ml, de manera que se preparó una solución de muestra.

- 25 Columna: DAICEL CHIRALPAK OJ-RH (4,6 mm I.D. × 150 mm, 5 μm)
Fase móvil A: acetonitrilo/agua = 9/16
Fase móvil B: acetonitrilo
Suministro de fase móvil: La relación de mezclado de la fase móvil A a la fase móvil B se muestra en la Tabla 2 siguiente.

[Tabla 2]

Tiempo (min)	Fase móvil A (vol%)	Fase móvil B (vol%)
0-10	100	0
10-20	100 → 30	0 → 70
20-30	100	0

- 30 Detección: UV 287 nm
Caudal: aproximadamente 0,8 ml/min
Temperatura de la columna: temperatura constante a aproximadamente 30 °C
Tiempo de medición: aproximadamente 30 minutos
35 Volumen de inyección: 5 μl

La cantidad de enantiómero se calculó según la fórmula siguiente usando las áreas de los picos de una solución convencional del compuesto del título (tiempo de retención: aproximadamente 9,2 minutos) y el enantiómero (tiempo de retención: aproximadamente 8,2 minutos).

$$\text{Cantidad de enantiómero (\%)} = \left(\frac{\text{el área de pico del enantiómero}}{\text{el área de pico del compuesto del título}} \right) \times 100$$

- 40 (8-5) Difractometría de rayos X de (S)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

ES 2 700 962 T3

La difracción de rayos X se realizó para el cristal del compuesto del título obtenido en (8-3) introduciendo la muestra en un soporte de muestras de vidrio usando un difractómetro de rayos X RINT 2200V fabricado por Rigaku Corporation bajo las condiciones siguientes. El patrón de difracción de rayos X en polvo ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$) del cristal obtenido se muestra en la Fig. 1, y los picos que tienen una intensidad relativa de 5 o más cuando la intensidad de pico máxima en la Fig. 1 se consideraba como 100 se muestran en la Tabla 3.

5

[Tabla 3]

n.º de pico	2 θ	Valor d	Intensidad relativa	n.º de pico	2 θ	Valor d	Intensidad relativa
1	6,80	12,99	52	31	26,96	3,30	21
2	9,90	8,93	5	32	27,52	3,24	16
3	10,82	8,17	7	33	28,10	3,17	9
4	11,18	7,91	5	34	28,32	3,15	12
5	12,32	7,18	22	35	28,66	3,11	6
6	12,58	7,03	5	36	29,26	3,05	30
7	13,60	6,51	18	37	30,56	2,92	10
8	14,10	6,28	12	38	30,94	2,89	11
9	14,46	6,12	46	39	31,80	2,81	19
10	14,90	5,94	6	40	32,08	2,79	17
11	15,28	5,798	9	41	32,46	2,76	8
12	15,76	5,62	6	42	32,74	2,73	9
13	16,30	5,43	44	43	33,96	2,64	9
14	17,06	5,19	55	44	34,54	2,59	6
15	17,36	5,10	8	45	35,00	2,56	5
16	17,62	5,03	8	46	35,50	2,53	14
17	17,82	4,97	8	47	35,82	2,50	23
18	18,42	4,81	18	48	36,44	2,46	11
19	19,24	4,61	100	49	36,98	2,43	10
20	19,86	4,47	37	50	37,44	2,40	6
21	20,36	4,36	35	51	38,06	2,36	6
22	20,84	4,26	18	52	38,92	2,31	12
23	21,84	4,07	50	53	39,54	2,28	5
24	22,52	3,94	24	54	40,34	2,23	16
25	22,80	3,90	56	55	40,98	2,20	5
26	23,20	3,83	27	56	41,36	2,18	21
27	23,50	3,78	14	57	41,96	2,15	7
28	24,60	3,62	66	58	42,18	2,14	9
29	25,48	3,499	56	59	43,64	2,07	10

ES 2 700 962 T3

30	25,98	3,43	11	60	44,42	2,04	11
----	-------	------	----	----	-------	------	----

<Condiciones de análisis>

Rayos X: Cu-K α 1/40kV/40mA

Goniómetro: Ultima + goniómetro horizontal I

rango de barrido 2 θ : de 2 a 45°

- 5 (8-6) Calorimetría de barrido diferencial de (S)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

Se pesaron aproximadamente 5 mg de un compuesto de prueba y se colocaron sobre una bandeja de aluminio para la medición, y se realizó una calorimetría en un intervalo entre temperatura ambiente y 250 °C a una velocidad de calentamiento de 5 °C/min en un estado en el que la bandeja se abrió usando un calorímetro de barrido diferencial DSC 3100 fabricado por Mac Science Corporation. La curva DSC obtenida mediante la calorimetría de barrido diferencial se muestra en la Fig. 2.

(Ejemplo 12) Procedimiento de producción (2) para (S)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto (A))

(12-1) Ácido (S)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico

- 15 A ácido (S)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico (8a,9R)-6'-metoxicinonano-9-ol (10,00 g (16 mmol)) obtenido mediante el procedimiento de producción del Ejemplo 7, se añadieron t-butil metil éter (90 ml), agua (10 ml) y una solución acuosa de ácido clorhídrico al 36% p/p (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, seguido de separación de líquido. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida (30 ml) y se añadió acetato de etilo (50 ml) a la misma, y la mezcla resultante se concentró adicionalmente a presión reducida, de manera que se obtuvo una solución que contenía el compuesto del título (30 ml).

(12-2) N-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]oxamato de 2-((S)-3-metil-4-[[4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-1-il)etilo

- 25 Se mezclaron acetato de etilo (50 ml), tetrahidrofurano (20 ml) y cloruro de oxalilo (5,18 g (41 mmol)), y la mezcla resultante se enfrió a entre 0 y 5 °C. A continuación, la solución obtenida en el Ejemplo (12-1) se añadió a la misma mientras se mantenía la temperatura a entre 0 y 5 °C, y la mezcla resultante se agitó a entre 0 y 10 °C durante 6 horas. Después de agitar, se añadieron acetonitrilo (30 ml) y piridina (0,62 g (8 mmol)) a la misma, y la solución de reacción se concentró a presión reducida (30 ml), y se añadió acetonitrilo (50 ml) a la misma, y la mezcla resultante se concentró adicionalmente a presión reducida (30 ml).

- 30 Después de completar la concentración a presión reducida, se añadieron acetonitrilo (10 ml) y cloruro de oxalilo (0,10 g (1 mmol)) y la mezcla resultante se enfrió a entre 0 y 5 °C (Solución de reacción 1).

Después de añadir secuencialmente acetonitrilo (30 ml), piridina (3,15 g (40 mmol)) y 4-(metilsulfonil)anilina (6,71 g (39 mmol)), se añadió la Solución de reacción 1 a la misma mientras se mantenía la temperatura a entre 10 y 15 °C, y la mezcla resultante se calentó a entre 20 y 25 °C y se agitó durante aproximadamente 1 hora.

- 35 La materia insoluble se filtró de la solución de reacción obtenida y se lavó con acetonitrilo (10 ml) y, a continuación, se añadió agua (15 ml) a la misma, y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 2 horas. A continuación, se añadió agua (75 ml) gota a gota durante aproximadamente 1 hora. Después de agitar la suspensión resultante durante aproximadamente 1 hora, el cristal se filtró y se lavó con una solución acuosa de acetonitrilo al 50% v/v (20 ml), de manera que se obtuvo un producto húmedo del compuesto del título (producto sin secar, 15,78 g)

- 40 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,94 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,81 (t, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,45 (t, 2H, J = 5,81 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 4,39 Hz), 7,74 (t, 2H, J = 3,68 Hz), 7,86 (dd, 3H), 7,92 (dd, 3H, J = 6,94, 2,13 Hz), 7,97 (dd, 2H, J = 6,80, 1,98 Hz), 8,02 (dd, 2H), 10,03 (s, 1H), 11,19 (s, 1H)

- 45 (12-3) (S)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto (A))

- Al cristal del producto húmedo obtenido en (12-2), se añadieron t-butil metil éter (50 ml), acetonitrilo (10 ml), una solución acuosa de hidróxido potásico al 48% p/p (4 g) y agua (50 ml), y la mezcla resultante se agitó a entre 15 y 25 °C durante aproximadamente 2 horas. Después de agitar, se realizó una separación de líquido, y la capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida (30 ml), y se añadió etanol (60 ml) a la misma, y la mezcla resultante se concentró adicionalmente a presión reducida (30 ml). Una vez completada la concentración a presión

reducida, se añadieron etanol (14 ml) y agua (20 ml) a la misma y, a continuación, se añadió un cristal de siembra para depositar un cristal. Después de añadir agua (50 ml) gota a gota a la misma durante aproximadamente 1 hora, la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 1 hora, y el cristal resultante se filtró. Posteriormente, el cristal se lavó con una solución acuosa de etanol al 30% v/v (10 ml) y se secó a presión reducida a 40 °C, de manera que se obtuvo el compuesto del título en forma de un cristal (6,36 g, rendimiento: 87,0%) La cantidad de enantiómero del cristal obtenido fue del 0,05%. La cantidad de enantiómero se determinó mediante el procedimiento descrito en el (Ejemplo 8-4).

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,74 (1H, singlete ancho), 2,08 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,63-3,80 (4H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,48 (1H, s), 7,58-7,67 (2H, m), 7,77-7,90 (6H, m)

10 **(Ejemplo de Formulación 1) <Cápsula>**

El cristal (5 g) obtenido en el Ejemplo 8, lactosa (115 g), almidón de maíz (58 g) y estearato de magnesio (2 g) se mezclaron usando un mezclador de tipo V, y la mezcla resultante se introdujo en una cápsula (180 mg por cápsula), de manera que se obtuvo una cápsula.

(Ejemplo de Formulación 2) <Comprimido>

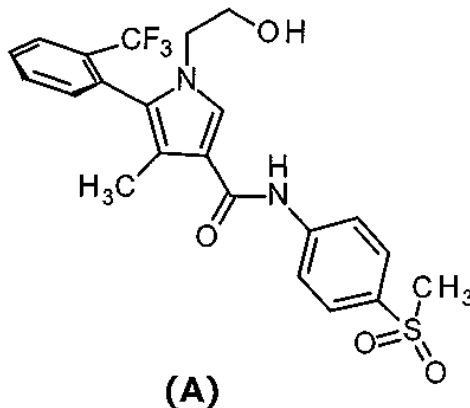
- 15 El cristal (5 g) obtenido en el Ejemplo 8, lactosa (90 g), almidón de maíz (34 g), celulosa cristalina (20 g) y estearato de magnesio (1 g) se mezclaron usando un mezclador de tipo V, y la mezcla resultante se comprimó (una masa de 150 mg por comprimido) usando una máquina de formación de comprimidos, de manera que se obtuvo un comprimido.

(Ejemplo de Formulación 3) <Suspensión>

- 20 Se preparó un medio de dispersión en el que se dispersó o disolvió metilcelulosa en agua purificada. El cristal obtenido en el Ejemplo 8 se pesó y se colocó en un mortero y se amasó concienzudamente mientras se añadía el medio de dispersión indicado anteriormente al mismo, en pequeñas porciones, y a continuación se añadió agua purificada al mismo, de manera que se preparó una suspensión (100 g).

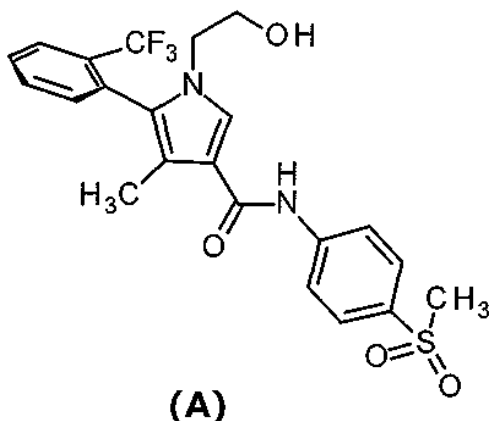
REIVINDICACIONES

1. Un cristal de (S)-1-(2-hidroxiethyl)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida representado por el siguiente fórmula (A):



5 que muestra picos característicos en ángulos de difracción 2θ de 6,80, 17,06, 19,24, 22,80 y 25,48 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con radiación de $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

2. Un cristal de (S)-1-(2-hidroxiethyl)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida representado por la siguiente fórmula (A):



10 que muestra los picos principales en los ángulos de difracción 2θ de 6,80, 12,32, 13,60, 14,46, 16,30, 17,06, 18,42, 19,24, 19,86, 20,36, 20,82, 21,84, 22,50, 22,80, 23,20, 23,50, 24,60, 24,88, 25,88, 26,96, 27,96, 29,26, 31,80, 32,08, 35,82, 40,32 y 41,36 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con radiación de cobre $K\alpha$ (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

15 3. Una composición farmacéutica, que comprende el cristal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 como principio activo.

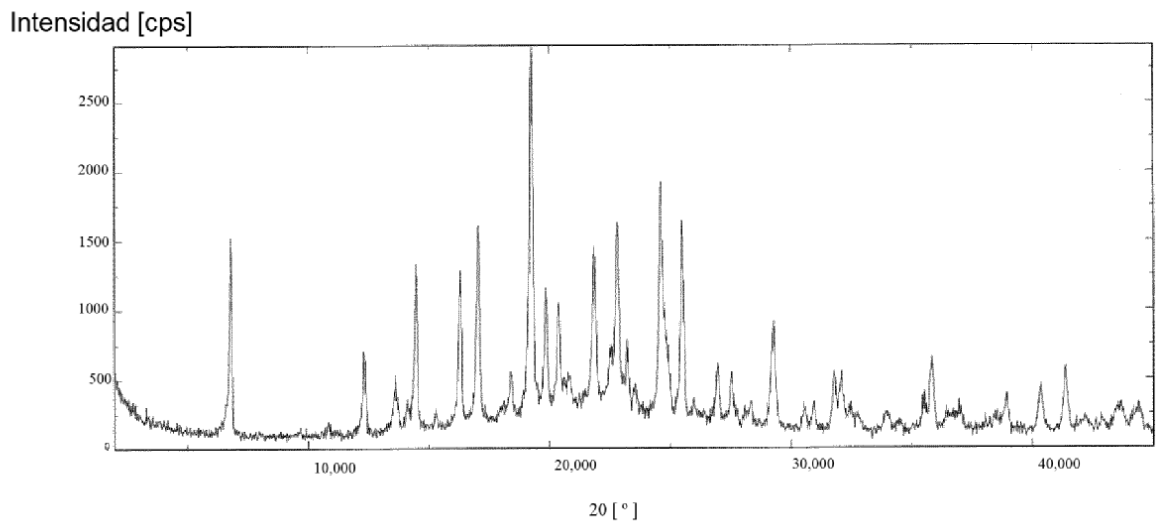
4. El cristal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para su uso como agente profiláctico o terapéutico para la hipertensión, angina de pecho, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía, arteriosclerosis, infarto cerebral, fibrosis, aldosteronismo primario o una enfermedad cardíaca, como principio activo.

20 5. El cristal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para su uso como agente terapéutico para la hipertensión, como principio activo.

6. El cristal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para su uso como agente terapéutico para la nefropatía diabética, como principio activo.

7. El cristal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para su uso como medicamento.

[FIG. 1]



[FIG. 2]

