



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 778**

51 Int. Cl.:  
**C07D 405/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02758667 .6**

86 Fecha de presentación : **13.09.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1430049**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2004**

54 Título: **Polimorfos de un derivado de 1-pirrol, útiles como compuestos intermedios destinados a la preparación de la atorvastatina.**

30 Prioridad: **14.09.2001 HU 0103702**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2008**

73 Titular/es: **EGIS Gyógyszergyár Nyrt**  
**Keresztúri út 30-38**  
**1106 Budapest, HU**

72 Inventor/es: **Barkoczy, József;**  
**Simig, Gyula;**  
**Greff, Zoltán;**  
**Kotay Nagy, Péter;**  
**Szent Királyi, Zsuzsa;**  
**Bartha, Ferenc;**  
**Vereczkeyne Donath, Györgyi y**  
**Nagy, Kálmán**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Polimorfos de un derivado de 1-pirrol, útiles como compuestos intermedios destinados a la preparación de la atorvastatina.

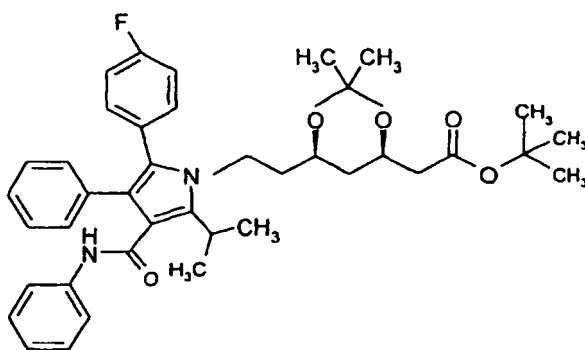
### Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos polimorfos del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético y a un procedimiento para la preparación del mismo.

Más particularmente, la invención se refiere a las nuevas formas I y II cristalinas del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético y a un procedimiento para la preparación del mismo.

### Antecedentes técnicos

El éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético de Fórmula

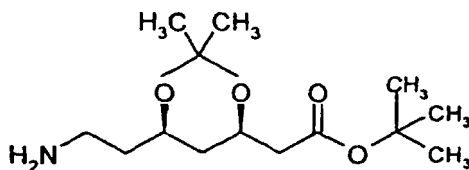


(I)

es un conocido y valioso compuesto intermedio farmacéutico útil en la preparación de la HMG-CoA [sal hemicálcica del ácido (3R,5R)-3,5-dihidroxi-[3-fenil-4-(fenilamina)-carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metil-etil)-1H-pirrol-1-il-etil-heptanoico inhibidor de la enzima que reduce a la hidroximetil-glutari-coenzima] que tiene la INN (International Non-Proprietary Name) de atorvastatina.

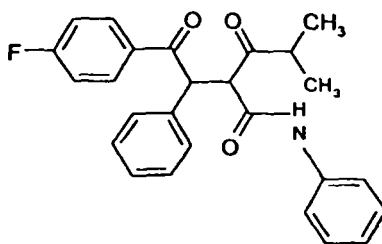
### Antecedentes técnicos

El éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético de Fórmula I fue descrito en el documento EP-B 330.172. Según dicha patente el éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético de Fórmula I se prepara haciendo reaccionar (4R-cis)-1,1-dimetil-etil-6-(2-amino-etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-acetato de Fórmula



(II)

con la 2-[1-fenil-2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-4-metil-N-metil-N-fenil-3-oxo-pentanamida de Fórmula



(III)

en una mezcla 9:1 de heptano y tolueno bajo calentamiento a ebullición durante 24 horas, enfriamiento de la mezcla de reacción, adición de algo de 2-propanol y aislamiento del producto precipitado por filtración. La referencia no dice nada sobre la descripción del punto de fusión del producto ni se menciona la forma cristalina del producto.

Según la patente US nº 5.103.024 la reacción se realiza según se describe en el documento EP-B 330.172 salvo que se utiliza una mezcla 9:1 de tolueno y heptano; la mezcla de reacción se calienta a continuación a ebullición durante 24 horas, se enfría, se añade algo de 2-propanol y el compuesto precipitado de Fórmula I se aísla por filtración. No se da a conocer nada acerca del punto de fusión y que la forma cristalina es el producto.

En la patente US nº 5.155.251, se da a conocer el ejemplo experimental del documento EP-B 330.172. Esta referencia no contiene ninguna directriz sobre el punto de fusión ni de la forma cristalina del compuesto de Fórmula I.

Según *Tetrahedron Letters* vol. 33, Np. 17, 2283-2284 (1992) la reacción de los compuestos de las Fórmulas II y III se realiza en una mezcla 1:4:1 de tolueno, heptano y tetrahidrofurano en presencia de ácido píválico como catalizador. El aislamiento del producto de la mezcla de reacción no se describe, ni se da a conocer si el compuesto de Fórmula I se sintetiza en forma sólida.

Recientemente ha aparecido una fuerte demanda de productos puros y morfológicamente uniformes. Los procedimientos tecnológicos requieren cada vez más productos que poseen propiedades de filtración y de secado constantes, estables e idénticas. Por razones económicas hay necesidad de productos morfológicamente uniformes que puedan prepararse por procedimientos fácilmente accesibles a escala industrial, adecuados para producir a escala y proporcionar un producto de forma cristalina constantemente idéntica.

Es conocido que los productos amorfos pueden filtrarse y secarse con dificultad, la producción a escala del procedimiento de preparación se encuentra con considerables dificultades y la estabilidad del producto no es satisfactoria.

## Sumario de la invención

El objetivo de la invención es el desarrollo de nuevas formas cristalinas del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético que son fáciles de filtrar y secar, son estables durante un largo periodo y pueden almacenarse de forma satisfactoria.

El objetivo anterior se alcanza mediante la presente invención.

La invención se basa en el reconocimiento de que el éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético de Fórmula I puede prepararse en dos formas cristalinas polimorfas morfológicamente uniformes que cumplen los requisitos anteriores.

Dichos nuevos polimorfos morfológicamente uniformes se denominan polimorfos I y II en la memoria de la patente y en las reivindicaciones.

## Detalles de la invención

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona la forma cristalina I del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético caracterizado por el modelo de difracción de rayos X en polvo expresado en la Tabla 1 y en la Figura 1, medido utilizando radiación de  $\text{CuK}\alpha$ :

TABLA 1

| <b>Posición de las líneas de difracción y de las intensidades relativas<br/>(&gt;10% del polimorfo I)</b> |                      |                       |                         |                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| <b>Pico nº</b>                                                                                            | <b>2°<br/>[grad]</b> | <b>d(hkl)<br/>[Å]</b> | <b>I(abs)<br/>[cts]</b> | <b>I(rel)<br/>[%]</b> |
| 1                                                                                                         | 9,85                 | 8,9800                | 6701                    | 100,00                |
| 2                                                                                                         | 11,20                | 7,8983                | 996                     | 14,86                 |
| 3                                                                                                         | 13,14                | 6,7401                | 771                     | 11,51                 |
| 4                                                                                                         | 15,89                | 5,5793                | 1043                    | 15,56                 |
| 5                                                                                                         | 17,76                | 4,9940                | 2565                    | 38,28                 |
| 6                                                                                                         | 18,29                | 4,8508                | 2710                    | 40,44                 |
| 7                                                                                                         | 18,69                | 4,7483                | 2152                    | 32,11                 |
| 8                                                                                                         | 19,17                | 4,6300                | 3325                    | 49,62                 |
| 9                                                                                                         | 19,66                | 4,5155                | 983                     | 14,67                 |
| 10                                                                                                        | 20,24                | 4,3865                | 10064                   | 15,88                 |
| 11                                                                                                        | 21,10                | 4,2107                | 671                     | 10,01                 |
| 12                                                                                                        | 21,49                | 4,1351                | 1362                    | 20,33                 |
| 13                                                                                                        | 22,05                | 4,0310                | 889                     | 13,27                 |
| 14                                                                                                        | 22,90                | 3,8836                | 863                     | 12,88                 |
| 15                                                                                                        | 26,41                | 3,3749                | 681                     | 10,16                 |
| 16                                                                                                        | 26,95                | 3,3080                | 597                     | 8,91                  |
| 17                                                                                                        | 27,89                | 3,1995                | 612                     | 9,13                  |

El modelo de difracción en polvo del nuevo polimorfo I cristalino se determina en las condiciones siguientes:

Equipo: difractómetro de polvo PHILIPS - XPERT PW 3710

Radiación:  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda$ : 1.54190Å)

Monocromador: grafito

Voltaje de excitación: 40 kV

Corriente del ánodo: 30 Ma

Sustancia de referencia patrón: SRM 675

Potencia de la mica (fluorografita sintético), nº de serie: 981307.

La medición es continua: exploración  $\Theta/2\Theta$ : 4,5° - 35,00°  $2\Theta$  Dimensión de la etapa: 0,04°

Muestra: superficie plana, anchura 0,5 mm, en un soporte de la muestra de cuarzo, medida y almacenada a temperatura ambiente.

Según un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético que comprende

- a) disolver el éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético en un disolvente prótico polar, o en un disolvente aprótico dipolar o en un disolvente de tipo éter con calentamiento, y a continuación cristalizar y aislar la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético; o
- b) disolver la forma II cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético en un disolvente prótico polar, o en un disolvente aprótico dipolar o en un disolvente de tipo éter con calentamiento, y a continuación cristalizar y aislar la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético; o
- c) poner en suspensión la forma II amorfa o cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético en un disolvente prótico polar o en un disolvente aprótico bipolar o en un disolvente de tipo éter durante 1 a 120 horas, y a continuación aislar la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético.

Como disolvente puede utilizarse un disolvente prótico polar, un disolvente aprótico dipolar o un disolvente de tipo éter.

Como dispositivo prótico polar puede utilizarse un alcohol inferior (preferentemente metanol, etanol o 2-propanol), agua o una mezcla de dichos disolventes. Se prefiere particularmente utilizar etanol, 2-propanol, agua o una mezcla de 2-propanol y agua como disolvente prótico polar.

Como disolvente aprótico dipolar puede utilizarse acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o la triamida del ácido hexametilfosfórico. Preferentemente puede utilizarse acetonitrilo.

Como disolvente de tipo éter puede utilizarse preferentemente éter diisopropílico.

Pueden determinarse experimentalmente las condiciones exactas de la reacción utilizadas en la preparación de la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético.

En el transcurso de los procedimientos anteriores la forma II amorfa o cristalina a) y b) del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético se disuelve en un disolvente prótico polar; un disolvente aprótico dipolar o en un disolvente de tipo éter a reflujo, se mantiene la solución a dicha temperatura durante algunos minutos, a continuación se enfría a temperatura ambiente y se deja reposar. Los cristales se aíslan por filtración o centrifugación.

Según el procedimiento c) la forma II amorfa o cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético se pone en suspensión en un disolvente prótico polar, en un disolvente aprótico dipolar o en disolvente de tipo éter durante 1 a 120 minutos, con lo cual la forma I cristalina precipitada del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético se aísla por filtración o centrifugación. La duración de la etapa de suspensión depende del disolvente utilizado y puede demostrarse experimentalmente.

Según un aspecto adicional de la invención se proporciona la forma cristalina II del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético caracterizada por el modelo de difracción en polvo de rayos X expresado en la Tabla 2 y en la Figura 2, medido utilizando radiación  $\text{CuK}_\alpha$ :

# ES 2 306 778 T3

TABLA 2

| Posición de las líneas de difracción y de las intensidades relativas<br>(>10% del polimorfo I) |              |               |                 |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|-----------------|---------------|
| Pico nº                                                                                        | 2°<br>[grad] | d(hkl)<br>[Å] | I(abs)<br>[cts] | I(rel)<br>[%] |
| 1                                                                                              | 6,45         | 13,7061       | 463             | 18,54         |
| 2                                                                                              | 6,94         | 12,7356       | 1639            | 65,64         |
| 3                                                                                              | 11,43        | 7,7393        | 1331            | 53,30         |
| 4                                                                                              | 12,21        | 7,2491        | 1039            | 41,61         |
| 5                                                                                              | 12,53        | 7,0652        | 866             | 34,68         |
| 6                                                                                              | 13,17        | 6,7223        | 1247            | 49,94         |
| 7                                                                                              | 14,29        | 6,1983        | 2497            | 100,00        |
| 8                                                                                              | 15,05        | 5,8866        | 998             | 39,97         |
| 9                                                                                              | 16,45        | 5,3873        | 625             | 25,03         |
| 10                                                                                             | 17,50        | 5,0665        | 1837            | 73,57         |
| 11                                                                                             | 17,85        | 4,9690        | 2325            | 93,11         |
| 12                                                                                             | 18,65        | 4,7584        | 1685            | 67,48         |
| 13                                                                                             | 19,03        | 4,6626        | 1105            | 44,25         |
| 14                                                                                             | 19,97        | 4,4468        | 1367            | 54,75         |
| 15                                                                                             | 20,16        | 4,4055        | 1457            | 58,35         |
| 16                                                                                             | 20,90        | 4,2495        | 946             | 37,89         |
| 17                                                                                             | 21,36        | 4,1606        | 1616            | 64,72         |
| 18                                                                                             | 21,99        | 4,0426        | 1169            | 46,82         |
| 19                                                                                             | 22,24        | 3,9972        | 1486            | 59,51         |
| 20                                                                                             | 22,74        | 3,9111        | 1471            | 58,91         |
| 21                                                                                             | 23,80        | 3,7391        | 279             | 11,17         |
| 22                                                                                             | 24,37        | 3,6526        | 422             | 16,90         |
| 23                                                                                             | 24,69        | 3,6060        | 323             | 12,94         |
| 24                                                                                             | 25,35        | 3,5141        | 628             | 25,15         |
| 25                                                                                             | 25,71        | 3,4648        | 635             | 25,43         |
| 26                                                                                             | 26,41        | 3,3750        | 332             | 13,30         |
| 27                                                                                             | 27,73        | 3,2172        | 483             | 19,34         |
| 28                                                                                             | 28,05        | 3,1812        | 395             | 15,82         |
| 29                                                                                             | 28,64        | 3,1173        | 449             | 17,98         |
| 30                                                                                             | 29,33        | 3,0452        | 409             | 16,38         |
| 31                                                                                             | 29,77        | 3,0010        | 400             | 16,02         |
| 32                                                                                             | 30,48        | 2,9330        | 249             | 9,97          |

## ES 2 306 778 T3

El modelo de difracción del polvo de la nueva forma II cristalina se determina en las condiciones descritas en relación con la forma I cristalina.

Según un aspecto adicional todavía de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de la forma II cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético que comprende

- a) disolver el éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético en un disolvente apolar con calentamiento, y a continuación cristalizar y aislar la forma II cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético; o
- b) disolver la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético en un disolvente apolar con calentamiento, y a continuación cristalizar y aislar la forma II cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético; o
- c) hacer reaccionar el (4R-cis)-1,1-dimetil-etil-6-(2-amino-etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-acetato de Fórmula II con 2-[1-fenil-2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-4-metil-N-metil-3-oxo-pentanamida de Fórmula II en una mezcla 1:4:1 de tolueno, heptano y tetrahidrofurano en presencia de ácido píválico como catalizador, añadiendo a la mezcla de reacción al final de la reacción éter diisopropílico y a continuación aislar la forma cristalina II del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético.

Los procedimientos a) y b) pueden realizarse en las condiciones descritas en relación con la preparación de la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético. Como disolvente apolar, puede utilizarse particularmente ciclohexano, heptano, hexano, tolueno o una mezcla de dichos disolventes. Además del mantenimiento del carácter apolar, el disolvente inerte puede contener una pequeña cantidad de un éter de tipo disuelto (p. ej., éter diisopropílico o tetrahidrofurano).

Se determinan experimentalmente las condiciones exactas de la reacción utilizadas en el transcurso de la preparación de la forma II cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético.

Según el procedimiento c) a la mezcla de reacción obtenida como resultado de la reacción de los compuestos de fórmulas II y III llevados a cabo en una mezcla 1:4:1 de tolueno, heptano y tetrahidrofurano en presencia de ácido píválico como catalizador se añade éter diisopropílico una vez se ha completado la reacción, con lo que se aísla la forma II cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético.

De los polimorfos I y II mencionados anteriormente parece que pueden convertirse mutuamente uno en el otro.

La presente invención permite la preparación del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético que tiene estructura cristalina uniforme en forma muy pura.

La presente invención presenta las siguientes ventajas:

- se obtiene un producto fácilmente filtrable y secable con propiedades de filtración y secado tecnológicamente uniformes;
- el procedimiento de recristalización y la estructura cristalina morfológicamente uniforme permite la preparación de un producto muy puro;
- la pureza determinada por HPLC es > 99,5%;
- el producto morfológicamente uniforme de la invención es estable después del almacenamiento durante un largo periodo de tiempo;
- no se necesitan condiciones de almacenamiento especiales;
- el procedimiento de la invención puede producirse a escala fácilmente y es adecuado para la producción a escala industrial.

## ES 2 306 778 T3

Los detalles adicionales de la presente invención se encuentran en los siguientes Ejemplos sin limitar el alcance de la invención a dichos Ejemplos.

### Ejemplo 1

*Preparación de la forma II cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético a partir de éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético que contiene la forma I cristalina*

En un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con un condensador a reflujo y un termómetro, se pesan 2 g de la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético y se añaden 5 ml de ciclohexano. Se calienta la mezcla a reflujo durante 5 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se deja reposar durante la noche. Se filtra la suspensión, se lava el producto y se seca entre 35 y 40°C hasta peso constante. De este modo se obtienen 1,87 g del producto del título. P.f.: 128-130°C.

### Ejemplo 2

*Preparación de la forma II cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético a partir de éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético que contiene la forma II cristalina*

En un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador a reflujo y un termómetro, se pesan 2 g de la forma II cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético y se añaden 5 ml de etanol. Se calienta la mezcla a reflujo durante 5 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se deja reposar durante la noche. Se filtra la suspensión, se lava el producto y se seca entre 35 y 40°C hasta peso constante. De este modo se obtienen 1,81 g del producto del título. P.f.: 140-142°C.

### Ejemplo 3

*Preparación de la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético*

En un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con un condensador a reflujo y un termómetro, se pesan 2 g de del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético amorfo y se añaden 3 ml de acetonitrilo. Se calienta la mezcla a reflujo durante 5 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se deja reposar durante la noche. Se filtra la suspensión, se lava el producto y se seca entre 35 y 40°C hasta peso constante. De este modo se obtienen 1,84 g del producto del título. P.f.: 140-142°C.

### Ejemplo 4

*Preparación de la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético*

En un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con un condensador a reflujo y un termómetro, se pesan 2 g del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético amorfo y se añaden 3,5 ml de 2-propanol. Se calienta la mezcla a reflujo durante 5 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se deja reposar durante la noche. Se filtra la suspensión, se lava el producto y se seca entre 35 y 40°C hasta peso constante. De este modo se obtienen 1,85 g del producto del título. P.f.: 140-142°C.

### Ejemplo 5

*Preparación de la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético*

En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador a reflujo y un termómetro, se pesan 2 g del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético amorfo y se añaden 47 ml de éter diisopropílico. Se calienta la mezcla a reflujo durante 5 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se deja reposar durante la noche. Se filtra la suspensión, se lava el producto y se seca entre 35 y 40°C hasta peso constante. De este modo se obtienen 1,74 g del producto del título. P.f.: 140-142°C.



## ES 2 306 778 T3

### Ejemplo 6

*Preparación de la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4-il-acético*

- 5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador a reflujo y un termómetro, se pesan 2 g de del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético amorfo y se añaden 130 ml de una mezcla 2:1 de 2-propanol y agua. Se calienta la mezcla a reflujo durante 5 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se deja reposar durante la noche.
- 10 Se filtra la suspensión, se lava el producto y se seca entre 35 y 40°C hasta peso constante. De este modo se obtienen 1,80 g del producto del título. P.f.: 140-142°C.

### Ejemplo 7

- 15 *Preparación de la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4-il-acético*

- 20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador a reflujo y un termómetro, se pesan 2 g de del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético amorfo y se añaden 19 ml de una mezcla 4:1 de 2-propanol y agua. Se calienta la mezcla a reflujo durante 5 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se deja reposar durante la noche. Se filtra la suspensión, se lava el producto y se seca entre 35 y 40°C hasta peso constante. De este modo se obtienen 1,86 g del producto del título. P.f.: 140-142°C.

25

30

35

40

45

50

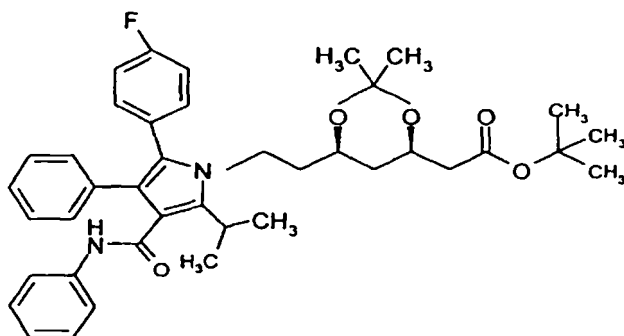
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético de Fórmula:



(I)

caracterizada porque presenta el modelo de difracción en polvo de rayos X expresado en la Tabla 1 y en la Figura 1, medido utilizando radiación  $\text{CuK}_\alpha$ :

TABLA 1

| Posición de las líneas de difracción y de las intensidades relativas<br>(>10% del polimorfo I) |              |               |                 |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|-----------------|---------------|
| Pico nº                                                                                        | 2°<br>[grad] | d(hkl)<br>[Å] | I(abs)<br>[cts] | I(rel)<br>[%] |
| 1                                                                                              | 9,85         | 8,9800        | 6701            | 100,00        |
| 2                                                                                              | 11,20        | 7,8983        | 996             | 14,86         |
| 3                                                                                              | 13,14        | 6,7401        | 771             | 11,51         |
| 4                                                                                              | 15,89        | 5,5793        | 1043            | 15,56         |
| 5                                                                                              | 17,76        | 4,9940        | 2565            | 38,28         |
| 6                                                                                              | 18,29        | 4,8508        | 2710            | 40,44         |

TABLA 1 (continuación)

| Posición de las líneas de difracción y de las intensidades relativas<br>(>10% del polimorfo I) |              |               |                 |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|-----------------|---------------|
| Pico nº                                                                                        | 2°<br>[grad] | d(hkl)<br>[Å] | I(abs)<br>[cts] | I(rel)<br>[%] |
| 7                                                                                              | 18,69        | 4,7483        | 2152            | 32,11         |
| 8                                                                                              | 19,17        | 4,6300        | 3325            | 49,62         |
| 9                                                                                              | 19,66        | 4,5155        | 983             | 14,67         |
| 10                                                                                             | 20,24        | 4,3865        | 10064           | 15,88         |
| 11                                                                                             | 21,10        | 4,2107        | 671             | 10,01         |
| 12                                                                                             | 21,49        | 4,1351        | 1362            | 20,33         |
| 13                                                                                             | 22,05        | 4,0310        | 889             | 13,27         |
| 14                                                                                             | 22,90        | 3,8836        | 863             | 12,88         |
| 15                                                                                             | 26,41        | 3,3749        | 681             | 10,16         |
| 16                                                                                             | 26,95        | 3,3080        | 597             | 8,91          |
| 17                                                                                             | 27,89        | 3,1995        | 612             | 9,13          |

2. Procedimiento para la preparación de la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4-il-acético según la reivindicación 1 que comprende

- disolver el éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético en un disolvente prótico polar, o en un disolvente aprótico dipolar o en un disolvente de tipo éter con calentamiento, y a continuación cristalizar y aislar la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético; o
- disolver la forma II cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4-il-acético en un disolvente prótico polar, o en un disolvente aprótico dipolar o en un disolvente de tipo éter con calentamiento, y a continuación cristalizar y aislar la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético; o
- poner en suspensión la forma II amorfa o cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético en un disolvente prótico polar o en un disolvente aprótico bipolar o en un disolvente de tipo éter durante un periodo de 1 a 120 horas, y a continuación aislar la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, que comprende la utilización como disolvente prótico de un alcohol inferior, o de agua o de una mezcla de dichos disolventes.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, que comprende la utilización de metanol, etanol, 2-propanol, agua o una mezcla de 2-propanol y agua.

5. Procedimiento según la reivindicación 2, que comprende la utilización como disolvente aprótico dipolar de acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o la triamida del ácido hexametilfosfórico.

6. Procedimiento según la reivindicación 2, que comprende la utilización de éter diisopropílico como disolvente de tipo éter.

7. Forma cristalina II del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético **caracterizada** porque presenta el modelo de difracción en polvo de rayos X expresado en la Tabla 2 y en la Figura 2, medido utilizando radiación  $\text{CuK}_\alpha$ :

TABLA 2

| Posición de las líneas de difracción y de las intensidades relativas<br>(>10% del polimorfo II) |              |               |                 |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|-----------------|---------------|
| Pico nº                                                                                         | 2°<br>[grad] | d(hkl)<br>[Å] | I(abs)<br>[cts] | I(rel)<br>[%] |
| 1                                                                                               | 6,45         | 13,7061       | 463             | 18,54         |
| 2                                                                                               | 6,94         | 12,7356       | 1639            | 65,64         |
| 3                                                                                               | 11,43        | 7,7393        | 1331            | 53,30         |
| 4                                                                                               | 12,21        | 7,2491        | 1039            | 41,61         |
| 5                                                                                               | 12,53        | 7,0652        | 866             | 34,68         |
| 6                                                                                               | 13,17        | 6,7223        | 1247            | 49,94         |
| 7                                                                                               | 14,29        | 6,1983        | 2497            | 100,00        |
| 8                                                                                               | 15,05        | 5,8866        | 998             | 39,97         |
| 9                                                                                               | 16,45        | 5,3873        | 625             | 25,03         |
| 10                                                                                              | 17,50        | 5,0665        | 1837            | 73,57         |
| 11                                                                                              | 17,85        | 4,9690        | 2325            | 93,11         |
| 12                                                                                              | 18,65        | 4,7584        | 1685            | 67,48         |
| 13                                                                                              | 19,03        | 4,6626        | 1105            | 44,25         |
| 14                                                                                              | 19,97        | 4,4468        | 1367            | 54,75         |
| 15                                                                                              | 20,16        | 4,4055        | 1457            | 58,35         |
| 16                                                                                              | 20,90        | 4,2495        | 946             | 37,89         |
| 17                                                                                              | 21,36        | 4,1606        | 1616            | 64,72         |
| 18                                                                                              | 21,99        | 4,0426        | 1169            | 46,82         |
| 19                                                                                              | 22,24        | 3,9972        | 1486            | 59,51         |
| 20                                                                                              | 22,74        | 3,9111        | 1471            | 58,91         |
| 21                                                                                              | 23,80        | 3,7391        | 279             | 11,17         |

TABLA 2 (continuación)

| Posición de las líneas de difracción y de las intensidades relativas<br>(>10% del polimorfo II) |              |               |                 |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|-----------------|---------------|
| Pico nº                                                                                         | 2°<br>[grad] | d(hkl)<br>[Å] | I(abs)<br>[cts] | I(rel)<br>[%] |
| 22                                                                                              | 24,37        | 3,6526        | 422             | 16,90         |
| 23                                                                                              | 24,69        | 3,6060        | 323             | 12,94         |
| 24                                                                                              | 25,35        | 3,5141        | 628             | 25,15         |
| 25                                                                                              | 25,71        | 3,4648        | 635             | 25,43         |
| 26                                                                                              | 26,41        | 3,3750        | 332             | 13,30         |
| 27                                                                                              | 27,73        | 3,2172        | 483             | 19,34         |
| 28                                                                                              | 28,05        | 3,1812        | 395             | 15,82         |
| 29                                                                                              | 28,64        | 3,1173        | 449             | 17,98         |
| 30                                                                                              | 29,33        | 3,0452        | 409             | 16,38         |
| 31                                                                                              | 29,77        | 3,0010        | 400             | 16,02         |
| 32                                                                                              | 30,48        | 2,9330        | 249             | 9,97          |

8. Procedimiento para la preparación de la forma II cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético según la reivindicación 7 que comprende

- disolver el éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético amorfo en un disolvente apolar con calentamiento, y a continuación cristalizar y aislar la forma II cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético; o
- disolver la forma I cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético en un disolvente apolar con calentamiento, y a continuación cristalizar y aislar la forma II cristalina del éster butílico terciario del ácido (4R-cis)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-carbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-5-(1-metiletil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4-il-acético.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, que comprende utilizar ciclohexano, tolueno, hexano, heptano, o una mezcla de los mismos como disolvente apolar.

Figura 1

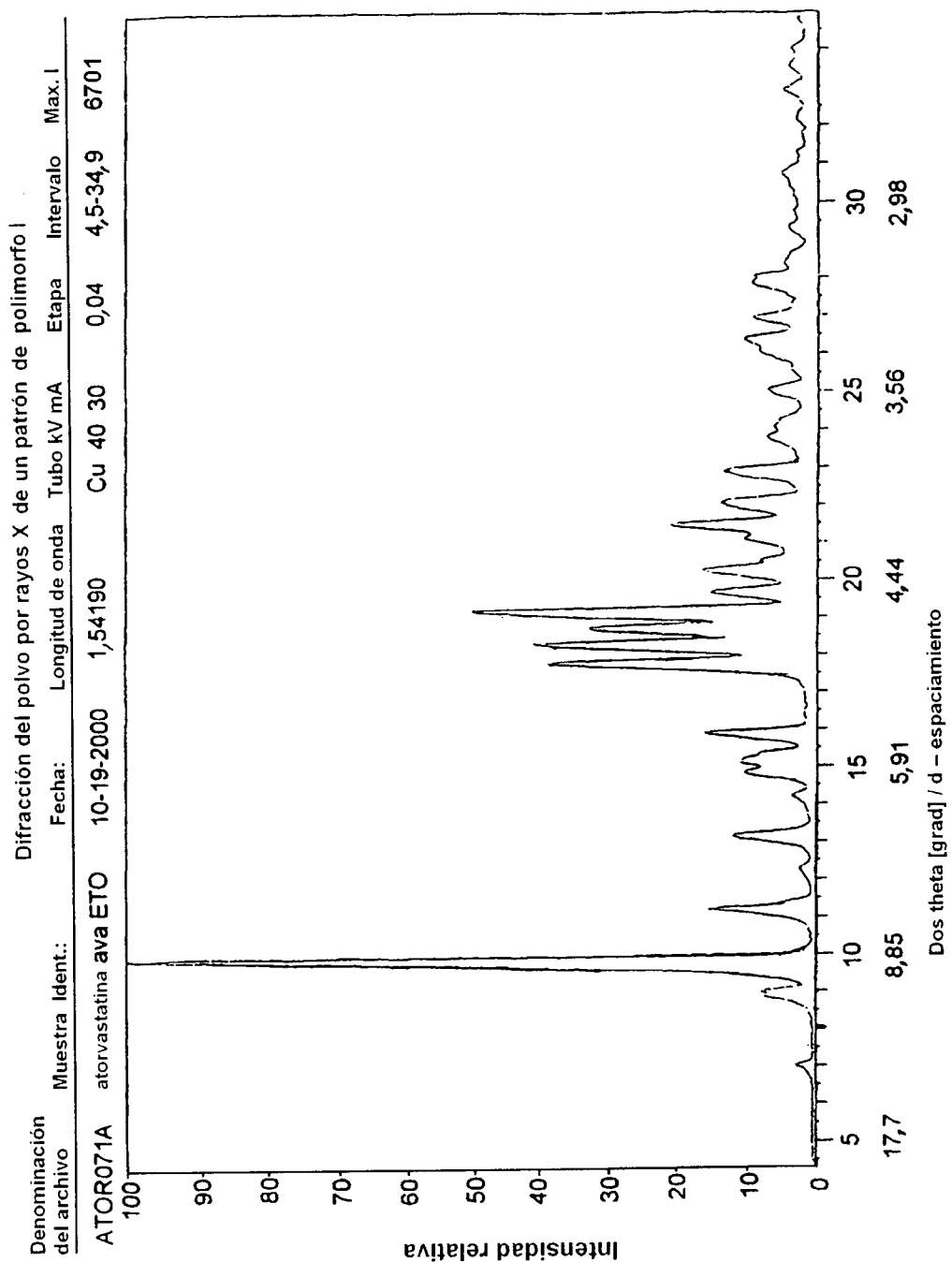


Figura 2

