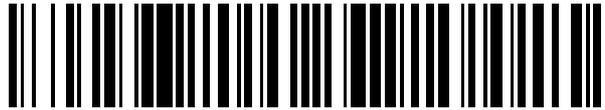


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 308**

51 Int. Cl.:

C07D 239/69 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2011 E 11708500 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2550256**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de Bosentán**

30 Prioridad:

25.03.2010 US 317402 P
25.03.2010 EP 10157824

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.09.2015

73 Titular/es:

LABORATORIOS LESVI, S.L. (100.0%)
Av. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despi, Barcelona, ES

72 Inventor/es:

RODRÍGUEZ ROPERO, SERGIO y
HUGUET CLOTET, JUAN

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 546 308 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 INVENCÓN

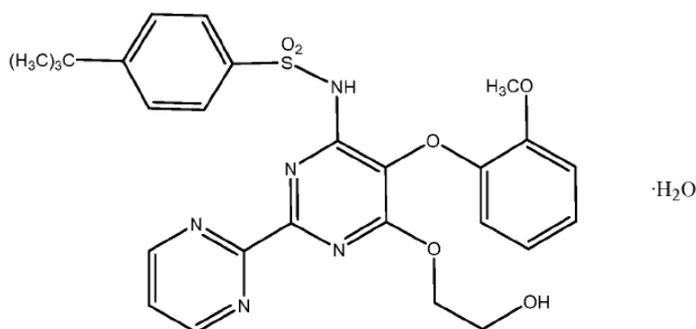
[0001] La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de Bosentán o sus sales y a los intermedios de dicho procedimiento.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

[0002] Bosentán (1) o 4-*terc*-butil-N[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']-bipirimidin-4-il]-bencensulfonamida tiene una amplia variedad de actividades biológicas. Se comercializa como monohidrato bajo la marca Tracleer®. Bosentán es un antagonista del receptor de la endotelina indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con clase III o síntomas IV de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio y disminuir la tasa de empeoramiento clínico. Bosentán es útil en el tratamiento de una variedad de enfermedades que incluyen desórdenes cardiovasculares tales como la hipertensión, isquemia, vaso-espasmos y angina de pecho.

20

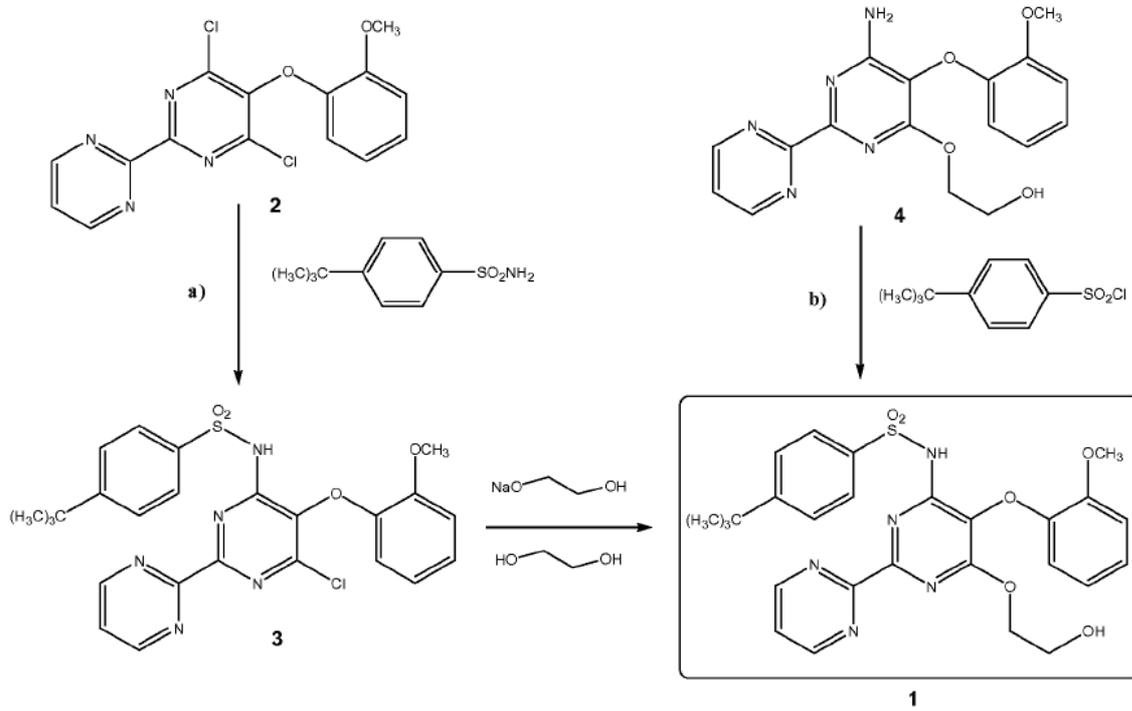


1

[0003] Bosentán fue descrito por primera vez en la Patente Europea EP0526708B1 de Hoffmann La Roche. Esta patente describe la preparación de Bosentán a través de la formación de la función sulfonamida mediante dos alternativas distintas:

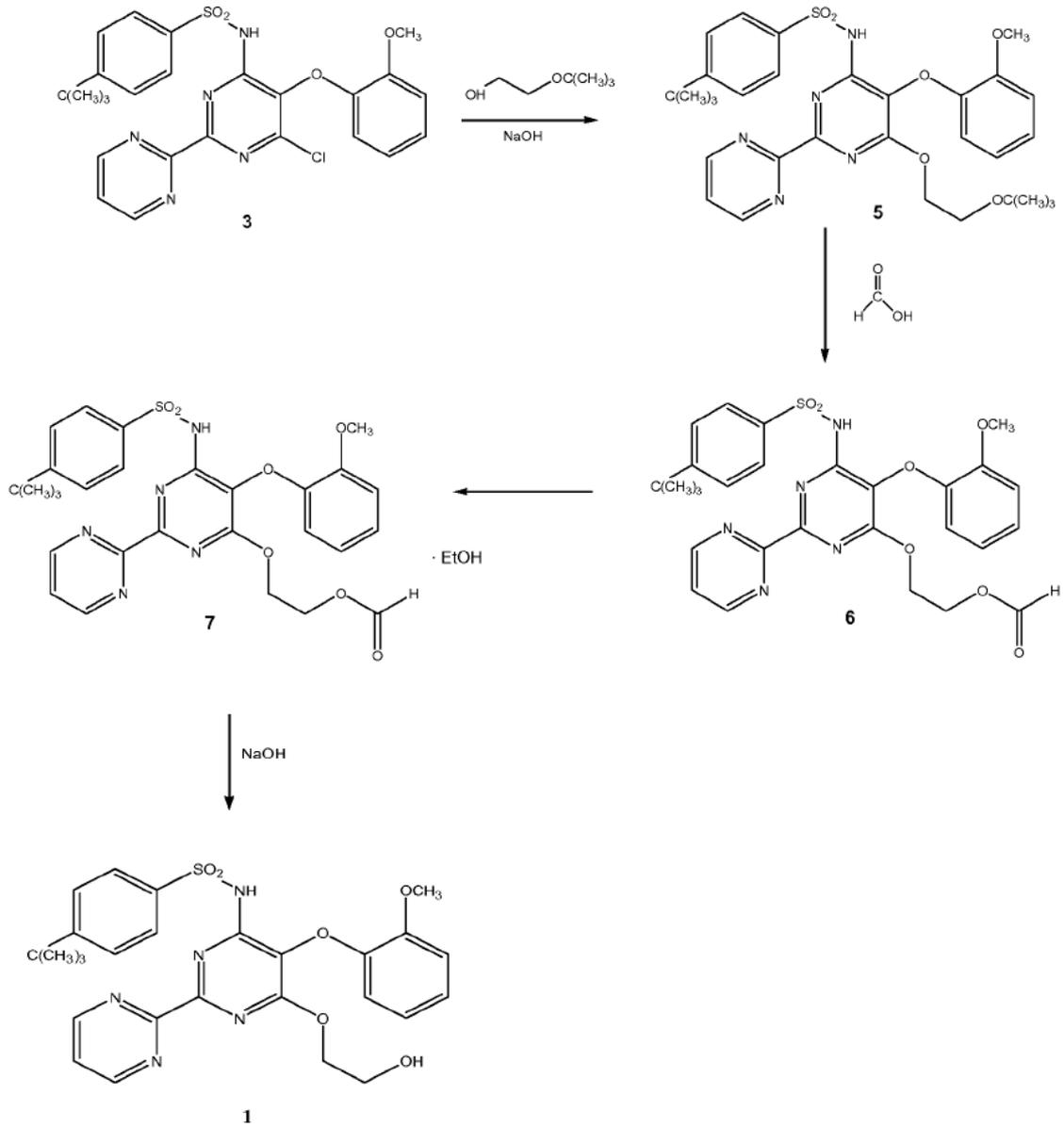
25 a) condensación de una 4,6-dihalogenopirimidina (2) y la bencenosulfonamida apropiada o b) condensación de una amino-pirimidina convenientemente sustituida (4) y un bencenosulfohalogenuro apropiado (véase esquema A). Uno de los principales inconvenientes de esta síntesis es el uso del etilenglicol. Se sabe que el uso del etilenglicol como disolvente es impracticable en una síntesis a escala industrial debido a su toxicidad y a su elevado punto de ebullición que requiere una gran cantidad de tiempo y elevado consumo de energía para eliminarlo por destilación.

30



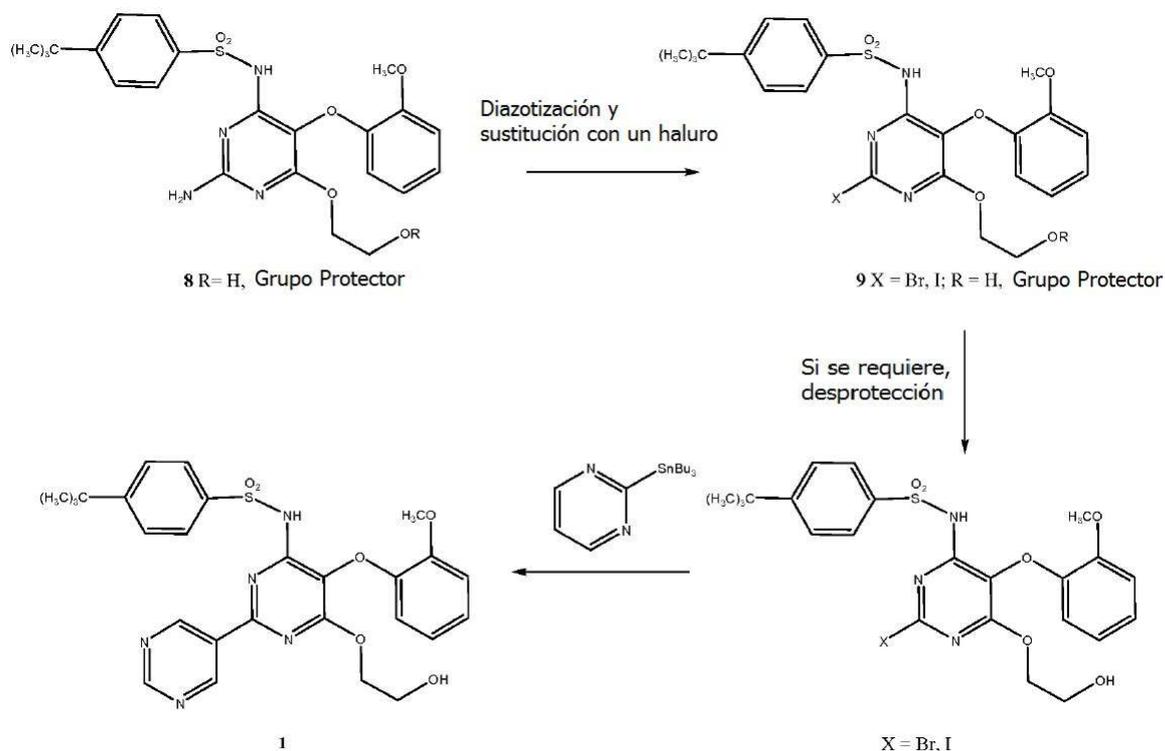
5 **[0004]** La Patente Europea EP 1254121B1 proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de Bosentán que evita el uso del etilenglicol. Además, este nuevo proceso evita la formación de etilenglicol bis-sulfonamida no deseada en el que dos moléculas del monohaluro de pirimidina (3) están unidas a una molécula de etilenglicol. La formación de compuestos de bis-sulfonamida requiere etapas de separación laboriosas y costosas para aislar un compuesto de etilenglicol sulfonamida pura farmacéuticamente adecuada. En EP1254121B1 se prepara una sulfonamida 1,2-diheteroetileno monoprotendida sustituida de fórmula (5) que se aísla por recristalización. La

10 eliminación del grupo protector *tert*-butil hidroxil mediante ácido fórmico produce el derivado 2-(formiloxi)etoxi (6) que después de ser concentrado y secado se trata con NaOH para dar Bosentán. Los ejemplos 5 y 7 de la EP1254121B1 describen la preparación de Bosentán a través del aislamiento del derivado solvato de etanol (7). El proceso descrito implica el uso de reactivos protegidos y etapas de desprotección y, por lo tanto, el aumento del coste del producto final. Véase esquema B que sigue.



Esquema B

- 5 **[0005]** La solicitud de patente PCT WO2010/012637 proporciona un nuevo proceso para la preparación de Bosentán que comprende el acoplamiento entre el derivado de pirimidina y un derivado sulfonamida. En particular, el proceso requiere la preparación del derivado de sulfonamida a través de la diazotización de una amina primaria y sustitución del grupo diazonio por un haluro (reacción Sandmeyer). El producto resultante se enlaza con el compuesto de pirimidina. Este proceso se representa a continuación en el esquema C.



5

[0006] La preparación del compuesto (9), en donde X=Br así como en donde X=I, proporciona el producto resultante con bajos rendimientos (45% o inferior). Estos bajos rendimientos aumentan los costes del producto final y, en consecuencia, el proceso completo no es deseado a escala industrial. No solamente son los bajos rendimientos no deseados sino que tampoco lo son el uso de reactivos que presentan efectos tóxicos en la salud humana y que son nocivos para el medio ambiente.

10

[0007] Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento mejorado para la preparación de Bosentán que supere los problemas más arriba mencionados.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15

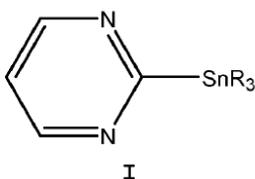
[0008] El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento eficaz y seguro para la preparación de Bosentán y las sales del mismo que pueda aplicarse a nivel industrial con bajos costes y energía, y con elevados rendimientos.

20

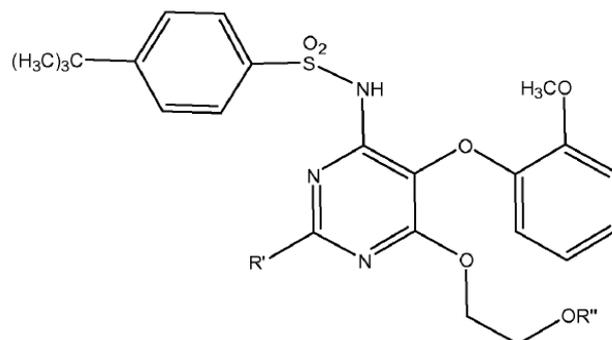
[0009] Los autores de la presente invención han encontrado que Bosentán puede prepararse ventajosamente con elevados rendimientos evitando el uso de compuestos intermedios de fórmula (9) que son difíciles de obtener a partir de los compuestos derivados amino de fórmula (8). El procedimiento de la invención no requiere el compuesto amino intermedio (8) evitando la química azida no deseable asociada con su fabricación. El procedimiento de la invención también evita el uso de reactivos tóxicos no deseables tales como nitritos y diyodometano.

25

[0010] Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de Bosentán o una sal farmacéutica del mismo que comprende una reacción de acoplamiento entre un compuesto de pirimidina de fórmula I:



en donde R es un alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado y un compuesto sulfonamida de fórmula II



II

en donde R' es un grupo alquil o aril sulfoniloxi sustituido o no sustituido y R'' se selecciona entre hidrógeno, un grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido y un grupo protector de alcoholes, en presencia de un catalizador de paladio y en un medio disolvente y, si se requiere, eliminación del grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido o el grupo protector de alcoholes.

[0011] Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a compuestos sulfonamida de fórmula II o sus sales.

[0012] Un tercer aspecto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos sulfonamida de fórmula II anteriores.

[0013] Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos sulfonamida de fórmula IV o sus sales.

[0014] Un quinto aspecto de la presente invención es el uso de los compuestos sulfonamida más arriba mencionados de fórmula II o sus sales para la preparación de Bosentán.

[0015] Un sexto aspecto de la presente invención es el uso de los compuestos sulfonamida más arriba mencionados de fórmula IV o sus sales para la preparación de Bosentán.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0016] La Figura 1 muestra el Diagrama de Difracción de Rayos-X del monohidrato de Bosentán obtenido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención y, a continuación, purificado. El método de purificación se llevó a cabo de acuerdo con el ejemplo 8 de la EP1254121B1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0017] En el contexto de la presente invención, los términos siguientes tienen el significado que se detalla a continuación:

El término "catalizador de paladio" significa un compuesto de paladio, que puede ser homogéneo y soluble en el medio de reacción, tal como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(AcO)₂, Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf), PdCl₂(CH₃CN)₂, Pd(P^tBu₃)₂ en donde Ac es acetato, Ph es fenilo, dba es dibencilidenacetona, dppf es 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, y ^tBu es terc-butilo o que puede ser heterogéneo e insoluble en el medio de reacción, tal como Pd/C.

El término "ligando" significa un compuesto orgánico de tipo fosfina o amina capaz de coordinar y activar las especies de paladio que cataliza la reacción deseada, tal como trifenilfosfina y tri-*terc*-butilfosfina.

El término "alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado" significa un radical hidrocarburo lineal o ramificado que consiste en átomos de hidrógeno y carbono, que no contiene insaturación, que tiene de uno a cinco átomos de carbono y que se une al resto de la molécula mediante un enlace simple. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, terc-butil, sec-butil y pentil. Preferiblemente, el alquilo utilizado es butil.

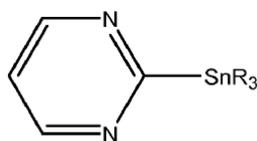
[0018] En esta invención un "grupo protector de alcoholes" debe entenderse en un sentido amplio. Ejemplos de grupos protectores de alcohol pueden encontrarse en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a Edición, T.W. Greene, Wiley Interscience, capítulo 2. Preferiblemente, el grupo protector de alcoholes es de tipo éter, tal como metil-, etil, propil-, butil, bencil-, tritil-éter, todos ellos opcionalmente sustituidos por radicales alquilo o arilo. También preferiblemente, un grupo protector de alcoholes según la invención es de tipo silil éter, tal como trimetilsilil- (TMS),

tert-butildifenilsilil- (TBDPS), triisopropilsilil- (TIPS), [2-(trimetilsilil)etoxi]metil- (SEM) éter. También preferiblemente son grupos protectores de alcoholes de tipo éster, tales como acetil-, benzoil-, pivaloil-éster, etc.

[0019] Por "grupo sulfonilo" se entiende un grupo aril o alquil sulfonilo sustituido o no sustituido. Ejemplos de grupos aril o alquil sulfonilo sustituidos o no sustituidos utilizados en esta invención son el mesilato (metanosulfonato), tresilato (2,2,2-trifluoroetanosulfonato), tosilato (4-toluensulfonato), brosilato (p-bromobencenosulfonato), nosilato (4-nitrobencenosulfonato), triflato (trifluorometanosulfonato), nonaflato (nonafluorobutanosulfonato), tridecafluoroheptanosulfonato, heptadecafluoroheptanosulfonato y fluorosulfonato. Preferiblemente, el grupo sulfonilo es triflato.

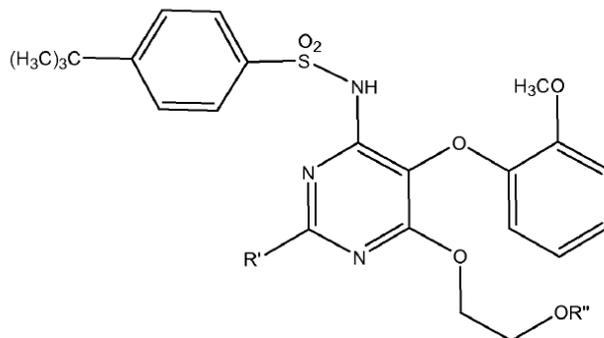
[0020] Por el término "grupo sulfonilo" se entiende un grupo aril o alquil sulfonilo sustituido o no sustituido. Ejemplos de grupos aril o alquil sulfonilo sustituidos o no sustituidos utilizados en esta invención son mesilo (metanosulfonilo), tresilo (2,2,2-trifluoroetanosulfonilo), tosilo (4-toluensulfonilo), brosilo (p-bromobencenosulfonilo), nosilo (4-nitrobencenosulfonilo), trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, tridecafluoroheptanosulfonilo, heptadecafluoroheptanosulfonilo y fluorosulfonilo.

[0021] De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de Bosentán o una sal farmacéutica del mismo que comprende una reacción de acoplamiento entre un compuesto de piridina de fórmula I:



I

donde R es un alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado y un compuesto sulfonamida de fórmula II:



II

donde R' es un grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido y R'' se selecciona entre hidrógeno, un grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido y un grupo protector de alcoholes, en presencia de un catalizador de paladio en un medio disolvente y, si se requiere, eliminación del grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido o del grupo protector de alcoholes.

[0022] El uso de compuestos de fórmula II en la reacción de acoplamiento de la presente invención evita la preparación de los compuestos (8) y (9) (véase esquema C). Así, no se utiliza diyodometano y/o nitritos, que son necesarios en la preparación del compuesto (9). Estos reactivos son medioambientalmente altamente tóxicos y extremadamente insaludables. Además, son difíciles de eliminar del producto final.

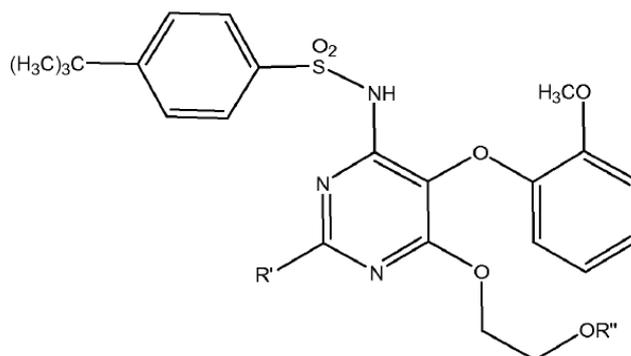
[0023] Además, el procedimiento de la presente invención no necesita de la preparación del compuesto (8). La introducción del grupo amino en el compuesto (8) necesita el uso de azida seguido de hidrogenación. Como es sabido, cuando se considera una reacción azida para la fabricación en una planta piloto o cuando se fabrica con un equipo escalado, deben tenerse en cuenta distintos aspectos de seguridad. El aspecto de seguridad mayor está asociado con el ácido hidrazóico. El potencial peligro asociado con el ácido hidrazóico en el espacio de cabeza del reactor es una de las principales barreras para utilizar la química azida a gran escala.

[0024] Los inventores han descubierto que la reacción de acoplamiento entre las pirimidinas de fórmula I y las sulfonamidas de fórmula II pueden proceder con o sin la necesidad de proteger la parte alcohol terminal del compuesto de fórmula II. Por otro lado, la presencia de un grupo protector o un grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido, R'', en compuestos de fórmula II facilita la purificación del producto final. Por otro lado, cuando R'' es hidrógeno no es necesaria la etapa extra de eliminación del grupo protector.

[0025] Debe destacarse que el grupo aril o alquil sulfonilo sustituido o no sustituido R' y

-O-R" en el compuesto de fórmula II pueden ser iguales o diferentes.

- 5 **[0026]** La reacción de acoplamiento entre estos compuestos I y II se lleva a cabo utilizando un catalizador de paladio. Será inmediatamente evidente para un conocedor en la materia que son adecuados un amplio margen de catalizadores basados en paladio para esta reacción. El acoplamiento heteroaromático entre derivados aromáticos de trialquil estaño y electrófilos aromáticos se conoce de forma común para aquellos expertos en la técnica como reacción Stille.
- 10 **[0027]** La reacción tiene lugar en presencia de un catalizador de paladio y en un medio disolvente y, si se requiere, seguido de la eliminación del grupo protector de alcoholes. El catalizador basado en paladio se utiliza en una cantidad menor que la estequiométrica por razones económicas y medioambientales, pero es fácilmente obvio para el experto en la materia que el procedimiento de la invención también funcionará añadiendo cantidades estequiométricas del catalizador a base de paladio o en exceso del mismo.
- 15 **[0028]** La reacción puede avanzar en fase homogénea o heterogénea. Preferiblemente, la reacción avanza en fase homogénea.
- 20 **[0029]** Cuando la reacción se realiza bajo condiciones homogéneas, los catalizadores preferidos se seleccionan entre el grupo que consiste en Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(AcO)₂, Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf), PdCl₂(CH₃CN)₂, Pd(P^tBu₃)₂.
- 25 **[0030]** Según una realización preferida, el procedimiento de la invención se lleva a cabo en presencia de un ligando, siendo dicho ligando preferiblemente fosfinas cuando se utiliza Pd(AcO)₂, Pd₂(dba)₃. En el estado de la técnica pueden encontrarse muchas fosfinas. La selección de la fosfina más adecuada es un asunto de rutina experimental para el experto en la materia y afinar los parámetros de la reacción, tales como el rendimiento, la velocidad o volcar el catalizador. De acuerdo con una realización preferida, la reacción se lleva a cabo en presencia de trifenilfosfina o tri-*terc*-butilfosfina.
- 30 **[0031]** La reacción puede avanzar en presencia de un medio disolvente que comprende disolventes orgánicos y/o agua. Por ejemplo, disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), éteres tales como 1,2-dimetoxietano (DME), dietoximetano (DEM), tetrahidrofurano (THF), dioxano; disolventes aromáticos tales como tolueno o xileno; o alcoholes tipo metanol, etanol, propanol o mezclas de los mismos. La elección del disolvente más adecuado requiere sólo experimentación rutinaria para el experto en la materia.
- 35 **[0032]** Opcionalmente, el procedimiento de la invención puede llevarse a cabo en presencia de bases orgánicas tales como aminas terciarias, tipo trietilamina (TEA) o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) u otros derivados de amoníaco en los que uno o más hidrógenos se han sustituido por radicales alquilo o arilo tales como etil, isopropil, bencil, fenil o piridina. El procedimiento de la invención también puede llevarse a cabo en presencia de sales inorgánicas tales como cloruros (por ejemplo, cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio); o fosfatos de metales alcalinos o metales de tierras alcalinas (por ejemplo, fosfato de potasio); o fluoruros (fluoruro de potasio, fluoruro de cesio). Preferiblemente, se utilizan bases orgánicas.
- 40 **[0033]** Preferiblemente, la temperatura de reacción está comprendida entre 25°C y 200°C y cuando la reacción ha terminado, generalmente se continua con métodos de purificación conocidos por el experto en la materia (por ejemplo, cromatografía o HPLC). Los tiempos de reacción normales están entre 1 y 48 horas, preferiblemente bajo atmósfera inerte.
- 45 **[0034]** Los compuestos pirimidina de fórmula I pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, véase la sección experimental de J. Org. Chem. 1995, 60, 3020-3027, CA 2071193 y WO 2007058602.
- 50 **[0035]** Un segundo aspecto de la invención se refiere a compuestos sulfonamida de fórmula II o sus sales:



II

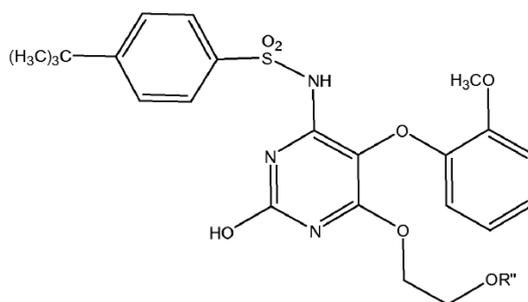
en donde R' es un grupo alquil o aril sulfoniloxi sustituido o no sustituido y R'' se selecciona entre hidrógeno, un grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido y un grupo protector de alcoholes.

5 **[0036]** Dichos compuestos de fórmula II son intermedios nuevos en el procedimiento de la invención. R' en los compuestos de fórmula II es un grupo alquil o aril sulfoniloxi sustituido o no sustituido. Ejemplos de grupo R' alquil o aril sulfoniloxi sustituido o no sustituido o -O-R'' en compuestos de fórmula II son mesilato, tresilato, tosilato, brosilato, nosilato, triflato, nonaflato, tridecafluoroheptanosulfonato, heptadecafluorooctanosulfonato y fluorosulfonato.

10 **[0037]** Preferiblemente, un grupo sulfoniloxi es triflato. Ambos, un grupo alquil o aril sulfoniloxi sustituido o no sustituido R' y -O-R'' pueden ser iguales o diferentes. Los grupos protectores de alcoholes definidos como R'' en los compuestos de fórmula II son del tipo éter, tal como metil-, etil, propil-, butil, bencil-, tritil-éter, todos ellos opcionalmente sustituidos por radicales alquilo o arilo. También preferiblemente, un grupo protector de alcoholes según la invención es del tipo silil éter, tal como trimetilsilil- (TMS), *terc*-butildifenilsilil- (TBDPS), triisopropilsilil- (TIPS), [2-(trimetilsilil)etoxi]metil- (SEM) éter. Otros grupos protectores de alcoholes son del tipo éster, tales como acetil-, benzoil-, pivaloil-éster, etc.

20 **[0038]** Se hará evidente, que en una realización particular, la preparación de Bosentán se lleva a cabo ventajosamente cuando R' y R'' en los compuestos de fórmula II son iguales porque la transformación del grupo hidroxilo del compuesto IV y el alcohol terminal de protección puede hacerse en la misma etapa de reacción. Preferiblemente, R' y R'' son triflato. A la vista de las definiciones de más arriba, es evidente para el experto en la materia que R' es un grupo alquil o aril sulfoniloxi sustituido o no sustituido y R'' es un grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido, pero que la parte -O-R'' también se entiende que es un grupo alquil o aril sulfoniloxi sustituido o no sustituido.

25 **[0039]** Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse del intermedio de fórmula IV:



IV

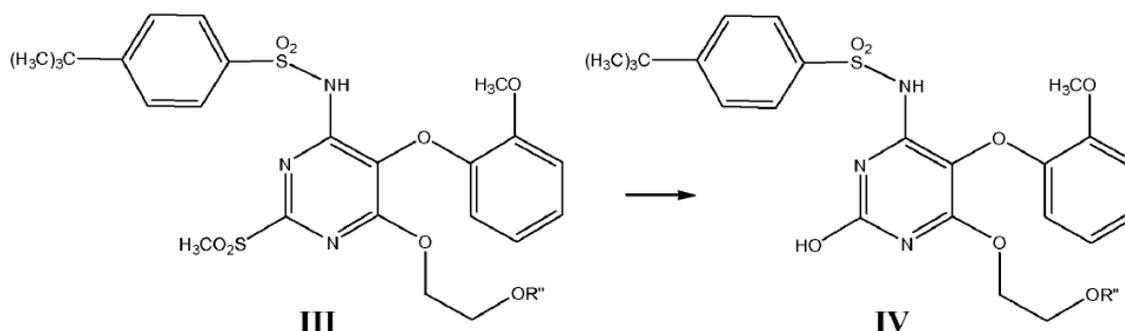
en donde R'' se selecciona entre hidrógeno, un grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido y un grupo protector de alcoholes.

30 **[0040]** Dichos compuestos de fórmula IV son intermedios nuevos en el procedimiento de la invención. Un grupo alquil o aril sulfoniloxi sustituido o no sustituido como -O-R'' en compuestos de fórmula IV son mesilato, tresilato, tosilato, brosilato, nosilato, triflato, nonaflato, tridecafluoroheptanosulfonato, heptadecafluorooctanosulfonato y fluorosulfonato. Los grupos protectores de alcoholes definidos como R'' en los compuestos de fórmula IV son del tipo éter, tal como metil-, etil, propil-, butil, bencil-, tritil-éter, todos ellos opcionalmente sustituidos por radicales alquilo o arilo. Otros grupos protectores de alcoholes según la invención son del tipo silil éter, tal como trimetilsilil- (TMS), *terc*-butildifenilsilil- (TBDPS), triisopropilsilil- (TIPS), [2-(trimetilsilil)etoxi]metil- (SEM) éter. Otros grupos protectores de alcoholes son del tipo éster, tales como acetil-, benzoil-, pivaloil-éster, etc.

35

[0041] Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de sulfonamida de fórmula II que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) sustitución del grupo sulfona del compuesto de fórmula III por un grupo hidroxilo para dar un compuesto de fórmula IV



donde R'' se selecciona entre hidrógeno, un grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido y un grupo protector de alcoholes,

- 10 b) transformación del grupo hidroxilo aromático del compuesto IV a un grupo alquil o aril sulfoniloxi sustituido o no sustituido, R', y
 c) si se requiere, eliminación del grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido o del grupo protector de alcoholes, R'', del compuesto de fórmula IV.

- 15 **[0042]** La etapa a) del procedimiento requiere el uso de hidróxido de sodio que se añade a la solución del compuesto de sulfonamida de fórmula III en un disolvente orgánico a 25-110°C. Los disolventes orgánicos adecuados son THF, 2-metiltetrahydrofurano, acetonitrilo, dioxano, DMF, DMA, NMP, dimetil sulfóxido (DMSO), metil etil cetona (MEK), metil isobutil cetona (MIBK) y alcoholes (metanol, etanol, butanol, isopropanol y semejantes) o mezclas de los mismos.

- 20 **[0043]** La etapa b) del procedimiento comprende la transformación del grupo hidroxilo a un grupo alquil o aril sulfoniloxi sustituido o no sustituido. Ejemplos de grupos sulfoniloxi que pueden utilizarse son mesilato, tresilato, tosilato, brosilato, nosilato, triflato, nonaflato, tridecafluoroheptanosulfonato, heptadecafluoro octanosulfonato y fluorosulfonato. Entre los reactantes que pueden utilizarse para llevar esta sustitución y que son bien conocidos por el experto en la materia son los haluros de ácido o anhídridos correspondientes. Por ejemplo, si R' en el compuesto de fórmula II es triflato, entonces el reactante utilizado en la etapa b) debería ser anhídrido triflico o cloruro triflico. Esta reacción requiere de la disolución del compuesto hidroxilo de fórmula IV en un disolvente orgánico tal como diclorometano, DMF, DMA, THF, dioxano, DEM, DME, piridina y mezclas de los mismos. Opcionalmente, cuando se utiliza un disolvente no básico, debería añadirse una base orgánica. Las bases orgánicas que pueden utilizarse son aminas terciarias, tipo TEA o DIPEA, o acetatos alcalino o de tierras alcalinas (por ejemplo acetato de sodio); u otros compuestos de amoníaco en los que uno o más hidrógenos se han sustituido por radicales alquilo o arilo, tales como etil, isopropil, bencil, fenil o piridina. La temperatura de reacción se mantiene entre -50 y 25°C.

- 35 **[0044]** La etapa c) del procedimiento, si se requiere, comprende la eliminación del grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido o la eliminación del grupo protector, R'', que se lleva a cabo por métodos convencionales.

[0045] Los compuestos sulfonamida de fórmula III pueden prepararse por métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, véase Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 81-84.

- 40 **[0046]** El Bosentán obtenido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención puede molerse o micronizarse para obtener un tamaño de partícula D₅₀ y D₉₀ inferior a aproximadamente 400µm, preferiblemente inferior a aproximadamente 200µm, más preferiblemente inferior a aproximadamente 150µm, y más preferiblemente inferior a aproximadamente 60µm. Se destaca que la notación D_x significa que X% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior al diámetro especificado D. Así, un D₅₀ de aproximadamente 400µm significa que el 50% de las partículas de bosentán micronizado tienen un diámetro inferior a 400µm.

[0047] Las partículas de este tamaño se han obtenido por métodos convencionales, por ejemplo, molienda en un molino de chorro de aire, martillo y molino de pantalla, molino de impacto fino, molino de bolas o molino vibrador.

- 50 **[0048]** Preferiblemente, la micronización se realiza por métodos conocidos utilizando un desintegrador ultrasónico o mediante agitación de una suspensión con un agitador de alta velocidad.

[0049] La presente invención se ilustrará con más detalle mediante los siguientes ejemplos que no deben

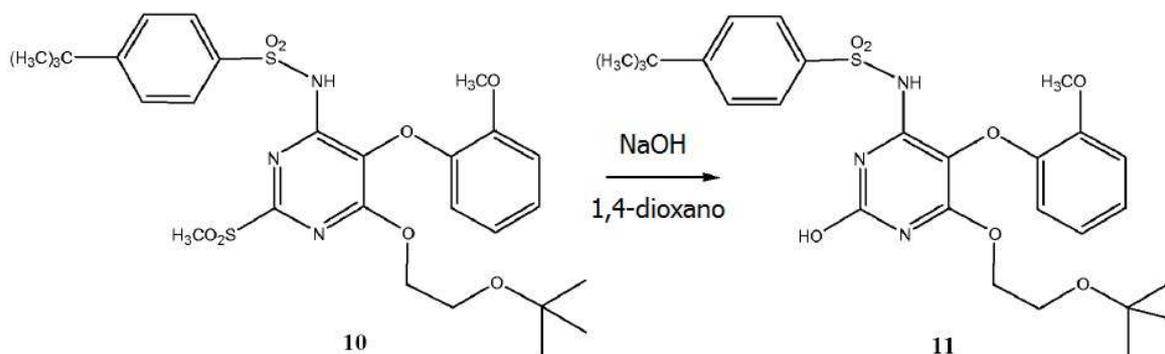
interpretarse como limitativos del alcance de la invención.

EJEMPLOS

5 Ejemplo 1

N-[6-(2-*tert*-Butoxi)etoxi]-2-hidroxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-4-*tert*-butilbencensulfonamida (11)

[0050]



10

[0051] A una solución del compuesto (10) (1g, 1,64 mmol) se añadió una solución de hidróxido sódico 1 M (5 mL) en 1,4-dioxano (5 mL). La reacción se calentó a 100°C durante 1 h y, a continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 3-4 con HCl 3M a 0°C, y se añadió cloruro de metileno. La fase orgánica se separó, secó y evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para dar el compuesto puro (11) (802 mg, 89% rendimiento) en forma de un sólido ligeramente amarillento.

15

[0052] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,23 (s, 9H); 1,31 (s, 9H); 3,67 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,43 (m, 2H); 4,75 (bs, 2H); 6,81-7,18 (m, 4H); 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ppm.

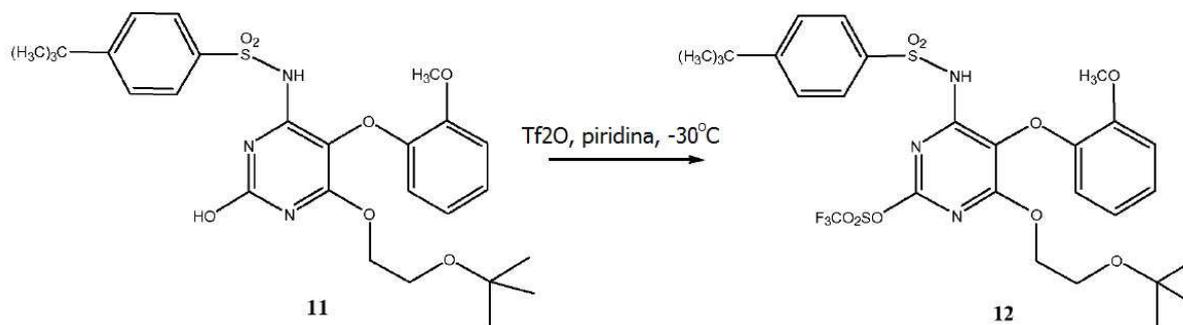
20

Ejemplo 2

Éster del ácido trifluorometansulfónico 4-(2-*tert*-butoxi)etoxi-6-(4-*tert*-butilbencenesulfonilamino)-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il (12)

25

[0053]



30

[0054] A una solución del compuesto (11) (1,4 g, 2,6 mmol) en piridina seca (14 mL), enfriada a -30 °C y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente anhídrido triflico (530 μL, 3,1 mmol). Después de 1 h a esta temperatura, la mezcla de reacción se añadió sobre CHCl₂ / H₂O, el pH se ajustó a 3-3,5 con HCl 3 M y la fase orgánica se separó y se secó. La evaporación del disolvente y la purificación del residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice proporcionó el correspondiente triflato de arilo (12) (1,5 g, 85 % rendimiento) en forma de un sólido amarillento.

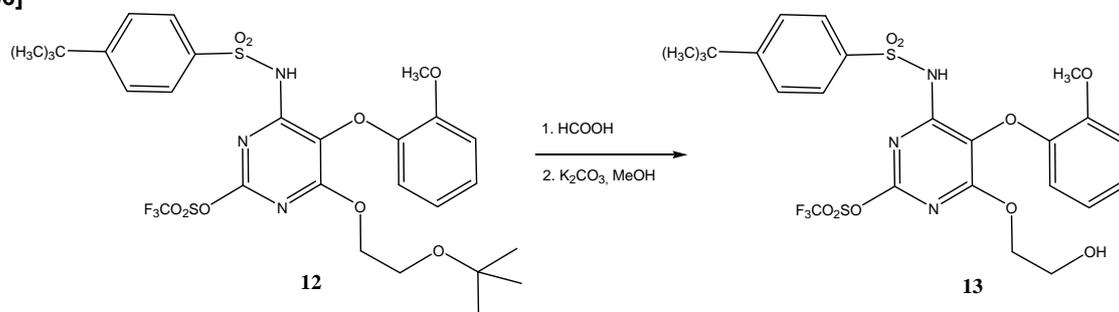
35

[0055] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,17 (s, 9H); 1,32 (s, 9H); 3,65 (m, 2H); 4,04 (s, 3H); 4,45 (m, 2H); 6,85-7,21 (m, 4H); 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 9,61 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 3

Éster del ácido trifluorometansulfónico 4-(4-*tert*-butilbencensulfonilamino)-6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il (13)

[0056]



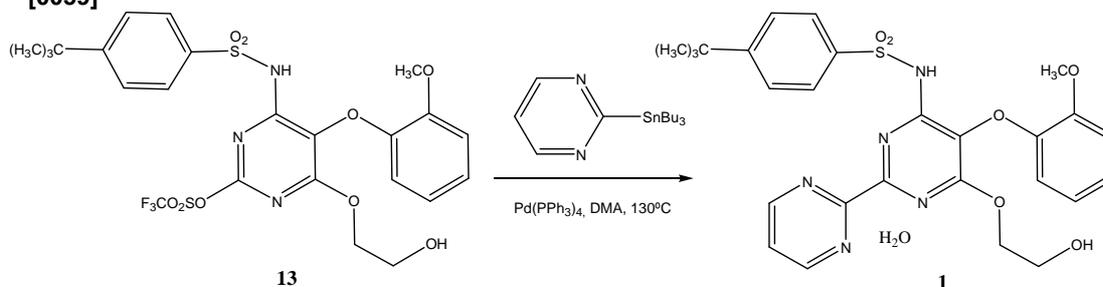
[0057] Se calentó el compuesto (12) (1,4 g, 2,0 mmol) en HCOOH 98% (4,2 mL) a 85°C y la mezcla de reacción se agitó durante 90 min. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió sobre tolueno / H₂O. La capa inferior se cortó y luego volvió a extraerse dos veces con tolueno. Los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron. El residuo se disolvió en 13 mL de MeOH y se enfrió a 0°C. El sólido K₂CO₃ (715 mg, 5,2 mmol) se cargó y la mezcla de reacción se envejeció a esa temperatura durante 1 h. A continuación, la mezcla se dejó que alcanzara 20 °C y se añadió EtOAc y H₂O. El pH se ajustó a 3-3,5 con HCl 3 M y la capa orgánica se separó y se secó. Después de evaporar el disolvente, el residuo así obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar el correspondiente triflato de arilo desprotegido (13) (1,1 g, 86% rendimiento) en forma de un sólido blanco.

[0058] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,35 (s, 9H); 3,78 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 4,38 (m, 2H); 6,82-7,22 (m, 4H); 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,67 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 4

4-*tert*-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenesulfonamida (Bosentán)

[0059]



[0060] Se calentó una solución de 2-tributilstannil pirimidina (390 mg, 1,05 mmol), el intermedio triflato de 2-pirimidina (13) (510 mg, 0,81 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (95 mg, 0,081 mmol) en dimetilacetamida seca (7,5 mL) a 130°C durante 6 h. Después de ser enfriada a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de un tubo de Celite™, el filtrado se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo pálido (357 mg, 79%). El crudo bosentán además se purificó por recristalización en H₂O caliente/ EtOH para dar monohidrato de bosentán puro (1) en forma de un sólido blanco (327 mg, 70 %).

[0061] ¹H-RMN (200 MHz, d₆-DMSO): 1,29 (s, 9H); 3,85 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 4,59 (m, 2H); 6,81-7,18 (m, 4H); 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 3H); 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 9,01 (s, 2H) ppm.

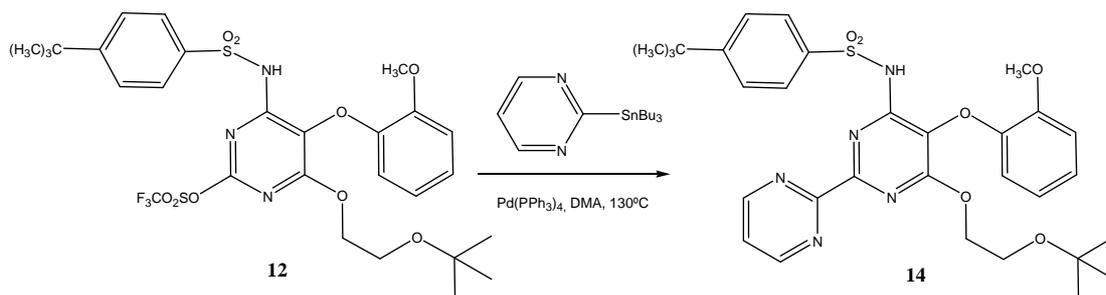
[0062] DSC-TG: pico endotérmico a 116,53 °C, con una pérdida de peso de 3,1 % (monohidrato).

[0063] D₁₀: 1,36µm, D₅₀: 20,32µm, D₉₀: 56,64µm

Ejemplo 5

N-[6-(2-*tert*-Butoxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-4-etil-bencensulfonamida (14)

[0064]



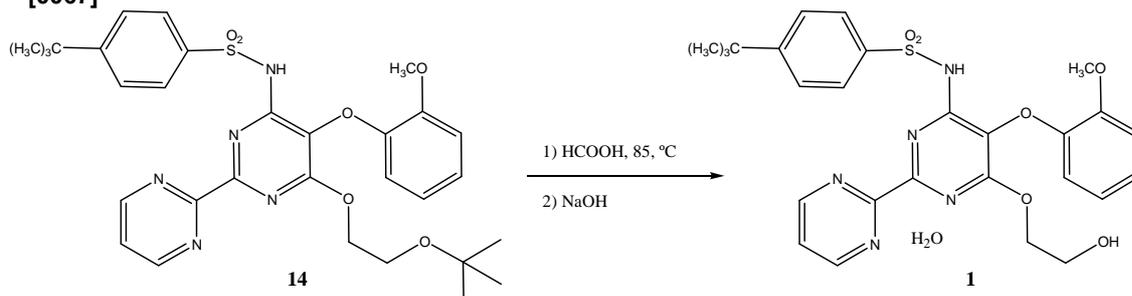
5 **[0065]** Se calentó una solución de 2-tributilstannanil pirimidina (212 mg, 0,57 mmol), el intermedio triflato de 2-pirimidina (**12**) (300 mg, 0,44 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (52 mg, 0,044 mmol) en dimetilacetamida seca (4,5 mL) a 130°C durante 6 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de un tubo de Celite™, el filtrado se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo pálido (216 mg, 80%).

10 **[0066]** ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,13 (s, 9H); 1,26 (s, 9H); 3,62 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,63 (m, 2H); 6,81-7,18 (m, 4H); 7,43 (m, 3H); 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 9,01 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 6

15 **4-terc-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencensulfonamida (Bosentán 1)**

[0067]



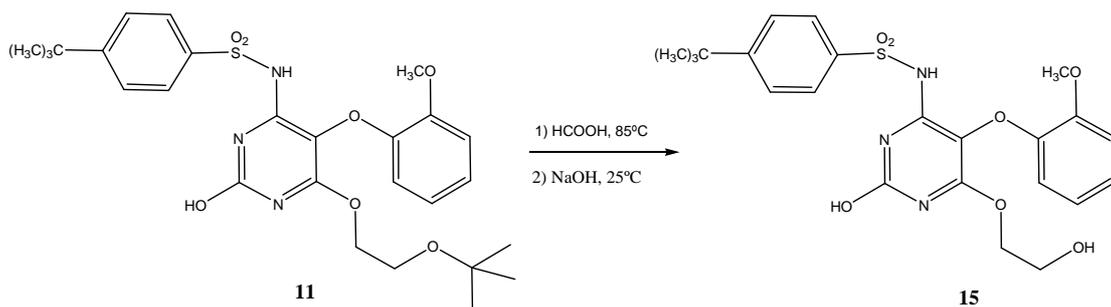
20 **[0068]** Se calentó el compuesto (**14**) (1,0 g, 1,64 mmol) en HCOOH 98 % (3,0 mL) a 85 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 90 min. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió sobre CH₂Cl₂ / H₂O. La capa inferior se cortó y luego se volvió a extraer dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron. El residuo se disolvió en 10 mL de MeOH y, a continuación, se cargó el sólido K₂CO₃ (715 mg, 5,2 mmol). La mezcla de reacción se envejeció a esa temperatura durante 1 h. A continuación, se añadió EtOAc y H₂O, el pH se ajustó a 3-3,5 con HCl 3 M y la capa orgánica se separó y se secó. Después de evaporar el disolvente, el residuo así obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar el correspondiente bosentán (**1**) (780 mg, 86% rendimiento) en forma de un sólido amarillento. El crudo bosentán además se purificó por recristalización en H₂O caliente / EtOH para dar monohidrato de bosentán puro (**1**) en forma de un sólido blanco (655 mg, 70%).

30 **[0069]** ¹H-RMN (200 MHz, d₆-DMSO): 1,29 (s, 9H); 3,85 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 4,59 (m, 2H); 6,81-7,18 (m, 4H); 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 3H); 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 9,01 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 7

35 **4-terc-Butil-N-[2-hidroxi-6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-bencensulfonamida (15)**

[0070]



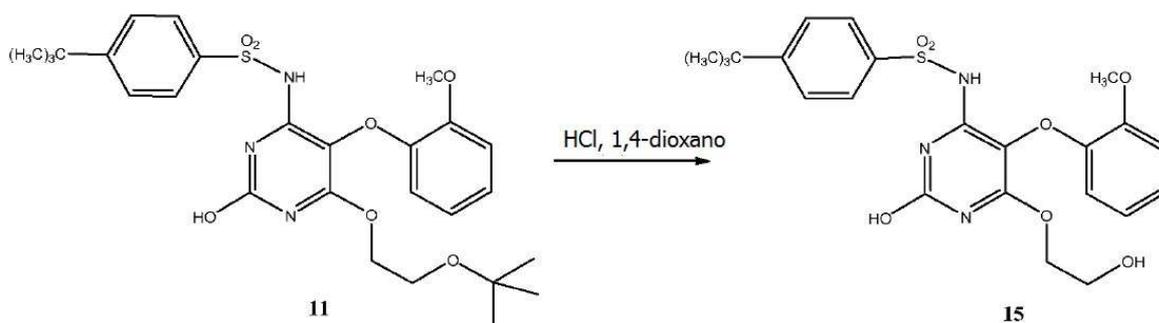
[0071] Se calentó el compuesto (**11**) (1,0 g, 1,83 mmol) en HCOOH 98% (3,0 mL) a 85°C y la mezcla de reacción se agitó durante 120 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió sobre CH₂Cl₂ / H₂O. La capa inferior se cortó y luego se volvió a extraer dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron. El residuo se disolvió en 10 mL de MeOH y, a continuación, se cargó el sólido NaOH (300 mg, 7,32 mmol). La mezcla de reacción se envejeció a esa temperatura durante 1 h. Entonces, se añadió EtOAc y H₂O, el pH se ajustó a 3-3,5 con HCl 3 M y la capa orgánica se separó y secó. Después de evaporar el disolvente, el residuo así obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar el correspondiente diol (**7**) (753 mg, 84% rendimiento) en forma de un sólido blanquecino.

[0072] ¹H-RMN (200 MHz, d₆-DMSO): 1,29 (s, 9H); 3,85 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 4,59 (m, 2H); 6,81-7,18 (m, 4H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ppm.

Ejemplo 8

4-(4-*tert*-Butil-N-[2-hidroxi-6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-bencensulfonamida (15)

[0073]

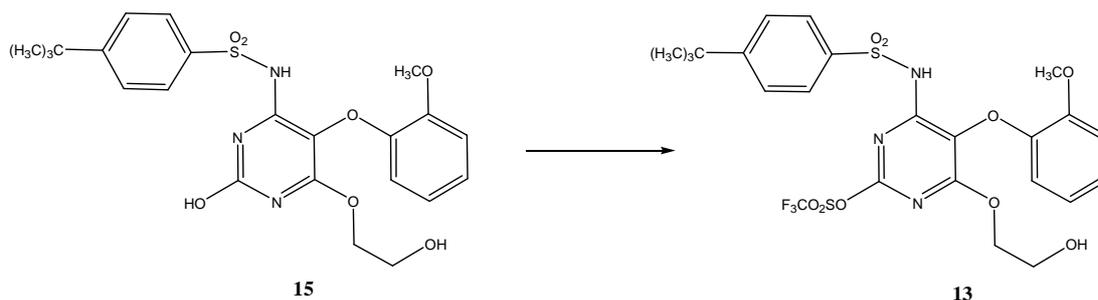


[0074] El compuesto (**11**) (1,0 g, 1,83 mmol) se trató con 10 ml de una solución de HCl 4 N en dioxano a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas y después se añadió sobre CH₂Cl₂ / H₂O. El pH se ajustó a 3,0-3,5 con una solución de hidróxido sódico 1 N, la capa inferior se cortó y luego se volvió a extraer dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice para dar el correspondiente diol (**15**) (753 mg, 84% rendimiento) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 9

Éster del ácido trifluorometansulfónico 4-(4-*tert*-butilbencensulfonilamino)-6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il (13)

[0075]



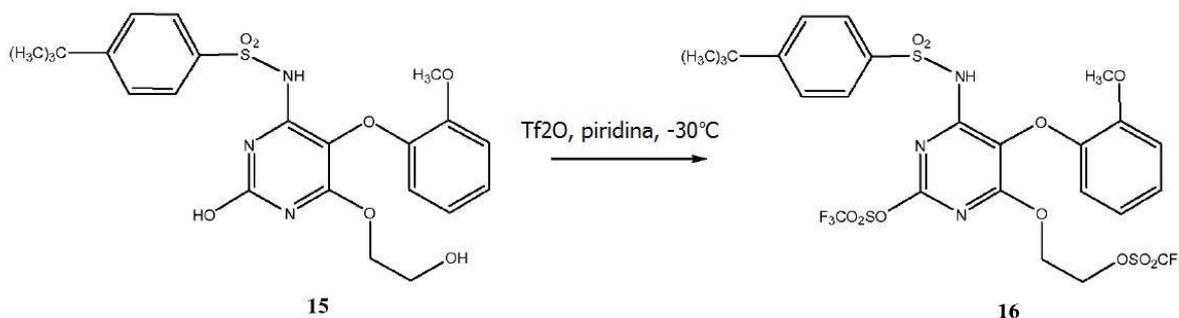
[0076] Se añadió lentamente a una solución del compuesto (**15**) (1,4 g, 2,86 mmol) en piridina seca (14 mL), enfriada a -30 °C y bajo atmósfera de nitrógeno anhídrido triflico (480 μ L, 2,86 mmol). Después de 1 h a esta temperatura, la mezcla de reacción se añadió sobre $\text{CHCl}_2 / \text{H}_2\text{O}$, el pH se ajustó a 3-3,5 con HCl 3 M y la fase orgánica se separó y secó. La evaporación del disolvente y la purificación del residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice proporcionó el correspondiente triflato de arilo (**13**) (1,42 g, 80% rendimiento) en forma de un sólido blanquecino.

[0077] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,35 (s, 9H); 3,78 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 4,38 (m, 2H); 6,82-7,22 (m, 4H); 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 8,67 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 10

Éster del ácido trifluorometansulfónico 2-[6-(4-*tert*-butil-bencensulfonilamino)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-trifluorometansulfoniloxi-pirimidin-4-iloxi]-etilo (16**)**

[0078]



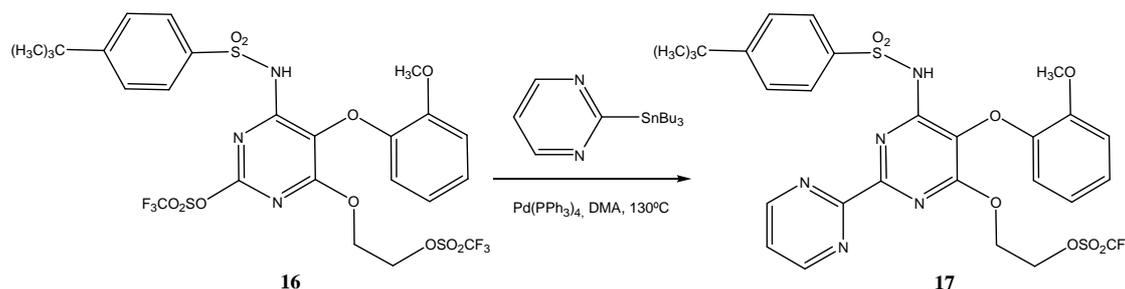
[0079] Se añadió lentamente a una solución del compuesto (**15**) (2,0 g, 4,0 mmol) en piridina seca (20 mL), enfriada a -30 °C y bajo atmósfera de nitrógeno anhídrido triflico (1,48 mL, 8,8 mmol). Después de 1 h a esta temperatura, la mezcla de reacción se añadió sobre $\text{CHCl}_2 / \text{H}_2\text{O}$, el pH se ajustó a 3-3,5 con HCl 3 M y la fase orgánica se separó y se secó. La evaporación del disolvente y la purificación del residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice proporcionó el correspondiente triflato de arilo (**16**) (2,77 g, 92 % rendimiento) en forma de un sólido ligeramente amarillo.

[0080] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,17 (s, 9H); 1,32 (s, 9H); 3,98 (m, 2H); 4,04 (s, 3H); 4,35 (m, 2H); 6,85-7,21 (m, 4H); 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 9,61 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 11

N-[6-(2-*tert*-Butoxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-4-etil-bencensulfonamida (17**)**

[0081]

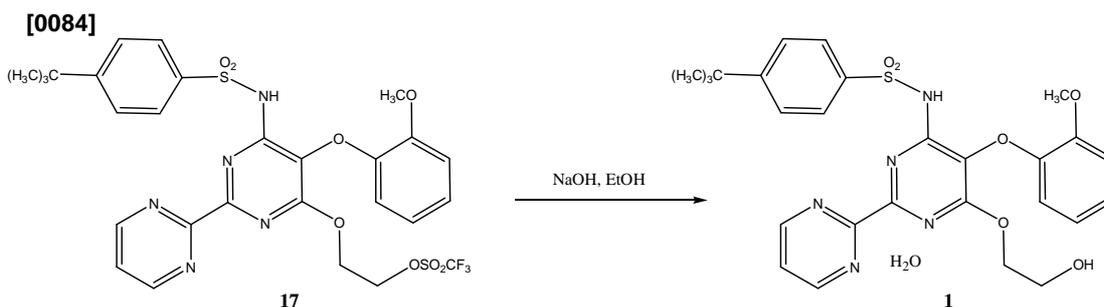


[0082] Se calentó una solución de 2-tributilstannanil pirimidina (294 mg, 0,79 mmol), el intermedio triflato de 2-pirimidina (**16**) (500 mg, 0,66 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (76 mg, 0,066 mmol) en dimetilacetamida seca (7,5 mL) a 130°C durante 6 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de un tubo de Celite™, el filtrado se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice para dar el compuesto deseado (**17**) en forma de un sólido amarillo pálido (340 mg, 75 %).

[0083] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,13 (s, 9H); 1,26 (s, 9H); 3,95 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,40 (m, 2H); 6,81-7,18 (m, 4H), 7,43 (m, 3H); 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 9,01 (s, 2H) ppm.

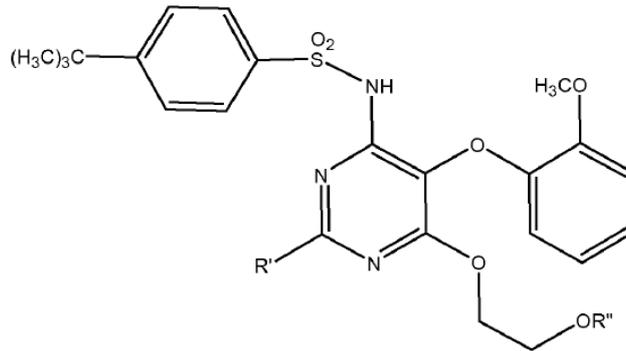
Ejemplo 12

4-*terc*-butil-N-[6-(2-hidroxietoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencensulfonamida (Bosentán, **1**)



[0085] Se disolvió el compuesto (**17**) (1,0 g, 1,45 mmol) en 10 mL de EtOH y, a continuación, se añadió NaOH sólido (175 mg, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió CH₂Cl₂ y H₂O, el pH se ajustó a 3-3,5 con HCl 3 M y la capa orgánica se separó y se secó. Después de evaporar el disolvente, el residuo así obtenido se purificó por recristalización en H₂O caliente / EtOH para dar monohidrato de bosentán puro (**1**) en forma de un sólido blanco (743 mg, 90 %).

[0086] ¹H-RMN (200 MHz, d₆-DMSO): 1,29 (s, 9H); 3,85 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 4,59 (m, 2H); 6,81-7,18 (m, 4H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 3H); 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 9,01 (s, 2H) ppm.

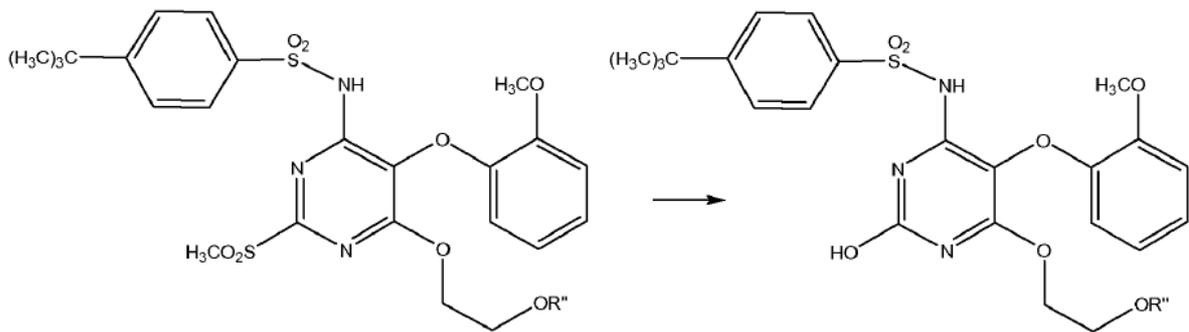


II

5 en donde R' es un grupo alquil o aril sulfoniloxi sustituido o no sustituido y R'' se selecciona entre hidrógeno, un grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido y un grupo protector de alcoholes de tipo éter, opcionalmente, sustituido por radicales alquilo o arilo, de tipo silil éter o de tipo éster.

11. Procedimiento para la preparación de un compuesto sulfonamida de fórmula II según la reivindicación 10, que comprende las siguientes etapas:

- 10 a) sustitución del grupo metilsulfonilo del compuesto de fórmula III pro un grupo hidroxilo para dar un compuesto de fórmula IV:



III

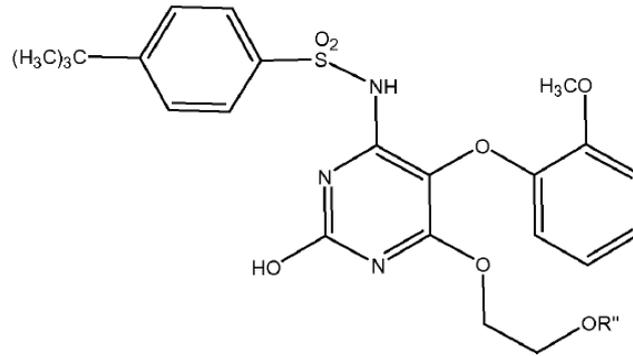
IV

15 en donde R'' es hidrógeno o un grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido o un grupo protector de alcoholes,

- b) transformación del grupo hidroxilo del compuesto IV a un grupo alquil o aril sulfoniloxi sustituido o no sustituido y,
 c) si se requiere, eliminación del grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido o del grupo protector de alcoholes, R'', del compuesto de fórmula IV.

20

12. Intermedio sulfonamida de fórmula IV:



IV

en donde R'' se selecciona entre hidrógeno, un grupo alquil o aril sulfonilo sustituido o no sustituido y un grupo protector de alcoholes de tipo éter, opcionalmente, sustituido por radicales alquilo o arilo, de tipo silil éter o de tipo éster.

- 5 13. Utilización de un intermedio sulfonamida de fórmula II tal y como se ha definido en la reivindicación 10 para la preparación de Bosentán.
- 10 14. Utilización de un intermedio sulfonamida de fórmula IV tal y como se ha definido en la reivindicación 12 para la preparación de Bosentán.

FIG 1

