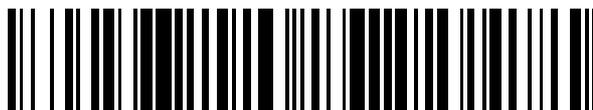


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 065**

51 Int. Cl.:

C07D 239/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2010 E 10779052 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2451786**

54 Título: **Proceso mejorado para la preparación de Ambrisentán e intermedios novedosos de este**

30 Prioridad:

10.07.2009 IN MU16262009

25.09.2009 IN MU22332009

19.02.2010 IN MU04622010

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

22.05.2014

73 Titular/es:

CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)

Zydus Tower Satellite Cross Roads

Ahmedabad 380 015, Gujarat, IN

72 Inventor/es:

SATA, KAUSHIK BABUBHAI y

PANDEY, BIPIN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 462 065 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

Proceso mejorado para la preparación de Ambrisentán e intermedios novedosos de este

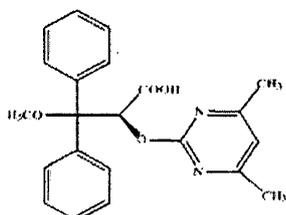
CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación de Ambrisentán. La presente invención también proporciona un intermedio novedoso para la preparación de Ambrisentán y un proceso para la preparación del intermedio.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

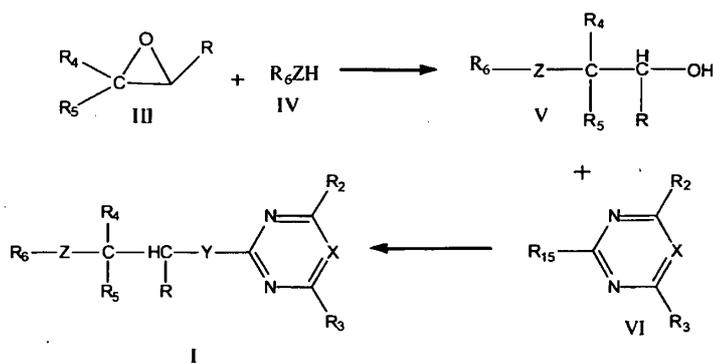
10 Ambrisentán, un potente antagonista selectivo de receptor endotelínico, se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y la fibrosis pulmonar idiopática. Bloquea el receptor endotelínico en las células musculares lisas vasculares y miocitos cardiacos, y previene la vasoconstricción y proliferación del músculo liso.

Ambrisentán se comercializa con los nombres comerciales Letairis (TM) o Volibris (R). Al Ambrisentán se le conoce químicamente como ácido (S)-2-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxi)-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y tiene la fórmula estructural que se muestra en la fórmula (I).



(I)

15 El documento US 5703017 presenta ampliamente varias moléculas generalmente, las cuales son derivados del ácido 3-(Het)arilcarboxílico. Los compuestos presentados también incluyen Ambrisentán. En la memoria descriptiva, se presentan los esquemas sintéticos para la preparación de moléculas y para sus intermedios. Los métodos generales de preparación implican el acoplamiento del epóxido de fórmula III (por ejemplo, con R=COOR) con alcoholes o tioles de fórmula IV de acuerdo con el siguiente esquema:



20 **Esquema 1**

El documento US 7109205 presenta y reclama Ambrisentán. La patente también presenta el proceso para la preparación de Ambrisentán según un esquema similar al de la patente anterior. Esta memoria descriptiva también presenta la preparación de Ambrisentán de acuerdo con el proceso anterior.

25 Esta patente también describe la preparación a escala de laboratorio del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico (compuesto V) resolviendo el racemato correspondiente utilizando el éster metílico de la L-prolina y (S)-1-(4-nitrofenil)etilamina. Mediante esta resolución, se consiguieron un rendimiento de un 35%, basándose en el racemato, y una pureza óptica de un 99.8%.

El documento US 6559338 describe un proceso de resolución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico utilizando una base ópticamente activa, (S)-1-(4-clorofenil)etilamina, y a continuación se separa una de las sales diastereoméricas

formadas. Sin embargo, la base ópticamente activa utilizada aquí es muy cara y no sería deseable para la producción a gran escala. Además, el objetivo de esta resolución no se ha definido claramente.

Sin embargo, el documento US 6559338 también afirma que se ha descubierto que cuando se amplía la escala de este paso de reacción descrito (desde varios kg hasta 100 kg), se hacen necesarias etapas adicionales del proceso con el fin de asegurar una pureza óptica elevada. La sal diastereomérica del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y de la (S)-1-(4-nitrofenil)etilamina cristaliza con dificultad y por lo tanto no puede separarse por filtración fácilmente, de modo que parte de las aguas madre permanecen en los cristales junto con el enantiómero que se va a separar. Únicamente cuando los cristales se agitan adicionalmente en el tanque junto con disolvente fresco, y cuando los cristales que se han separado por filtración se vuelven a lavar abundantemente, se obtiene la pureza óptica requerida.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso para la resolución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico (VIII) racémico que no presenta las desventajas mencionadas anteriormente pero que se puede llevar a cabo fácilmente a una escala industrial.

Además, los inventores de la presente invención han descubierto sorprendentemente la resolución mejorada del racemato del compuesto (VIII) haciendo reaccionar el ácido racémico con una amina ópticamente activa adecuada y separando posteriormente la sal diastereomérica con una pureza quiral elevada. Además, la misma sal diastereomérica se pueden utilizar adicionalmente para la preparación de Ambrisentán.

Por lo tanto, la presente invención presenta un proceso mejorado para preparar Ambrisentán. La presente invención presenta un proceso mejorado para preparar Ambrisentán donde la base de tipo amina quiral utilizada como agente de resolución, proporciona un intermedio novedoso que se utiliza en la preparación de Ambrisentán de elevada pureza enantiomérica.

El documento WO2010017918 presenta la forma amorfa de Ambrisentán y el proceso para la preparación de este.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 es un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD, por sus siglas en inglés) de Ambrisentán cristalino.

La FIG. 2 es una calorimetría diferencial de barrido de Ambrisentán cristalino.

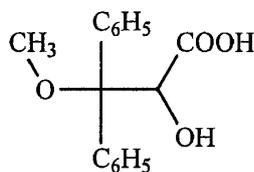
La FIG. 3 es un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (S)-3-metoxifeniletamonio de acuerdo con la presente invención.

La FIG. 4 es un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (R)-2,4-diclorofeniletamonio de acuerdo con la presente invención.

COMPENDIO DE LA INVENCION

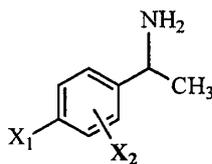
En un aspecto general se proporciona un proceso novedoso para la preparación de Ambrisentán. El proceso incluye:

- a) resolver un ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico de fórmula (VIII) racémico,



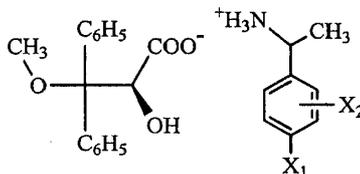
Fórmula VIII

con una base de tipo amina quiral ópticamente activa de fórmula (IX)



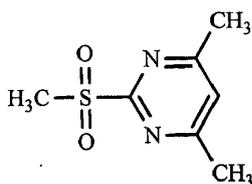
Fórmula IX

donde la amina que es el agente de resolución tiene bien la configuración (*S*) o bien la (*R*), X_1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, grupo alquilo (C_1-C_4) o alcoxi(C_1-C_4), y X_2 se selecciona entre halógeno, grupo alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4), para obtener una sal diastereomérica del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionico de fórmula (II); y



Fórmula II

- 5 b) hacer reaccionar la sal diastereomérica de los ácidos 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionicos de fórmula (II) con 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina (VII),

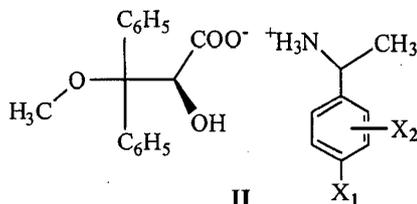


Fórmula VII

para obtener Ambrisentán.

- 10 Las realizaciones del proceso pueden incluir una o más de las siguientes características. Por ejemplo, la resolución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionico de fórmula (VIII) racémico se puede llevar a cabo en presencia de uno o más disolventes adecuados. La reacción de la sal diastereomérica del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionico de fórmula (II) con 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina de fórmula (VII) se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases adecuadas en uno o más disolventes adecuados. La sal diastereomérica del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionico de fórmula (II) se puede recristalizar en disolventes antes de la condensación con 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina de fórmula (VII).

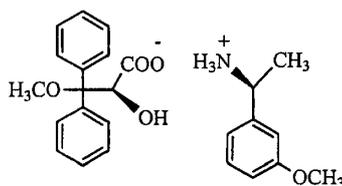
En otro aspecto general, se proporciona un compuesto de fórmula (II),



II

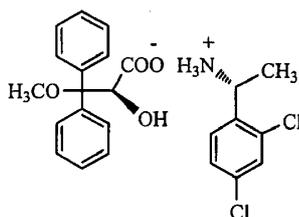
- 20 donde la amina que es el agente de resolución tiene bien la configuración (*S*) o bien la (*R*), X_1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, nitro, grupo alquilo (C_1-C_4) o alcoxi(C_1-C_4), y X_2 se selecciona independientemente entre halógeno, grupo alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4).

En otro aspecto general se proporciona una forma polimórfica novedosa del (*S*)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (*S*)-3-metoxifeniletamonio de fórmula (IIa). La forma polimórfica de fórmula (IIa) puede tener el patrón de difracción de rayos X de la Fig. 3.



Fórmula (IIa)

- 25 En otro aspecto general se proporciona una forma polimérica novedosa del (*S*)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (*R*)-2,4-diclorofeniletamonio de fórmula (IIb). La forma polimórfica de fórmula (IIb) puede tener el patrón de difracción de rayos X de la Fig. 4.



Fórmula (IIb)

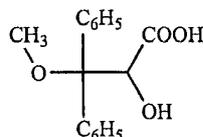
Los detalles de todas las realizaciones de las invenciones se exponen en la siguiente descripción. Otras características, objetos y ventajas de las invenciones se harán evidentes a partir de la descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 5 Tal como se emplean en el presente, el término "THF" se refiere a tetrahidrofurano, el término "DCM" se refiere a diclorometano, el término "DMF" se refiere a dimetilformamida, el término "DIPE" se refiere a éter diisopropílico, el término "DMSO" se refiere a sulfóxido de dimetilo, el término "LHMDS" se refiere a hexametildisilazida de litio, el término "KHMDs" se refiere a hexametildisilazida de potasio y el término "MTBE" se refiere a éter metil *tert*-butílico, el término "(S)-3-metoxi-PEA" se refiere a (S)-1-(3-metoxifenil)etilamina y el término "(R)/(S)-2,4-dicloro-PEA" se refiere a (R)/(S)-1-(2,4-diclorofenil)etilamina, el término "(S)-4-cloro-PEA" se refiere a (S)-1-(4-clorofenil)etilamina. La pureza de la sal diastereomérica (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (R)/(S)-2,4-diclorofeniletilamonio o (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (S)-3-metoxifeniletilamonio se refiere a la pureza del ácido propiónico relacionado.

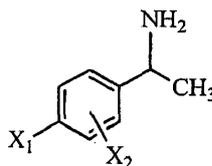
- 15 Los inventores han desarrollado un proceso para la preparación del Ambrisentán utilizando un intermedio novedoso de fórmula (II) mediante la resolución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico de fórmula (VIII),

- a) resolver un ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico de fórmula (VIII) racémico,



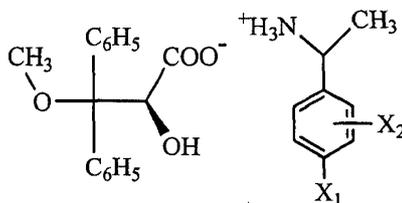
Fórmula VIII

con una base de tipo amina quiral ópticamente activa de fórmula (IX)



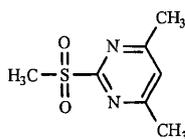
Fórmula IX

- 20 donde la amina que es el agente de resolución tiene bien la configuración (S) o bien la (R), X₁ y X₂ son tal como se han definido anteriormente, para proporcionar la sal diastereomérica de los ácidos 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoicos de fórmula (II), y



Fórmula II

- 25 b) hacer reaccionar la sal diastereomérica de los ácidos 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoicos de fórmula (II) con la amina tanto con la configuración (S) como (R), donde X₁ y X₂ son tal como se han definido anteriormente, con 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina (VII), para obtener el Ambrisentán.

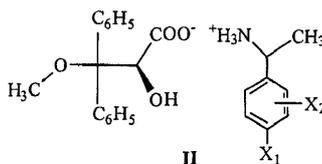


Fórmula VII

En general, la reacción de los ácidos 2-hidroxi-propanoicos (VIII) con una base de tipo amina quiral ópticamente activa de fórmula (IX), tanto con la configuración (*S*) como (*R*), donde X_1 y X_2 son tal como se han definido anteriormente, se puede llevar a cabo en presencia de uno o más disolventes adecuados. Los disolventes adecuados que se pueden utilizar para la resolución anterior pueden incluir uno o más de los siguientes: agua, DMSO, DMF, acetonitrilo, éter dietílico, 1,4-dioxano, MTBE, 2-metil-THF, dimetilacetamida, DCM, DIPE, THF, alcoholes (C_1 - C_6) tales como etanol, metanol, isopropanol, *tert*-butanol y similares. También se tienen en cuenta las mezclas de todos estos disolventes.

La reacción de la sal diastereomérica del ácido 2-hidroxi-propanoico (II) con 4,6-dimetil-2-(metilsulfonyl)pirimidina (VII) se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada en uno o más disolventes adecuados. Las bases adecuadas que se pueden utilizar para el acoplamiento anterior pueden incluir una o más de las siguientes: diisopropilamida de litio, amida de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de tripotasio, LHMDs, KHMDs, *tert*-butóxido de potasio, *tert*-butóxido de sodio y similares. Los disolventes adecuados que se pueden utilizar pueden incluir uno o más de los siguientes: DMSO, DMF, acetonitrilo, acetona, éter dietílico, 1,4-dioxano, 2-metil-THF, dimetilacetamida, DCM, DIPE, THF y similares o una mezcla de estos.

En otro aspecto, se proporciona un intermedio novedoso de fórmula (II) utilizado en la preparación de Ambrisentán,



con la amina tanto con la configuración (*S*) como (*R*), donde X_1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, grupo alquilo (C_1 - C_4) o alcoxi (C_1 - C_4), y X_2 se selecciona entre halógeno, grupo alquilo (C_1 - C_4) o alcoxi (C_1 - C_4).

En otro aspecto se proporciona un proceso para la preparación del intermedio novedoso de fórmula (II), como una sal diastereomérica, resolviendo el ácido 2-hidroxi-propanoico de fórmula (VIII) racémico con una amina quiral ópticamente activa de fórmula (IX), donde la amina tiene bien la configuración (*S*) o bien la (*R*) y X_1 y X_2 son tal como se han definido anteriormente, en un disolvente adecuado.

En general, la reacción de los ácidos 2-hidroxi-propanoicos (VIII) con una base de tipo amina quiral ópticamente activa de fórmula (IX) tanto con la configuración (*S*) como la (*R*) y donde X_1 y X_2 son tal como se han definido anteriormente, se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente adecuado.

Los disolventes adecuados que se pueden utilizar para la resolución anterior pueden incluir uno o más de los siguientes: agua, DMSO, DMF, acetonitrilo, éter dietílico, 1,4-dioxano, MTBE, 2-metil-THF, dimetilacetamida, DCM, DIPE, THF, alcoholes (C_1 - C_6) tales como etanol, metanol, isopropanol, *tert*-butanol y similares o mezclas adecuadas de estos.

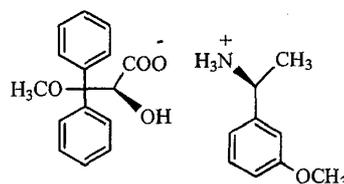
Como alternativa, también se puede preparar el otro enantiómero, es decir, el isómero *R* del ácido 2-hidroxi-propanoico mediante la resolución con una base ópticamente activa adecuada.

Como alternativa, el intermedio de fórmula (II) se puede purificar obteniendo una solución del intermedio novedoso de fórmula (II) en uno o más disolventes adecuados, añadiendo un antidisolvente adecuado a la solución y aislando el intermedio novedoso de fórmula (II) puro.

En general, se puede utilizar como antidisolvente cualquier disolvente en el cual el intermedio novedoso de fórmula (II) sea insoluble, prácticamente insoluble o muy poco soluble. Los términos insoluble, prácticamente insoluble y muy poco soluble poseen el significado ordinario definido en la Farmacopea de los Estados Unidos de 2002. Por ejemplo, los antidisolventes adecuados que se pueden utilizar incluyen hexano, pentano, heptano, éter de petróleo, éter *tert*-butil metílico, ciclohexano, tolueno, éter dietílico y octano, agua o mezclas de estos.

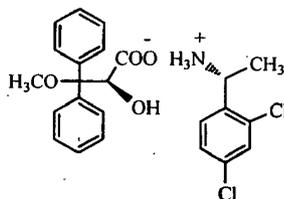
En una de las realizaciones preferidas los compuestos preferibles del compuesto de fórmula (II) son el (*S*)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (*S*)-3-metoxifeniletilamonio de fórmula (IIa) y el (*S*)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (*R*)-2,4-diclorofeniletilamonio de fórmula (IIb).

En una realización la invención proporciona una forma polimórfica novedosa del (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (S)-3-metoxifeniletamonio de fórmula (IIa). La forma polimórfica de fórmula (IIa) puede tener el patrón de difracción de rayos X de la Fig. 3.



Fórmula (IIa)

- 5 La forma polimórfica novedosa del (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (S)-3-metoxifeniletamonio de fórmula (IIa) exhibe valores 2-theta característicos a aproximadamente 7.05, 10.15, 12.15, 13.87, 17.86, 23.01 y 24.80 ± 0.2 grados 2θ . El patrón PXRD del (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (S)-3-metoxifeniletamonio de fórmula (IIa) además exhibe valores 2-theta característicos a aproximadamente 8.39, 11.39, 13.87, 18.87, 21.90 y 24.18 ± 0.2 grados 2θ .
- 10 En otra realización la invención proporciona una forma polimérica novedosa del (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (R)-2,4-diclorofeniletamonio de fórmula (IIb). La forma polimórfica de fórmula (IIb) puede tener el patrón de difracción de rayos X de la Fig. 4.



Fórmula (IIb)

- 15 La forma polimórfica novedosa del (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (R)-2,4-diclorofeniletamonio de fórmula (IIb) exhibe valores 2-theta característicos a aproximadamente 8.49, 11.51, 11.88, 17.00, 18.74, 21.13 y 23.03 ± 0.2 grados 2θ . El patrón PXRD del (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (R)-2,4-diclorofeniletamonio de fórmula (IIb) además exhibe valores 2-theta característicos a 10.22, 12.22, 13.89, 14.30, 19.25, 20.49, 24.14, 25.48 y 34.13 ± 0.2 grados 2θ .

Procesos analíticos:

- 20 Se registró el espectro de rayos X de polvo con un modelo de difractómetro de rayos X de polvo D/Max 2200 VPC de Rigaku utilizando radiación de cobre. El patrón de difracción de rayos X se registró manteniendo los parámetros del instrumento tal como se indica a continuación:

Rayos X: Cu/40kv/30mA, Rendija de divergencia: 1° , Rendija de dispersión: 1° , Rendija de recepción: 0.15 mm, Monocromador RS: 0.8 mm, Contador: Contador de centelleo,

- 25 Modo de barrido: Continuo, Velocidad de barrido: $3.000^\circ/\text{min.}$, Anchura del muestreo: 0.020° , Ejes del barrido: 2 theta vs. CPS, Intervalo de barrido: de 2° a 40.0° , Ajuste Theta: 0.000

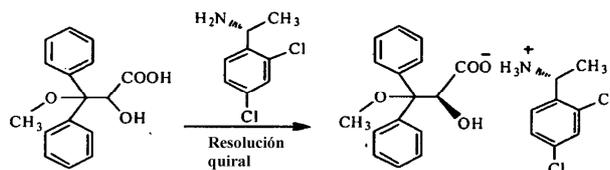
El análisis calorimétrico diferencial de barrido se llevó a cabo en un modelo DSC-60 de Shimadzu (S/W: TA-60WS Versión de adquisición 2.1.0.0) manteniendo los siguientes parámetros,

Tamaño de la muestra: Aprox. 1-2mg, Cápsulas para las muestras: Cápsulas herméticas/cerradas a presión,

- 30 Temperatura inicial: 50°C , Temperatura final: 300°C , Velocidad de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min.}$, Purga

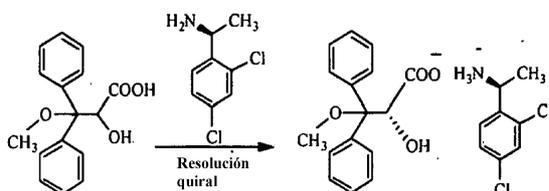
Gas: Nitrógeno, Caudal: 20 ml/min

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, los cuales se proporcionan únicamente para ejemplificar la invención y no limitan el alcance de esta. Para los expertos en la técnica serán evidentes ciertas modificaciones y equivalentes y se pretende que estos estén incluidos en el alcance de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (R)-2,4-diclorofeniletilamonio

5 En un matraz de tres bocas de 25 mL, equipado con agitador, termómetro, condensador con un tubo de seguridad, sobre un baño de agua, se añadieron ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico racémico (1 g) y 10 mL de éter *tert*-butil metílico a temperatura ambiente y se agitaron durante 5 min. Se añadieron 10 mL de metanol a la solución amarilla transparente y a continuación se calentó. Se calentó a reflujo suavemente la solución. A esta reacción se añadió una mezcla de (R)-2,4-dicloro-PEA (0.349 g) y 6 mL de éter *tert*-butil metílico. La solución se calentó a reflujo durante 1 hora para obtener una solución transparente y se permitió que la solución transparente se enfriara naturalmente. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró el material sólido, se lavó con 5 mL de éter *tert*-butil metílico y se secó.

Rendimiento: 212 mg (24.96%), pureza por HPLC: 99.9%, pureza quiral: 99.4%.

Ejemplo 2: Preparación de (R)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (S)-2,4-diclorofeniletilamonio

15 En un matraz de tres bocas de 50 mL, equipado con agitador, termómetro, condensador con un tubo de seguridad, sobre un baño de agua, se añadieron ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico racémico (1g) y 10 mL de éter *tert*-butil metílico a temperatura ambiente y se agitaron durante 5 min. Se añadieron 10 mL de metanol a esta solución amarilla transparente y a continuación se calentó. Se calentó a reflujo suavemente la solución.

20 A esta reacción se añadió una mezcla de (S)-2,4-dicloro-PEA (0.454 g) y 6 mL de éter *tert*-butil metílico. La solución se calentó a reflujo durante 1 hora y se permitió que la solución turbia se enfriara naturalmente. Se agitó la solución turbia a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró el material sólido, se lavó con 5 mL de éter *tert*-butil metílico y se secó. Rendimiento: 298 mg (35%), pureza por HPLC: 99.9%, pureza quiral: 99.3%.

De manera similar se preparó el (R)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (S)-2,4-diclorofeniletilamonio en lotes diferentes y en la tabla 1, que se proporciona a continuación, se resumen los resultados.

Tabla 1

Ej. N.º	Amina quiral	g Iniciales*	g Obtenidos	% de Pureza		% de Rendimiento	Disolvente
				HPLC	Quiral		
3	(S)-2,4-Dicloro-PEA	4.4	1.5	99.95	98.38	40.15	Disolvente MTBE + MeOH

* Iniciales se refiere al derivado del ácido propiónico

25

Ejemplo 4: Preparación de Ambrisentán

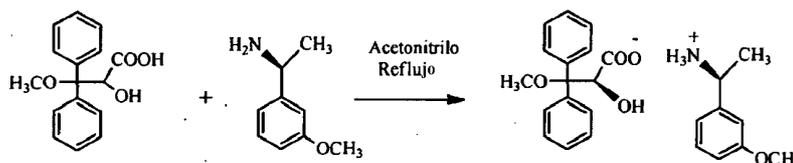
30 En un matraz de tres bocas de 25 mL con un dispositivo de agitación, se añadieron 10 mL de DMF a (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (R)-2,4-diclorofeniletilamonio (1 g) y *tert*-butóxido de sodio (0.622 g, 6.488 mmol) a 25 °C y se agitó durante 5 min. Se añadió 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina (0.604 g, 3.244 mmol) a la mezcla de reacción en una única porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, posteriormente se vertió sobre agua fría y la fase acuosa se lavó con tolueno. Se recogió la fase acuosa y se acidificó con HCl para ajustar el pH a 2. Precipitó un material blanco sólido. El sólido obtenido de esta manera se filtró, lavó con agua y se secó.

Rendimiento: 0.62 g (75.7%), pureza por HPLC: 98.73, pureza quiral: 100%

Ejemplo 5: Preparación de Ambrisentán

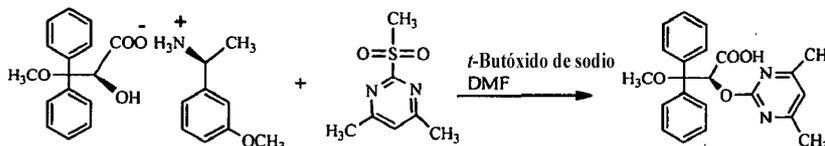
En un matraz de 3 bocas de 25 mL con un dispositivo de agitación se añadieron 10 mL de DMF a (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (R)-2,4-diclorofeniletamonio (1 g) y *tert*-butóxido de potasio (0.726 g, 6.488 mmol) a 25 °C y se agitó durante 5 min. Se añadió 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina (0.604 g, 3.244 mmol) a la mezcla de reacción en una única porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, posteriormente se vertió sobre agua fría y se lavó la fase acuosa con tolueno. Se recogió la fase acuosa y se acidificó con HCl hasta un pH de 2. Se extrajo el sólido con acetato de etilo, y se lavó la capa de acetato de etilo con agua y a continuación con salmuera. Se secó con sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor Buchi.

Rendimiento: 0.4 g, pureza por HPLC: 63.05%.

10 Ejemplo 6: Preparación de (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (S)-3-metoxifeniletamonio

En un matraz de 3 bocas de 50 mL equipado con un agitador magnético, condensador de agua, termómetro y un embudo de adición se colocaron ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico (0.5 g, 1.84 mmol) y 5 mL de acetonitrilo a 25-30 °C. La mezcla de reacción transparente se calentó a reflujo. Posteriormente, se añadió gota a gota (S)-3-metoxi-PEA (0.166 g, 1.10 mmol) diluida en acetonitrilo a la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo. El sólido precipitó en 5-10 minutos y a continuación se agitó el sólido precipitado a la temperatura de reflujo durante 0.5 horas. Además, la mezcla de reacción se enfrió gradualmente a 25-30 °C y se agitó durante 1.5 h. Se filtró el sólido, se lavó con acetonitrilo y se secó.

Rendimiento: 0.295 g (75.9%), pureza por HPLC: 99.46%, pureza quiral: 98.39.

20 Ejemplo 7: Preparación de Ambrisentán

En un matraz de 3 bocas de 25 mL con un dispositivo de agitación se añadieron 2 mL de DMF (10 volúmenes) a (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (S)-3-metoxifeniletamonio (0.2 g, 0.47 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0.136 g, 1.417 mmol) a 25 °C y se agitó durante 5 min. Posteriormente, se añadieron 0.132 g de 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina (0.708) a la mezcla de reacción en una única porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y posteriormente se vertió sobre agua fría la cual, tras un tratamiento posterior adecuado, proporcionó el Ambrisentán sólido.

Rendimiento: 0.09 g (50.33%), pureza de HPLC: 97.98%, pureza quiral: 98.33%.

Ejemplo 8: Proceso para la preparación de la forma cristalina de Ambrisentán (únicamente como referencia)

En un matraz de tres bocas de 500 mL con un dispositivo de agitación y de reflujo se añadieron 122.5 mL de etanol absoluto a Ambrisentán crudo (17.5 g) y se calentó a reflujo hasta obtener una solución transparente. Posteriormente, se añadieron 87.5 mL de agua DM y se calentó a reflujo durante 20 minutos más para obtener una solución transparente. Se mantuvo la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se obtuvo un sólido cristalino. Se filtró el sólido, se lavó con etanol al 50% y se secó.

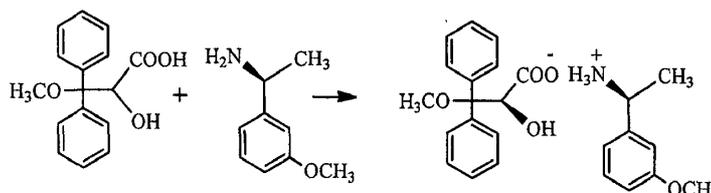
Rendimiento: 14.7 g (84%), pureza por HPLC: 99.84%, pureza quiral: 100.0%.

Se caracterizó la forma cristalina de Ambrisentán por los picos de PXRD a aproximadamente 7.462, 7.980, 8.239, 8.781, 11.781, 12.080, 12.703, 12.999, 13.587, 14.499, 14.842, 15.100, 16.703, 17.441, 17.660, 17.939, 18.120, 18.499, 18.740, 20.120, 20.518, 21.499, 21.741, 22.261, 22.722, 22.959, 24.139, 24.701, 25.221, 25.461, 26.641, 27.241, 27.521, 30.860, 31.901, 32.659, 35.803, 36.360, 37.003 y 37.440 ± 0.2-theta (Fig. 1). La forma cristalina de Ambrisentán se prepara de manera similar utilizando un disolvente tal como etanol, THF, MIBK y alcohol isopropílico siguiendo un procedimiento similar al anterior.

Ejemplo 9: Preparación de Ambrisentán amorfo (únicamente como referencia)

5 En un matraz de tres bocas de 25 mL se añadió 1 mL de una solución de hidróxido de sodio al 10% a Ambrisentán (0.2 g). Se agitó la mezcla de reacción hasta obtener una solución transparente, se añadió carbón vegetal y se acidificó con HCl hasta un pH de 2. Precipitó un material sólido blanco. Se filtró la masa sólida y se lavó con agua hasta su neutralización. Se secó.

Rendimiento: 0.14 g (70%), pureza por HPLC: 99.82%, pureza quiral: 98.34%.

Ejemplo 10: Preparación de (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (S)-3-metoxifeniletamonio

10 En un matraz de tres bocas de 2 L se añadieron 0.9 litros de acetonitrilo a ácido 3,3-difenil-2-hidroxi-3-metoxipropiónico (90.0 g, 0.33 mol). Posteriormente, se agitó la mezcla de reacción y se calentó a la temperatura de reflujo. Se añadió gota a gota (S)-3-metoxi-PEA (30 g, 0.198 mol) en 90 mL de acetonitrilo a lo largo de un intervalo temporal de 10 minutos. Además, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 0.5 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 horas. Se filtró el material sólido, se lavó con acetonitrilo y se secó.

15 Rendimiento: 65.0 g, (92.9%), pureza de HPLC: 99.82%, pureza quiral: 96.57%.

Ejemplo 11: Purificación de (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (S)-3-metoxifeniletamonio

20 En un matraz de tres bocas de 3 litros, se añadió una mezcla de etanol (1.350 L) y agua (150 mL) a la sal de la amina quiral (60 g). Posteriormente, se agitó la mezcla de reacción y se calentó a la temperatura de reflujo durante 30 min. El material sólido precipitó a 60-65 °C y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 35-40 min más. Se filtró el material sólido, se lavó con etanol acuoso frío y se secó.

Rendimiento: 53.6 g (89.3%), pureza de HPLC: 99.91%, pureza quiral: 100%.

IR (KBr): (3435 cm⁻¹, 2933 cm⁻¹, 2831 cm⁻¹, 2526 cm⁻¹, 2173 cm⁻¹, 1905 cm⁻¹, 1575 cm⁻¹, 1531 cm⁻¹, 1450 cm⁻¹, 1352 cm⁻¹, 1234 cm⁻¹, 1143 cm⁻¹, 1099 cm⁻¹, 1041 cm⁻¹, 964 cm⁻¹, 833 cm⁻¹, 773 cm⁻¹, 698 cm⁻¹, 632 cm⁻¹, 555 cm⁻¹.)

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO D₆): δ = 8.00-6.87 (m, 17H), 4.72 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

30 ¹³C RMN (400 MHz, DMSO D₆) δ = 21.422, 49.836, 51.625, 55.082, 73.083, 84.395, 112.251, 113.386, 118.688, 126.010, 126.560, 126.905, 128.332, 128.754, 129.612, 142.450, 143.666, 144.625, 159.367, 173.598.

MS: m/z = 148.7 y 270.8 [M]

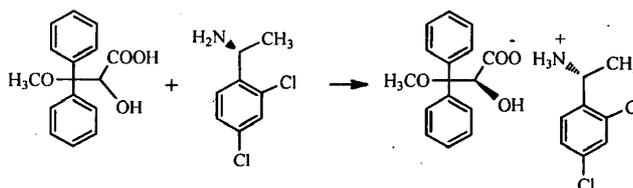
35 Picos de **PXRD** a aproximadamente 7.05, 8.39, 10.15, 11.39, 12.15, 13.32, 13.87, 14.21, 14.51, 15.21, 17.07, 17.86, 18.87, 20.47, 21.25, 21.90, 23.01, 24.18, 24.80, 25.53, 26.69, 27.43, 28.09, 29.22, 30.43, 30.90, 31.43, 31.62, 32.12, 32.63, 33.64, 34.12, 34.84, 37.24, 38.34 y 39.04° ± 0.2° (2 θ) (Fig. 3).

Ejemplo 12: Preparación de (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (S)-3-metoxifeniletamonio

40 En un matraz de tres bocas de 100 mL se añadieron 50 mL de etanol rectificado al ácido 3,3-difenil-2-hidroxi-3-metoxipropiónico (5 g, 0.018 mol). Posteriormente, se agitó la mezcla de reacción y se calentó a la temperatura de reflujo. Se añadió gota a gota (S)-3-metoxi-PEA (1.8 g, 0.011 mol) en 5 mL de etanol rectificado a lo largo de un intervalo temporal de 10 min. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 0.5 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se filtró el material sólido, se lavó con etanol rectificado y se secó.

Rendimiento: 3.3 g (85.0%), pureza de HPLC: 99.91%, pureza quiral: 99.38%.

Ejemplo 13: Preparación de (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (R)-2,4-diclorofeniletamonio



5 En un matraz de tres bocas de 5 litros se añadieron 3.02 litros de acetonitrilo al ácido 3,3-difenil-2-hidroxi-3-metoxipropanoico (302 g, 1.10 mol). Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó y calentó a la temperatura de reflujo. Se añadió gota a gota (*R*)-2,4-dicloro-PEA (105.4 g, 0.55 mol) en 50 mL de acetonitrilo a lo largo de un intervalo temporal de 45 min. Durante esta adición precipitó material sólido. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. Se filtró el material sólido, se lavó con acetonitrilo y se secó.

Rendimiento: 219 g (85.41%), pureza de HPLC: 99.94%, pureza quiral: 95.01%.

10 Se preparó de manera similar una sal diastereomérica diferente del (*S*)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato utilizando una amina quiral diferente en diferentes lotes y los resultados se resumen en la Tabla 2 que se proporciona a continuación.

Tabla 2

Ej. N.º	Amina quiral	g Iniciales*	g Obtenidos	% de Pureza		% de Rendimiento	Disolvente
				HPLC	Quiral		
14	(<i>R</i>)-2,4-dicloro-PEA	0.5	0.076	99.97	99.15	17.95	MTBE + MeOH
15	(<i>R</i>)-2,4-dicloro-PEA	6.908	2.5	99.33	99.24	42.67	MTBE + MeOH
16	(<i>S</i>)-3-metoxi-PEA	5	3.2	99.35	97.81	82.32	Acetonitrilo
17	(<i>S</i>)-4-cloro-PEA	2	1.115	99.18	95.40	71.02	MTBE + MeOH
18	(<i>R</i>)-2,4-dicloro-PEA	1	0.510	99.95	99.74	60.0	Acetonitrilo
19	(<i>R</i>)-2,4-dicloro-PEA	60	43	99.95	99.20	84.41	Acetonitrilo
20	(<i>R</i>)-2,4-dicloro-PEA	127	168.5	99.61	97.91	93.09	Acetonitrilo
21	(<i>S</i>)-3-metoxi-PEA	10	7.2	< 98 %	96.51	92.6	Acetonitrilo
22	(<i>S</i>)-3-metoxi-PEA	70	52.2	99.93	96.82	95.9	Acetonitrilo
23	(<i>S</i>)-3-metoxi-PEA	5	3.3	99.9	99.38	85.0	Etanol rectificado

* Iniciales se refiere al ácido 3, 3-difenil-2-hidroxi-3-metoxi propiónico

Ejemplo 24: Purificación de (*S*)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (*R*)-2,4-diclorofeniletamonio

15 En un matraz de tres bocas de 3 litros se añadió la sal de la amina quiral (100 g) en una mezcla de 1.760 litros de acetonitrilo y 440 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo para obtener una solución transparente. Esta solución transparente se transfirió a un vaso de precipitados de 5 litros y se guardó a -20 °C durante 15 horas. Se filtró el sólido, se lavó con acetonitrilo y se secó.

Rendimiento: 91 g (91%), pureza de HPLC: 99.84%, pureza quiral: 99.98%

20 **IR (KBr):** 3466 cm⁻¹, 3055 cm⁻¹, 2974 cm⁻¹, 2935 cm⁻¹, 2875 cm⁻¹, 2831 cm⁻¹, 2540 cm⁻¹, 1637 cm⁻¹, 1591 cm⁻¹, 1539 cm⁻¹, 1479 cm⁻¹, 1442 cm⁻¹, 1404 cm⁻¹, 1352 cm⁻¹, 1097 cm⁻¹, 1045 cm⁻¹, 725 cm⁻¹, 696 cm⁻¹, 634 cm⁻¹, 1115 cm⁻¹, 677 cm⁻¹, 634 cm⁻¹, 546 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, DMSO D₆): δ = 7.67 (d 1H), 7.60 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.34 (dd, 4H), 7.23 - 7.12 (m, 6H), 4.84 (s, 1H), 4.47 (cuartete, 1H), 1.31 (d, 3H)

25 **¹³C RMN** (400 MHz, DMSO D₆) δ = 21.719, 46.557, 51.976, 62.253, 73.250, 84.247, 99.599, 126.272, 126.334, 126.791, 127.160, 127.835, 128.254, 128.662, 128.757, 128.809, 132.464, 132.631, 136.947, 139.990, 143.139, 144.132, 173.405.

MS: $m/z = 270.8$ [M-1]

Picos de **PXRD** a aproximadamente 8.49, 10.22, 11.51, 11.88, 12.22, 13.89, 14.30, 17.00, 17.86, 18.74, 19.25, 20.49, 21.13, 21.90, 23.03, 24.14, 24.69, 25.48, 26.27, 27.35, 28.09, 28.76, 29.26, 30.35, 31.65, 32.09, 33.51, 34.13, 34.68, 35.11, 36.13, 37.09, 38.14 y $39.02^\circ \pm 0.2^\circ$ (2θ) (Fig.4).

- 5 Se llevó a cabo de manera similar la purificación de una sal diastereomérica diferente del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropiónico utilizando un disolvente diferente en diferentes lotes y los resultados se resumen en la Tabla 3 que se proporciona a continuación.

Tabla 3

Sr. N.º	Amina quiral	g Iniciales*	g Obtenidos	% de Pureza		% de Rendimiento	Disolventes
				HPLC	Quiral		
25	(S)-3-metoxi-PEA	0.5	0.417	99.43	99.91	83.4	Isopropanol
26	(S)-3- metoxi-PEA	0.5	0.421	99.52	99.97	84.2	Isopropanol y agua
27	(S)-3- metoxi-PEA	0.5	0.425	99.43	99.17	85	Isopropanol
28	(R)-2,4-dicloro-PEA	11.5	8.5	100	100	73.9	Acetonitrilo y agua
29	(R)-2,4-dicloro-PEA	43	35	99.76	100	81.39	Acetonitrilo y agua
30	(R)-2,4-dicloro-PEA	64	51	99.76	100	79.68	Acetonitrilo y agua
31	(R)-2,4-dicloro-PEA	10	7.3	99.74	100	73.0	Acetonitrilo y agua
32	(S)-3- metoxi-PEA	1	0.71	99.87	100	71.0	Metanol y agua
33	(S)-3- metoxi-PEA	1	0.89	99.91	100	89	Etanol y agua
34	(S)-3- metoxi-PEA	1	0.81	99.87	100	81.4	Etanol y agua
35	(S)-3- metoxi-PEA	7.0	6.0	99.52	100	86.0	Etanol y agua
36	(S)-3- metoxi-PEA	52	46,7	99.88	100	89.8	Etanol y agua
37	(S)-3- metoxi-PEA	95	74.1	99.95	100	78.0	Etanol y agua

*Iniciales se refiere a la sal diastereomérica del ácido 3, 3-diphenyl-2-hydroxy-3-methoxy propiónico

10 Ejemplo 38: Preparación de Ambrisentán racémico

En un matraz de tres bocas de 100 mL se añadió el éster metílico de Ambrisentán racémico (2.24 g, 0.0057 mol). Posteriormente se añadieron 22.4 mL de 1,4-dioxano y se agitó la mezcla de reacción. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (2.35 g) disuelto en 15 mL de agua a la mezcla de reacción y se calentó a reflujo suavemente durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se vertió sobre agua. Tras el tratamiento posterior adecuado se obtuvo Ambrisentán racémico.

15 Rendimiento: 1.6 g (74.07%), pureza de HPLC: 99.06%.

Se preparó de manera similar Ambrisentán racémico en diferentes lotes y los resultados se resumen en la Tabla 4 que se proporciona a continuación.

Tabla 4

Ej. N.º	g Iniciales	g Obtenidos	% de Pureza por HPLC	% de Rendimiento	Disolvente
39	2.24	1.6	99.06	74.07	Dioxano

20

Ejemplo 40: Preparación de (R)-Ambrisentán

En un matraz de tres bocas de 25 mL se añadieron 3 mL de DMF a la sal (S)-2,4-diclorofeniletilamónica del (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato (0.150 g) y 22.68 mg de hidruro de litio. Posteriormente, se añadió 4,6-dimetil-2-metilsulfonilpirimidina (76 mg) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a 30-32 °C durante 48 horas y se diluyó con agua. Tras el tratamiento posterior y la acidificación adecuados se obtuvieron 94.7 mg de (R)-Ambrisentán.

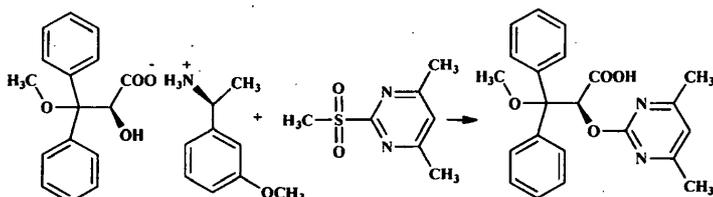
25

Se preparó de manera similar (*R*)-Ambrisentán en un lote diferente y los resultados se resumen en la Tabla 5 que se proporciona a continuación.

Tabla 5

Sr. N.º	g Iniciales	g Obtenidos	% de Pureza		% de Rendimiento	Base/Disolvente
			HPLC	Quiral		
41	0.15	0.094	90.37	96	77.14	LiNH ₂ / DMF

5 Ejemplo 42: Preparación de Ambrisentán



10 En un matraz de cuatro bocas de 1 litro, se añadieron 367.5 mL de DMF a (*S*)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (*S*)-3-metoxifeniletamonio (73.5 g, 0.17 mol) y *t*-butóxido de sodio (50 g) a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 20 °C y a continuación se añadieron 48.5 g de 4,6-dimetil-2-metilsulfonilpirimidina. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 3 h y posteriormente se vertió sobre agua y se agitó de nuevo durante 10 minutos. Se extrajo la mezcla de reacción con ciclohexano, se añadió carbón vegetal y se acidificó para obtener Ambrisentán crudo.

Rendimiento: 59.7 g (90.9%), pureza por HPLC: 98.79%, pureza quiral: 99.92%.

15 Se preparó de manera similar Ambrisentán crudo en diferentes lotes utilizando la sal de (*R*)-2,4-dicloro-PEA o la sal de (*S*)-3-metoxi-PEA y los resultados se resumen en la Tabla 6 que se proporciona a continuación.

Tabla 6

Ej. N.º	Amina quiral	g Iniciales*	g Obtenidos	% de Pureza		% de Rendimiento	de Disolvente / base
				HPLC	Quiral		
43	(<i>R</i>)-2,4-Dicloro-PEA	35	25	98.86	99.90	87.27	DMF y LiNH ₂
44	(<i>R</i>)-2,4-Dicloro-PEA	51	37	99.04	100	88.6	DMF y LiNH ₂
45	(<i>R</i>)-2,4-Dicloro-PEA	1	0.42	96.90	-	51.32	DMF y Na <i>t</i> butóxido
46	(<i>R</i>)-2,4-Dicloro-PEA	1	0.35	95.83	-	42.76	DMSO y Na <i>t</i> butóxido
47	(<i>R</i>)-2,4-Dicloro-PEA	1	0.36	98.52	-	43.98	Dimetilacetamida y Na- <i>t</i> butóxido
48	(<i>S</i>)-3-metoxi-PEA	1	0.74	98.35	100	83.31	DMF y Na <i>t</i> butóxido
49	(<i>S</i>)-3-Metoxi-PEA	5	3.5	97.96	99.95	78.3	DMF y Na <i>t</i> butóxido
50	(<i>S</i>)-3-Metoxi-PEA	18	14.6	99.18	99.87	90.7	DMF y Na <i>t</i> butóxido
51	(<i>S</i>)-3-Metoxi-PEA	73.5	59.7	98.79	99.92	90.90	DMF y Na <i>t</i> butóxido
52	(<i>S</i>)-3-Metoxi-PEA	20	15.8	99.23	100	88.37	DMF y Na <i>t</i> butóxido. Temperatura - 10 °C

* Iniciales se refiere a la sal diastereomérica del ácido 3,3-difenil-2-hidroxi-3-metoxipropiónico

Ejemplo 53: Proceso para la purificación de Ambrisentán (únicamente como referencia)

5 En un matraz de tres bocas de 500 mL se añadieron 206.5 mL de agua DM a Ambrisentán crudo (29.5 g, 0.077 mol) a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron 45 mL de una solución de hidróxido de sodio al 10% hasta obtener una solución transparente. Se añadió carbón vegetal activado (1.475 g) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de un hyflow y se lavó con agua. Se acidificó el filtrado transparente con ácido clorhídrico diluido para precipitar la masa sólida, la cual se filtró y secó. Rendimiento: 27.5 g (93%), pureza por HPLC: 99.52%, pureza quiral: 99.91%.

Se purificó de manera similar Ambrisentán crudo en diferentes lotes y los resultados se resumen en la Tabla 7 que se proporciona a continuación.

10

Tabla 7

Ej. N.º	g Iniciales	g Obtenidos	% de Pureza		% de Rendimiento
			HPLC	Quiral	
54	5	4.5	99.71	99.83	90
55	20	18.5	99.51	99.90	92.5
56	18.5	17.8	99.80	99.90	96.21
57	29.5	27.5	99.52	99.91	93.22

Ejemplo 58: Proceso para la purificación de Ambrisentán (únicamente como referencia)

15 En un matraz de tres bocas de 500 mL se añadieron 183.4 mL de etanol a Ambrisentán (26.2 g, 0.069 mol) (obtenido tras la primera purificación). Se calentó la mezcla de reacción a la vez que se agitaba para obtener una solución transparente. Posteriormente, se añadieron 131 mL de agua DM y se agitó a reflujo durante 30-45 minutos. Se permitió que la mezcla de reacción enfriara para que precipitara una masa sólida tras un cierto tiempo. La mezcla de reacción se agitó de nuevo a 25-30 °C durante 45 min. Se filtró el sólido y se secó.

Rendimiento: 22.0 g (84%), pureza por HPLC: 99.63%, pureza quiral: 99.87%.

20 **IR (KBr):** 3057 cm⁻¹, 2966 cm⁻¹, 2835 cm⁻¹, 1753 cm⁻¹, 1597 cm⁻¹, 1558 cm⁻¹, 1444 cm⁻¹, 1406 cm⁻¹, 1379 cm⁻¹, 1301 cm⁻¹, 1192 cm⁻¹, 1114 cm⁻¹, 1053 cm⁻¹, 972 cm⁻¹, 748 cm⁻¹, 700 cm⁻¹, 609 cm⁻¹, 549 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, DMSO D₆): δ = 12.54 (s, 1H), 7.35-7.18 (m, 10H), 6.92 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.33 (s, 6H).

¹³C RMN (400 MHz, DMSO D₆) δ = 23.328, 53.025, 77.587, 83.168, 114.751, 126.978, 126.991, 127.234, 127.667, 127.714, 127.846, 141.461, 142.635, 163.201, 169.050, 169.061.

25 **MS:** m/z = 378.9 [M⁺]

Picos de **PXRD** a aproximadamente 7.48, 8.86, 12.25, 12.96, 13.99, 15.04, 15.45, 16.61, 17.73, 18.14, 18.14, 18.66, 19.37, 20.46, 21.89, 22.93, 23.20, 24.17, 25.12, 25.43, 26.29, 26.73, 27.41, 28.22, 28.76, 29.25, 29.88, 30.33, 31.85, 32.10, 32.73, 33.92, 34.74, 35.90, 36.55 y 38.35° ± 0.2° (2 θ).

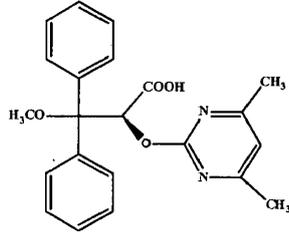
30 Se purificó de manera similar Ambrisentán en diferentes lotes y los resultados se resumen en la Tabla 8 que se proporciona a continuación.

Tabla 8

Sr. N.º	g Iniciales	g Obtenidos	% de Pureza		% de Rendimiento
			HPLC	Quiral	
59	14.5	11.7	99.62	99.91	80.65
60	3.4	2.7	99.50	99.97	79.41
61	11.6	9.8	99.68	99.89	84.5
62	2.6	2.1	99.77	100	80.76

REIVINDICACIONES

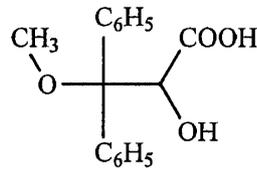
1. Un proceso para preparar Ambrisentán de fórmula (I),



(I)

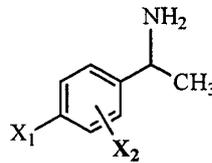
5 comprendiendo el proceso:

a) resolver un ácido 2-hidroxi-propanoico de fórmula (VIII) racémico,



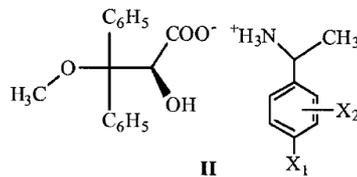
Fórmula VIII

con una amina quiral de fórmula (IX),



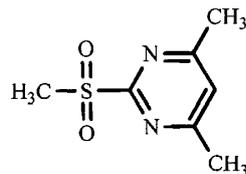
Fórmula IX

10 b) donde la amina tiene bien la configuración (*S*) o bien la (*R*), X_1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, grupo alquilo (C_1 - C_4) o alcoxi (C_1 - C_4), y X_2 se selecciona entre halógeno, grupo alquilo (C_1 - C_4) o alcoxi (C_1 - C_4), para obtener una sal diastereomérica del ácido 2-hidroxi-propanoico de fórmula (II); y



II

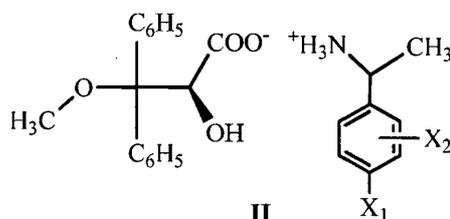
15 hacer reaccionar la sal diastereomérica del ácido 2-hidroxi-propanoico de fórmula (II) con 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina de fórmula (VII),



Fórmula (VII)

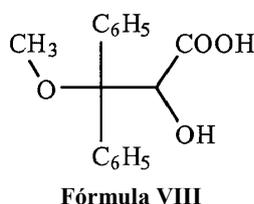
para obtener el Ambrisentán de fórmula (I).

2. El proceso de la reivindicación 1, donde la resolución del ácido 2-hidroxi-propanoico de fórmula (VIII) racémico se lleva a cabo en presencia de uno o más disolventes adecuados, donde el disolvente adecuado comprende uno o más de los siguientes: agua, DMSO, DMF, acetonitrilo, éter dietílico, 1,4-dioxano, MTBE, 2-metil-THF, dimetilacetamida, DCM, DIPE, THF y alcoholes (C₁-C₆).
- 5 3. El proceso de la reivindicación 1, donde la reacción de la sal diastereomérica del ácido 2-hidroxi-propanoico de fórmula (II) con 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina de fórmula (VII) se lleva a cabo en presencia de una o más bases adecuadas, donde la base adecuada comprende una o más de las siguientes: diisopropilamida de litio, amida de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de tripotasio, LHMDs, KHMDS, *tert*-butóxido de potasio y *tert*-butóxido de sodio.
- 10 4. El proceso de la reivindicación 1, donde el paso (b) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente - 10 °C hasta temperatura ambiente.
5. El proceso de la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (II) se recristaliza antes de la condensación con la 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina de fórmula (VII).
- 15 6. El proceso de la reivindicación 1, donde la amina quiral de fórmula (IX) es (S)-1-(3-metoxifenil)etilamina o (R)-1-(2,4-diclorofenil)etilamina.
7. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (II), donde la amina tiene bien la configuración (S) o bien la (R), y X₁ y X₂ son tal como se han definido en la reivindicación 1:

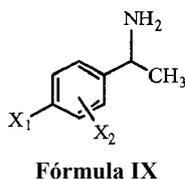


comprendiendo el proceso:

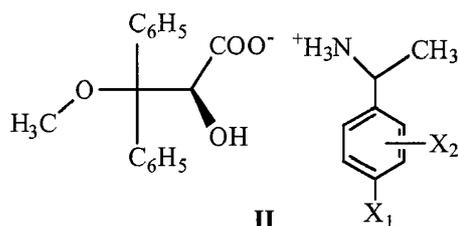
- 20 a) resolver un ácido 2-hidroxi-propanoico de fórmula (VIII) racémico,



con una amina quiral de fórmula (IX),

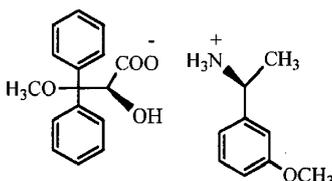


- 25 donde la amina tiene bien la configuración (S) o bien la (R), y X₁ y X₂ son tal como se han definido en la reivindicación 1;
- b) separar el compuesto de fórmula (II).
8. Un compuesto de fórmula (II):



donde la amina tiene bien la configuración (*S*) o bien la (*R*), y X_1 y X_2 son tal como se han definido en la reivindicación 1.

9. Un compuesto tal como se reclama en la reivindicación 8, donde el compuesto tiene la fórmula (IIa):

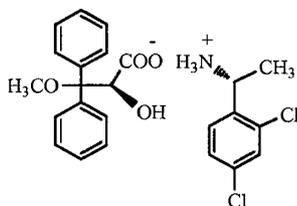


5 Fórmula (IIa)

10. Un compuesto tal como se reclama en la reivindicación 9, donde el compuesto es una forma cristalina del (*S*)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (*S*)-3-metoxifeniletilamonio de fórmula (IIa) que tiene al menos una de las siguientes características:

- i) un patrón de difracción de rayos X de polvo de acuerdo sustancialmente con la Figura 3;
- 10 ii) un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta picos a aproximadamente 7.05, 10.15, 12.15, 13.87, 17.86, 23.01 y 24.80 ± 0.2 grados 2-theta;
- i) un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta picos adicionales a aproximadamente 8.39, 11.39, 13.87, 18.87, 21.90 y 24.18 ± 0.2 grados 2-theta.

11. Un compuesto tal como se reclama en la reivindicación 8, donde el compuesto tiene la fórmula (IIb):



15 Fórmula (IIb)

12. Un compuesto tal como se reclama en la reivindicación 11, donde el compuesto es una forma cristalina del (*S*)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropionato de (*R*)-2,4-diclorofeniletilamonio de fórmula (IIb) tal como se reclama en la reivindicación 10, que tiene al menos una de las siguientes características:

- i) un patrón de difracción de rayos X de polvo de acuerdo sustancialmente con la Figura 4;
- 20 ii) un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta picos a aproximadamente 8.49, 11.51, 11.88, 17.00, 18.74, 21.13 y 23.03 ± 0.2 grados 2-theta;
- iii) un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta picos adicionales a aproximadamente 10.22, 12.22, 13.89, 14.30, 19.25, 20.49, 24.14, 25.48 y 34.13 ± 0.2 grados 2-theta

Fig. 1

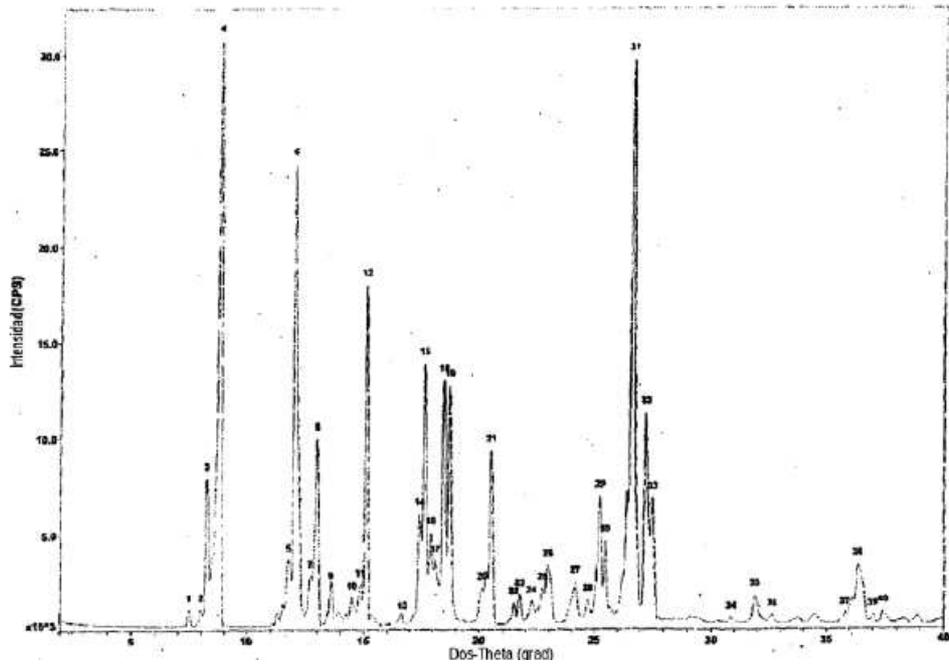


Fig. 2

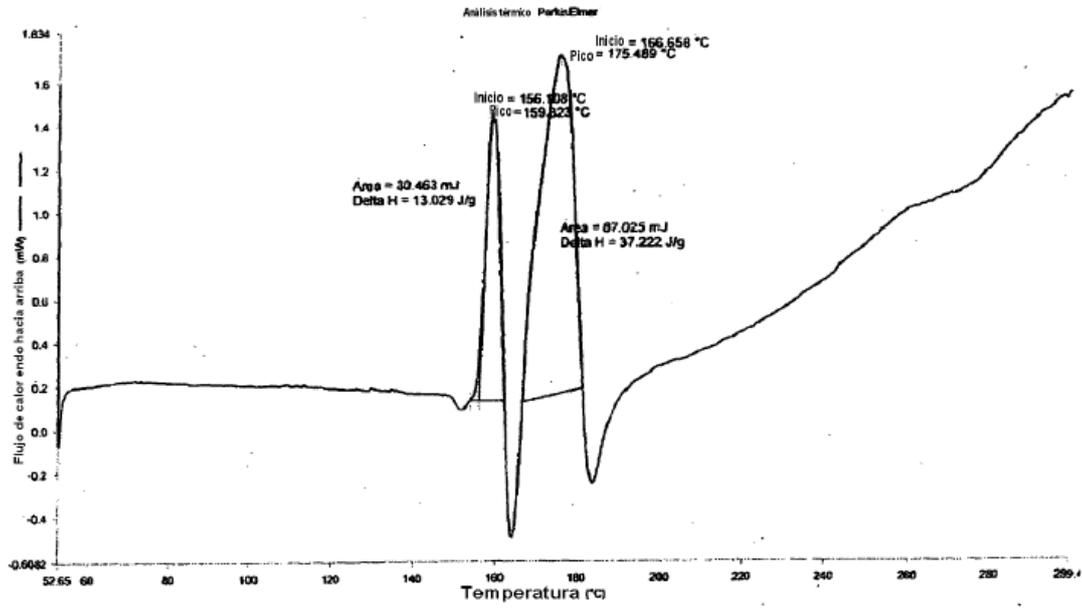


Fig. 3

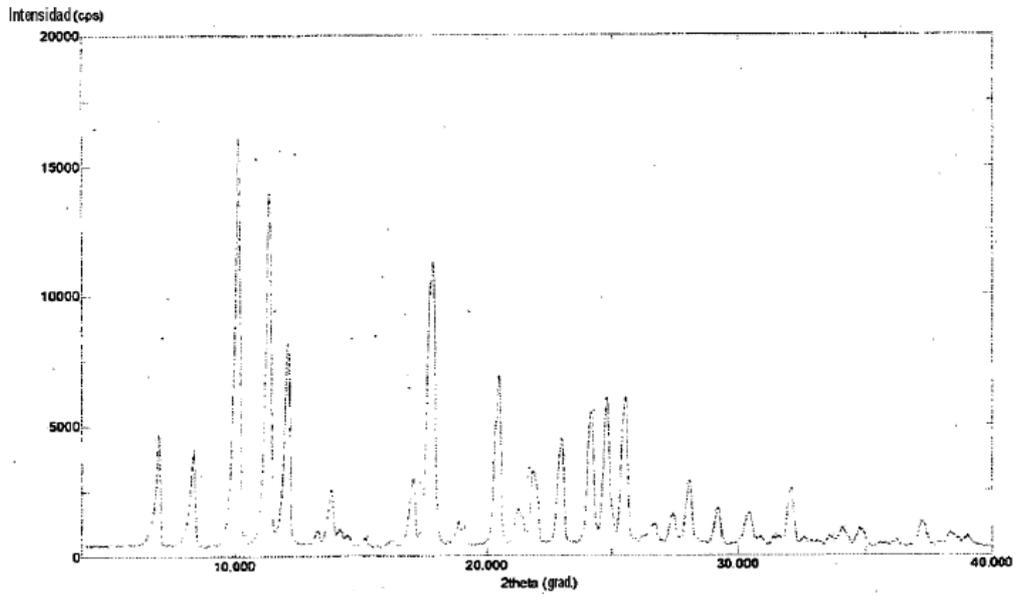


Fig. 4

