

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 375**

51 Int. Cl.:
C07D 239/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08170830 .7**
96 Fecha de presentación: **05.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2072503**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.06.2009**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE BOSENTÁN.**

30 Prioridad:
18.12.2007 IT MI20072360
28.05.2008 IT MI20080992

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.03.2012

73 Titular/es:
DIPHARMA FRANCIS S.R.L.
VIA BISSONE, 5
20021 BARANZATE (MI), IT

72 Inventor/es:
Taddei, Maurizio;
Naldini, Diletta;
Allegrini, Pietro;
Razzetti, Gabriele y
Mantegazza, Simone

74 Agente/Representante:
Lazcano Gainza, Jesús

ES 2 376 375 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

Procedimiento para la preparación de bosentán

5 **Campo de la invención**

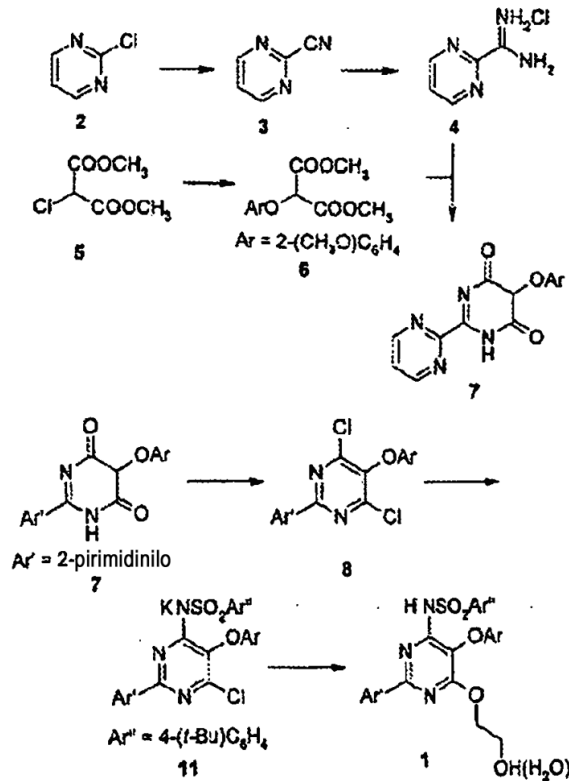
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de bencenosulfonamida, en particular 4-terc-butil-N-[6-(2-hidroxietoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-benceno-sulfonamida, concretamente bosentán, y productos intermedios útiles para su síntesis.

10

Antecedentes tecnológicos

El bosentán (1) es un antagonista de los receptores de endotelina conocido por el documento US 5.292.740, que da a conocer su preparación según el procedimiento esquematizado a continuación:

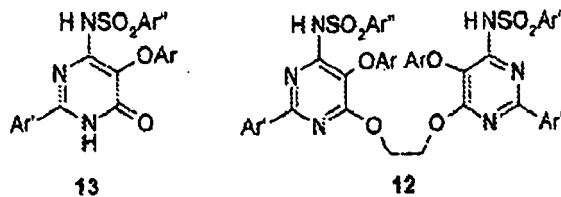
15



Dicho procedimiento tiene varias desventajas desde el punto de vista industrial. En particular, la última etapa de reacción hace uso de la sal sódica de etilenglicol, que es un reactivo difícil de preparar y usar ya que es tóxico e irritante.

20

Además, este procedimiento implica la formación de impurezas: en particular la pirimidinona (13) y el dímero (12) representados a continuación en el presente documento.



25

Se requieren procedimientos de purificación complejos del producto final con el fin de eliminar estos subproductos, implicando de ese modo desventajas tanto operativas como económicas.

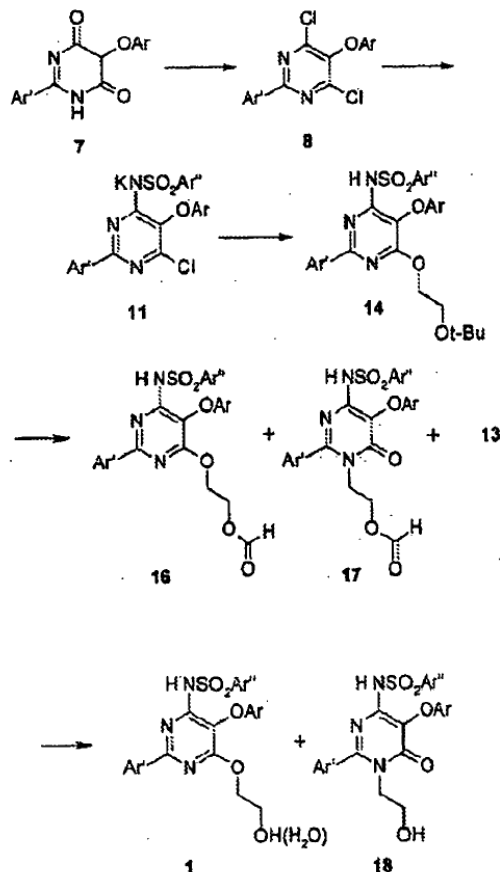
Además, la última etapa de reacción hace uso de un gran exceso de etilenglicol que es difícil de eliminar del

30

producto final, dado que es de alto punto de ebullición, afectando negativamente a los costes del procedimiento.

Se da a conocer un método de síntesis adicional, por ejemplo, en el documento US 6.136.971, según el procedimiento esquematizado a continuación:

5



Dicho método de síntesis hace uso de la sal sódica de etilenglicol monoprotectada, que es más costosa que el etilenglicol e implica los mismos problemas de seguridad que el procedimiento descrito en el documento US 5.292.740. Dicho método también implica la formación de impurezas en el producto final, en particular los compuestos (13) y (18) descritos anteriormente.

10

Por tanto existe la necesidad de un procedimiento alternativo novedoso, que emplee materiales de partida económicos y permita obtener bosentan libre de las impurezas mencionadas anteriormente.

15

Sumario de la invención

Se ha encontrado ahora un procedimiento alternativo, que proporciona bosentan a partir de materiales de partida de bajo coste, que se realiza en condiciones más suaves que en los métodos conocidos. Más particularmente, este procedimiento proporciona bosentan con alto nivel de pureza. Esto hace que el procedimiento de la invención sea más ventajoso y económico que los de la técnica anterior.

20

Breve descripción de los métodos analíticos

Se caracterizó la forma cristalina de bosentan mediante difracción de polvo de rayos X (XRPD), espectrometría de resonancia magnética nuclear ¹H-RMN y calorimetría diferencial de barrido (CDB).

25

Se registraron los espectros de difracción de rayos X (XRPD) con un difractor automático APD-2000 θ/θ para polvos y líquidos fabricados por Itai-Structures, en las siguientes condiciones operativas: radiación CuK α ($\lambda = 1,5418$ A), barrido con intervalo angular de 3-40° en 2 θ con paso angular de 0,03° durante 1 s.

30

Se registraron termogramas de CDB con el calorímetro diferencial de barrido Mettler-Toledo DSC 822e, en las siguientes condiciones operativas: cápsulas de aluminio, intervalo de 30-300°C a la velocidad de 10°C/min., con nitrógeno como gas de purga (80 ml/min.).

Se determinó el contenido en agua en los compuestos mediante titulación según Karl - Fischer.

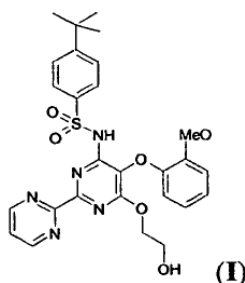
Se determinó el tamaño de partícula con la técnica de dispersión de luz láser conocida usando un instrumento Malvern Mastersizer MS1 en las siguientes condiciones operativas: a) lentes de 300RF mm, con longitud de rayo láser de 2,4 mm; y b) 500 mg de muestra dispersados en 10 ml de hexano (reactivo ACS) con SPAN 85[®] al 1%, sin sonicación previa, velocidad de agitación 2500 rpm.

Breve descripción de las figuras

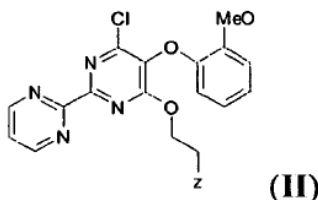
Figura 1: espectro de XRPD de bosentán.
 Figura 2: termograma de CDB de bosentán.

Descripción detallada de la invención

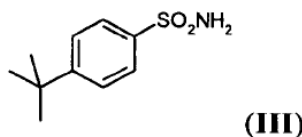
Un objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de 4-terc-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida, de fórmula (I), o una sal o forma hidratada de la misma,



que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo,



en la que Z es un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, con un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo,



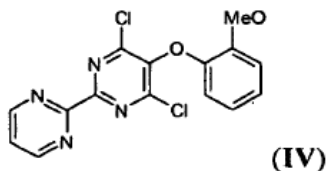
en presencia de una base; y, si es necesario, la eliminación del grupo protector de hidroxilo, y/o, si se desea, la conversión de un compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo, o viceversa.

Un grupo protector de hidroxilo puede ser por ejemplo uno de los grupos protectores usados en la química de los alcoholes, normalmente un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo C₁-C₆, preferiblemente un grupo alcanoilo C₁-C₄, en particular formilo, acetilo o propionilo; un grupo aril-alcanoilo C₁-C₆, por ejemplo fenilacetilo, fenilpropionilo o aroilo, por ejemplo benzoilo, en el que el anillo de fenol está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de, por ejemplo, halógeno, en particular cloro, bromo o yodo, y ciano; un grupo aril-alquilo C₁-C₆, por ejemplo bencilo, feniletilo o naftalenilmetilo; o un grupo trialquil (C₁-C₆)-sililo, por ejemplo trimetilsililo, terc-butil-dimetilsililo. Preferiblemente un grupo alcanoilo C₁-C₆, más preferiblemente un grupo alcanoilo C₁-C₄, en particular formilo o acetilo.

- 5 Una base puede ser una base orgánica, por ejemplo un alcóxido C₁-C₆ de metal alcalino, tal como metóxido, etóxido o terc-butóxido de sodio o potasio; hidruro de sodio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO); o una base inorgánica, por ejemplo un hidróxido, carbonato o fosfato de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo hidróxido de sodio, potasio o bario, carbonato de sodio o potasio, o fosfato de sodio o potasio. La base es preferiblemente una base inorgánica, más preferiblemente un fosfato de metal alcalino o alcalinotérreo; en particular fosfato de sodio o potasio.
- 10 La razón molar de un compuesto de fórmula (III) con respecto a un compuesto de fórmula (II) puede oscilar aproximadamente entre 1 y 2; de manera preferible aproximadamente entre 1 y 1,5; en particular alrededor de 1,2.
- La razón molar de la base con respecto a un compuesto de fórmula (II) puede oscilar aproximadamente entre 1 y 10; de manera preferible aproximadamente entre 2 y 5; en particular alrededor de 3.
- 15 Opcionalmente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador, y, si es necesario, de un ligando.
- Un catalizador puede, por ejemplo, basarse en un metal de transición, normalmente cobre. El catalizador se usa normalmente como una sal; ejemplos preferidos son sales de cobre (I), tales como yoduro, cloruro, bromuro, ortotriflato o acetato de cobre (I); preferiblemente yoduro de cobre (I).
- 20 Cuando se usa el catalizador en presencia de un ligando, éste puede ser un ligando orgánico, normalmente un aminoácido, seleccionado de, por ejemplo, glicina, cisteína, lisina, α -alanina, β -alanina. El ligando es preferiblemente un aminoácido; normalmente glicina o α -alanina, en particular glicina.
- 25 La razón molar del catalizador con respecto a un compuesto de fórmula (II) puede oscilar aproximadamente entre 0,01 y 0,5; de manera preferible aproximadamente entre 0,03 y 0,2; en particular alrededor de 0,04 - 0,1.
- 30 La reacción, independientemente del uso de un catalizador, puede llevarse a cabo en un disolvente, normalmente un disolvente orgánico, seleccionado de por ejemplo un disolvente aprótico dipolar, normalmente dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido; un éter, por ejemplo dietil éter, metil terc-butil éter, tetrahydrofurano o dioxano; un disolvente clorado, por ejemplo, diclorometano, cloroformo o clorobenceno; un disolvente apolar, tal como un hidrocarburo alifático, por ejemplo hexano o ciclohexano, o un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno o tolueno; un éster, por ejemplo acetato de etilo o metilo; una cetona, por ejemplo acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona; un alcohol C₁-C₆, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; o una mezcla de dos o más, preferiblemente de dos o tres, de dichos disolventes. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en agua o mezclas de agua con uno o más, preferiblemente uno o dos, de dichos disolventes. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente aprótico dipolar orgánico, más preferiblemente dimetilformamida o dimetilacetamida, en particular dimetilacetamida.
- 35
- 40 La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, por ejemplo usando dimetilacetamida como disolvente. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 65°C.
- 45 La eliminación del grupo protector de hidroxilo puede efectuarse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante hidrólisis.
- Un compuesto de fórmula (I) puede convertirse en una sal del mismo, o viceversa, según métodos conocidos.
- 50 Un compuesto de fórmula (II) tal como se definió anteriormente, y las sales del mismo, son novedosos y son un objeto adicional de la invención.
- Ejemplos preferidos de compuestos de fórmula (II) son:
- 55
- éster formílico de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
 - éster acetílico de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
 - éster benzoílico de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
 - 60 • trimetilsilil éter de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
 - terc-butil-dimetilsilil éter de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
 - bencil éter de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
 - 65 • feniletil éter de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol; y

- naftalenilmetil éter de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol.

5 Un compuesto de fórmula (II) en la que Z es un grupo hidroxilo puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV) o una sal del mismo,



10 con etilenglicol, en presencia de una base.

Una base es normalmente una base orgánica, en particular una amina terciaria, por ejemplo una trialkil (C_1-C_6)-amina, por ejemplo trietilamina o trimetilamina, una trialkanol (C_1-C_6)-amina, por ejemplo trietanolamina, trimetanolamina o tripropanolamina, o diazabicyclooctano o diazabicycloundeceno, o mezclas de dos o más, preferiblemente de dos o tres de dichas bases. La base es preferiblemente una trialkanol (C_1-C_6)-amina, en particular trietanolamina.

15 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente, que puede ser un exceso del propio etilenglicol, normalmente de aproximadamente 3-10 volúmenes, de manera preferible aproximadamente 5-6 volúmenes, de etilenglicol por volumen de sustrato, o un disolvente orgánico, seleccionado de, por ejemplo, los mencionados anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), excepto para los que contienen grupos reactivos de los que se conoce que tienen tendencia a reaccionar con el compuesto de fórmula (IV), por ejemplo alcoholes; o una mezcla de dos o más, preferiblemente de dos o tres, de dichos disolventes. El disolvente es preferiblemente un disolvente aprótico dipolar, en particular acetonitrilo.

20 Cuando la reacción se lleva a cabo en un disolvente, la razón molar de etilenglicol con respecto a un compuesto de fórmula (IV) puede oscilar aproximadamente entre 1 y 5; de manera preferible aproximadamente entre 1 y 2; en particular alrededor de 1,7.

25 La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

30 Un compuesto de fórmula (II) en la que Z es un grupo hidroxilo protegido puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (II), en la que Z es un grupo hidroxilo libre, según métodos conocidos.

35 Se conoce un compuesto de fórmula (IV), y puede prepararse según métodos conocidos, por ejemplo tal como se da a conocer en el documento US 5.292.740.

40 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que la reacción entre un compuesto de fórmula (IV) y etilenglicol puede llevarse a cabo en condiciones mucho más suaves que las de la técnica anterior, en lo que se refiere al compuesto (11), reduciendo drásticamente de ese modo la formación de subproductos y cualquier dímero del compuesto de fórmula (II), análogos al compuesto (12).

45 Si se desea, un compuesto de fórmula (II) puede purificarse fácilmente para eliminar subproductos y cualquier impureza formada durante la reacción, según métodos conocidos, por ejemplo mediante cromatografía. La purificación de dicho producto intermedio es más conveniente que la purificación del producto final desde el punto de vista industrial.

50 Un compuesto resultante de fórmula (II) tiene una pureza igual o superior al 99,5%, preferiblemente igual o superior al 99,9%.

El bosentán, de fórmula (I), tal como puede obtenerse partiendo de un compuesto de fórmula (II) que tiene tales características de pureza, tiene una pureza igual o superior al compuesto de partida, es decir, igual o superior al 99,5%, preferiblemente igual o superior al 99,9%.

55 El bosentán, tal como puede obtenerse según el procedimiento de la invención, tiene un tamaño medio de partícula D_{50} que oscila aproximadamente entre 5 y 250 micrómetros, de manera preferible aproximadamente entre 10 y 100 micrómetros. Dicho tamaño puede reducirse adicionalmente mediante un procedimiento de molienda fina siguiendo técnicas conocidas o puede aumentarse controlando las condiciones de cristalización, por ejemplo enfriando lentamente la disolución, tal como se conoce en la técnica.

5 El bosentán, según el procedimiento de la invención, está en una forma cristalina, que tiene un espectro de XRPD tal como se notifica en la figura 1, en la que los picos de difracción más intensos se expresan en $2\theta \pm 0,2^\circ$; un termograma de CDB tal como se notifica en la figura 2, con un pico exotérmico a $110^\circ \pm 2^\circ\text{C}$; y un contenido en agua que oscila aproximadamente entre el 2,5 y el 3,5%, por tanto puede definirse como sustancialmente monohidratado.

Tabla

$2\theta \pm 0,2^\circ$	I/I_{\max}
8,34	27
9,24	94
15,24	38
15,51	62
16,68	59
17,73	36
18,63	100
20,25	41
21,33	30
22,65	41

10 Estas características son sustancialmente las mismas que las del bosentán obtenido siguiendo estrictamente los procedimientos del ejemplo experimental 8 del documento US 6.136.971.

15 En la presente invención, compuesto de fórmula (I), (II), (III) y (IV) significa el compuesto tal cual o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un ácido o una base seleccionada de los usados comúnmente en la técnica; por ejemplo sulfato, clorhidrato, acetato, formiato, propionato o sales de sodio, potasio, amonio. Dichos compuestos pueden convertirse en las sales de los mismos, o viceversa, según métodos conocidos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

20 **Ejemplo 1: 4-terc-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida; (bosentán), (I)**

25 Se carga un matraz de fondo redondo de 10 ml con CuI (2,47 mg, 5% en moles), 4-terc-butilbencenosulfonamida (0,07 g, 0,31 mmol), glicina (3,9 mg, 20% en moles) y K_3PO_4 (0,14 g, 0,65 mmol). Se realizan tres ciclos de vacío/nitrógeno, luego se añaden el compuesto de fórmula (II) (0,10 g, 0,26 mmol) y dioxano seco (1 ml) bajo nitrógeno. Se cierra el matraz de fondo redondo con un tapón roscado, y se mantiene la mezcla a aproximadamente 120°C con agitación constante durante aproximadamente 44 horas. Se filtra la suspensión a través de Celite y se lleva el residuo a acetato de etilo. Se concentra el filtrado y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 99:1. Se obtienen 0,05 g del producto del título (rendimiento: 31%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz, 25°C) δ : 8,98-8,96 (d, $J=4,8$ Hz, 2H, Ar), 8,38 (d a, 2H, S-Ph), 7,43 (d, $J=8,3$, 2H, S-Ph), 7,36 (m, 1H, Ar), 7,24-6,99 (m, 4H, Ph, S-Ph), 4,58 (t, $J=7,7$ Hz, 2H, CH_2), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 3,87-3,81 (m, 2H, CH_2OH), 1,27 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

35 ES/EM: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$, 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 574 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1125 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$.

El compuesto resultante tiene una pureza de aproximadamente el 99,5% y un tamaño medio de partícula D_{50} de aproximadamente 50 micrómetros.

40 **Ejemplo 2: 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi) etanol; (II)**

45 A una disolución de trietanolamina recién destilada (0,17 g, 1,72 mmol) en etilenglicol seco (8 ml) se le añade una disolución de 4,6-dicloro-5-(2-metoxi-fenoxi)pirimidina (0,30 g, 9086 mmol) en acetonitrilo (4,5 ml). Se somete a reflujo la mezcla durante 12 horas, se elimina por evaporación el disolvente a vacío y se acidifica la disolución restante con disolución de ácido clorhídrico 1 M y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y disolución saturada de cloruro de sodio; luego se secan sobre sulfato de sodio. Se elimina por evaporación el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 99:1. Se obtienen 0,30 g de un sólido de color blanco (p.f. $162-164^\circ\text{C}$), con un rendimiento del 93%. El compuesto resultante tiene una pureza de aproximadamente el 99,7%.

50 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ : 8,97-8,96 (d, $J=4,8$ Hz, 2H, Ar), 7,39 (t, $J=4,8$ Hz, 1H, Ar), 7,09-7,05 (m, 1H, Ph), 6,98-6,96 (m, 1H, Ar), 6,87-6,83 (m, 1H, Ph), 6,78-6,76 (m, 1H, Ph), 4,58 (t, $J=7,7$ Hz, 2H, CH_2), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 3,85-3,79 (m, 2H, CH_2OH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 25°C) δ : 162,558, 160,755, 157,999, 155,319, 152,993, 149,484, 145,564, 135,590,

124,528, 121,550, 120,854, 116,510, 112,934, 72,078, 62,042, 56,297.

ES/EM: C₁₇H₁₅ClN₄O₄, 375 [M+H]⁺, 397 [M+Na]⁺, 413 [M+K]⁺, 771 [2M+23]⁺.

5 Ejemplo 3 - Síntesis de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol; (II)

Se carga un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de nitrógeno con 4,6-dicloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinilo (250 g, 0,716 mol) y trietilamina (145 g, 1,43 mol) suspendida en etilenglicol (1250 ml) y se calienta la mezcla a aproximadamente 100°C durante 3-4 horas. Se diluye la mezcla de reacción con agua (1250 ml) y se enfría a 0-5°C en aproximadamente 2 horas. Se filtra el sólido y se lava con agua fría (3 x 250 ml), luego con isopropanol (250 ml). Se seca el producto en secador estático a vacío a aproximadamente 50°C durante 18 horas, para obtener 260 g del producto del título, con un rendimiento del 96,7%.

15 Ejemplo 4 - Síntesis de 4-terc-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida; (bosentán)

Se carga un matraz de fondo redondo bajo nitrógeno a temperatura ambiente con 4-terc-butil-bencenosulfonamida (14,0 g, 0,064 mol), fosfato de potasio tribásico (28,1 g, 0,132 mol) y 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol (20,0 g, 0,053 mol) suspendido en N,N-dimetil-acetamida (100 ml) y se calienta la mezcla de reacción a 100°C durante 18 horas. Se diluye la mezcla de reacción con agua (200 ml), se acidifica hasta pH 4-5 con HCl al 37% y se extrae con tolueno (3 x 100 ml). Se obtiene bosentán mediante purificación cromatográfica.

25 Ejemplo 5 - Síntesis de éster acetílico de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol; (II)

Se carga un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de nitrógeno con 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol (112 g, 0,300 mol), tolueno (450 ml) y a la suspensión se le añade anhídrido acético (45,8 g, 0,450 mol) y trietilamina (45,3 g, 0,450 mol). Se calienta la mezcla hasta aproximadamente 95-100°C y se hace reaccionar durante 3-4 horas. Se diluye la disolución final con agua (450 ml) y se enfría a aproximadamente 0-5°C durante al menos 30 minutos. Se filtra el producto, lavando el sólido con agua fría (3 x 100 ml) y luego con tolueno (100 ml). Se seca el sólido en un secador estático a 50°C durante 16 horas. Se obtienen 122 g del producto con un rendimiento del 97,5%.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,95 (d, 2H); 7,40 (t, 1H); 7,05 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,80 (t, 1H), 6,75 (d, 1H); 4,70 (m, 2H); 4,20 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 1,90 (s, 3H).

Según un procedimiento similar, se obtienen los siguientes compuestos:

- éster formílico de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
- éster benzóico de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
- trimetilsilil éter de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
- terc-butil-dimetilsilil éter de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
- bencil éter de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
- feniletil éter de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol; y
- naftalenilmetil éter de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol.

55 Ejemplo 6 - Síntesis de éster acetílico de 2-[6-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-iloxi]-etanol

En un matraz de fondo redondo de 3000 ml bajo atmósfera de nitrógeno, se suspenden 4-terc-butil-bencenosulfonamida (103 g, 0,480 mol) y fosfato de potasio tribásico (255 g, 1,200 mol) en N,N-dimetil-acetamida (500 ml) y se calienta la mezcla a 75-80°C durante aproximadamente 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción hasta aproximadamente 65-70°C y se le añade éster acetílico de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol (200 g, 0,480 mol). Se hace reaccionar la mezcla durante 96 horas, luego se diluye con agua (1500 ml) y se enfría a 0-5°C durante al menos 1 hora. Se filtra el sólido, lavando con agua fría (4 x 250 ml) y se seca a aproximadamente 45-50°C durante 16-18 horas. Se obtienen 262 g de un sólido de color crudo, con un rendimiento del 92%. Se usa el producto resultante para la siguiente reacción, tal como se describe en el ejemplo 7.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,00 (d, 2H); 8,84 (s, 1H, intercambio con D₂O); 8,40 (d, 2H); 7,44-7,36 (m, 3H); 7,20-7,06 (m, 2H); 9,96 (d, 1H); 6,84 (t, 1H); 4,70 (m, 2H); 4,28 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 1,90 (s, 3H); 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 7 - Síntesis de 4-terc-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida; (sal sódica de bosentán)

5 Se suspende el sólido del ejemplo 6 (245 g) en etanol (600 ml) y agua (170 ml), luego se añade una disolución de hidróxido de sodio al 30% (165 g, 1,24 mol) y se hace reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 2-3 horas. Se filtra el sólido suspendido y se lava con una mezcla de etanol/agua 9:1 (2 x 150 ml) luego con sólo etanol (150 ml). Se seca el producto en un secador estático a 45-50°C durante aproximadamente 16 horas, para obtener un sólido de color blanco, 238 g, con un rendimiento del 98%.

10 ¹H-RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,9 (d, 2H); 7,7 (d, 2H), 7,6 (t, 1H); 7,3 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 6,9 (t, 1H); 6,7 (t, 1H); 6,4 (d, 1H); 4,3 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,6 (m, 2H); 1,2 (s, 9H).

Ejemplo 8 - 4-terc-Butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida (bosentán)

15 Se carga un matraz de fondo redondo de 2000 ml con sal sódica de 4-terc-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida (200 g) en etanol (500 ml), se calienta la mezcla hasta la temperatura de reflujo y se añade agua (150 ml) hasta la disolución del producto. Se enfría lentamente la disolución a 50-55°C, cristaliza un producto y se mantiene la temperatura durante aproximadamente 1 h. Luego, se enfría la temperatura hasta 15-20°C y se filtra el sólido, lavando con una mezcla de etanol/agua 9:1 (100 ml), luego con etanol (100 ml). Se suspende el producto en etanol (500 ml) y se acidifica lentamente con HCl al 37% (35 g) hasta pH 2-3 manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Se diluye lentamente la mezcla con agua (475 ml) y se deja con agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. Se filtra el sólido y se lava con una mezcla de etanol/agua 1:1 (2 x 75 ml), se seca el producto a 25-30°C a presión reducida. Se obtienen 183 g del producto, con un rendimiento del 95%. El producto resultante tiene una pureza de aproximadamente el 99,9%, un tamaño medio de partícula D₅₀ de aproximadamente 15 micrómetros y está en forma cristalina, teniendo el espectro de difracción de rayos X tal como se notifica en la figura 1, en la que los picos de difracción más intensos se encuentran en 8,34; 9,24; 15,24; 15,51; 16,68; 17,73; 18,63; 20,25; 21,33 y 22,65 ± 0,2° en 2θ; el termograma de CDB tal como se notifica en la figura 2, con un pico exotérmico a 110° ± 2°C; y un contenido en agua que oscila aproximadamente entre el 2,5 y el 3,5%.

Ejemplo 9 - Síntesis de éster acetílico de 2-[6-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-iloxi]-etanol

35 En un matraz de fondo redondo de 3000 ml bajo atmósfera de nitrógeno, se suspenden 4-terc-butil-bencenosulfonamida (103 g, 0,480 mol) y carbonato de potasio (166 g, 1,200 mol) en N,N-dimetil-acetamida (300 ml) y acetonitrilo (200 ml) y se calienta la mezcla a 75-80°C durante aproximadamente 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción hasta aproximadamente 65-70°C y se le añade éster acetílico de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol (200 g, 0,480 mol). Se hace reaccionar la mezcla durante 96 horas, luego se diluye con agua (1500 ml) y se enfría a 0-5°C durante al menos 1 hora. Se filtra el sólido, lavando con agua fría (4 x 250 ml), y se seca a aproximadamente 45-50°C durante 16-18 horas. Se obtienen 213 g de un sólido de color crudo, con un rendimiento del 75%. Se usa el producto resultante para la siguiente reacción, tal como se describe en el ejemplo 7.

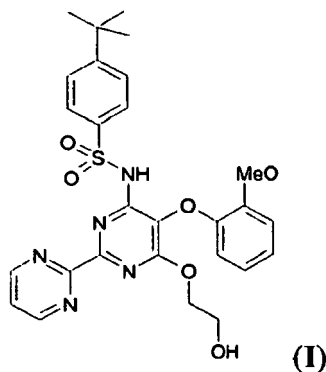
Ejemplo 10 - Síntesis de éster acetílico de 2-[6-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-iloxi]-etanol

50 En un matraz de fondo redondo de 3000 ml bajo atmósfera de nitrógeno, se suspenden 4-terc-butil-bencenosulfonamida (103 g, 0,480 mol) y carbonato de potasio (331 g, 2,400 mol) en dimetilsulfóxido (500 ml) y se calienta la mezcla a 75-80°C durante aproximadamente 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción hasta aproximadamente 65-70°C y se le añade éster acetílico de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol (200 g, 0,480 mol). Se hace reaccionar la mezcla durante 96 horas, luego se diluye con agua (1500 ml) y se enfría a 0-5°C durante al menos 1 hora. Se filtra el sólido, lavando con agua fría (4 x 250 ml), y se seca a aproximadamente 45-50°C durante 16-18 horas. Se obtienen 171 g de un sólido color crudo, con un rendimiento del 60%. Se usa el producto resultante para la siguiente reacción, tal como se describe en el ejemplo 7.

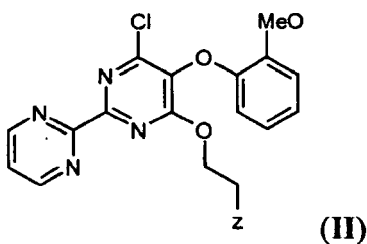
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 4-terc-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida, de fórmula (I), o una sal o forma hidratada de la misma,

5

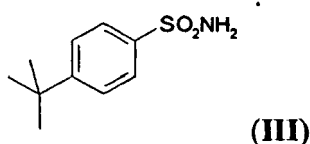


que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo,



10

en la que Z es un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, con un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo,



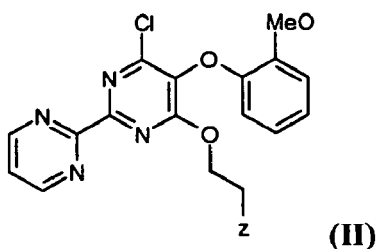
15

en presencia de una base; y, si es necesario, la eliminación del grupo protector de hidroxilo, y/o, si se desea, la conversión de un compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo, o viceversa.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el grupo protector se selecciona de un grupo acilo; un grupo aril-alquilo C₁-C₆; y un grupo trialquil (C₁-C₆)-sililo.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la base se selecciona de un alcóxido C₁-C₆ de metal alcalino; un hidróxido, carbonato o fosfato de metal alcalino o alcalinotérreo.
4. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la base es un fosfato de metal alcalino o alcalinotérreo.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la razón molar de un compuesto de fórmula (III) con respecto a un compuesto de fórmula (II) oscila aproximadamente entre 1 y 2.
6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la razón molar de la base con respecto a un compuesto de fórmula (II) oscila aproximadamente entre 1 y 5.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador, y, si es necesario de un ligando.
8. Compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo,

30

35

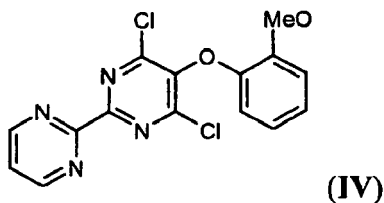


en la que Z es grupo hidroxilo protegido.

5 9. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 8, que es:

- éster formílico de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
- éster acetílico de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
- éster benzoílico de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
- trimetilsilil éter de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
- terc-butil-dimetilsilil éter de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
- bencil éter de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol;
- feniletil éter de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol; o
- naftalenilmetil éter de 2-(5-(2-metoxi-fenoxi)-6-cloro-2-(pirimidin-2-il)pirimidin-4-iloxi)etanol.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo, se obtiene mediante un procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV)



con etilenglicol, en presencia de una base.

30 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la base se selecciona de una trialkil (C_1-C_6)-amina, diazabicyclooctano y diazabicycloundeceno o mezclas de los mismos.

12. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un exceso de etilenglicol.

35 13. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico, y la razón molar de etilenglicol con respecto a un compuesto de fórmula (IV) oscila aproximadamente entre 1 y 5.

