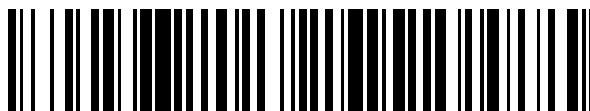


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 000**

51 Int. Cl.:

C07D 239/34 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2010** **E 13199182 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016** **EP 2712865**

54 Título: **Proceso mejorado para la preparación de ambrisentano**

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:
23.06.2016

73 Titular/es:

CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Zydus Tower, Satellite Cross Roads
Ahmedabad 380015, Gujarat, IN

72 Inventor/es:

SATA, KAUSHIK BABUBHAI y
PANDEY, BIPIN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 575 000 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 ambrisentano.

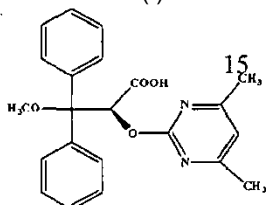
5 Campo de la invención

La presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación de ambrisentano.

Antecedentes de la invención

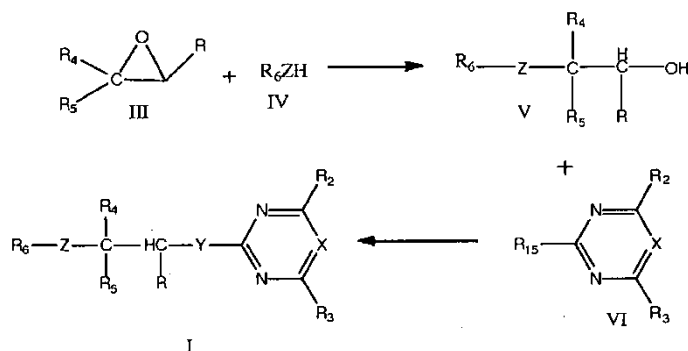
10 Ambrisentano, un potente antagonista selectivo del receptor de endotelina, se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y la fibrosis pulmonar idiopática. El mismo bloquea el receptor de endotelina en las células musculares lisas vasculares y los miocitos cardiacos, previniendo la vasoconstricción y la proliferación de la musculatura lisa.

15 Ambrisentano se encuentra en el mercado bajo el nombre comercial Letairis (TM) o Volibris (R). Ambrisentano se conoce químicamente como ácido (S)-2-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)-oxi)-3-metoxi-3,3-difenil-propanoico y tiene la fórmula estructural representada en la fórmula (I):



(I)

20 US 5.703.017 describe en líneas generales varias moléculas que son derivados de ácidos 3-(Het)-aril-carboxílicos. Los compuestos descritos incluyen también ambrisentano. En la memoria descriptiva, se dan a conocer esquemas de síntesis para preparación de las moléculas y para sus compuestos intermedios. Los métodos generales de preparación implican acoplamiento del epóxido de fórmula III (por ejemplo, con R = COOR) con alcoholes o tioles de fórmula IV conforme al esquema siguiente:



Esquema 1

25 US 7.109.205 da a conocer y reivindica ambrisentano. La patente describe también el proceso para la preparación de ambrisentano conforme a un esquema similar al de la patente arriba indicada. Esta memoria describe también la preparación de ambrisentano conforme al proceso anterior.

30 Esta patente describe también la preparación en escala de laboratorio de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenil-propanoico (compuesto V) por resolución del racemato correspondiente utilizando éster metílico de L-prolina y (S)-1-(4-nitrofenil) etilamina. Por esta resolución, se alcanzaban rendimientos de 35% basados en el racemato y una pureza óptica de 99,8 %.

35 US 6.559.338 describe un proceso de resolución de ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenil-propanoico por utilización de una base ópticamente activa (S)-1-(4-clorofenil)-etilamina y separación subsiguiente de una de las sales diastereoisómeras. Sin embargo, la base ópticamente activa utilizada en este caso es muy cara y no sería preferible para producción en gran escala. Adicionalmente, el objetivo de esta resolución no se ha definido claramente.

40 No obstante, el documento US 6.559.338 expone también que se ha encontrado que cuando se aumentaba la escala de este paso de reacción descrito (desde varios kg a 100 kg), se hacían necesarios pasos de trabajo adicionales a fin de asegurar una pureza óptica alta. La sal diastereoisómera de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenil-propanoico y (S)-

1-(4-nitrofenil)-etilamina cristaliza con dificultad y por tanto no puede filtrarse tampoco fácilmente por lo que algo del líquido madre queda en los cristales junto con el enantiómero a separar. Únicamente cuando los cristales se agitaban adicionalmente en el tanque junto con disolvente fresco, y cuando los cristales que se habían filtrado se lavaban de nuevo abundantemente, se obtenía la pureza óptica requerida.

WO 2010017918 dio a conocer la forma amorfa de ambrisentano y un proceso para la preparación de la misma. Es bien sabido que las formas amorfas tienen varias limitaciones en términos de estabilidad, procesabilidad, etc., haciendo por tanto más preferible la forma cristalina de cualquier compuesto. Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente una nueva forma cristalina de ambrisentano que es estable, fácilmente procesable y que puede utilizarse para obtener la forma comercial de ambrisentano en forma quiral y químicamente pura.

H. Rieschers et al., J. Med. Chem. 1996,39, 2123-2128 describe también un proceso para la preparación de ambrisentano.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) del ambrisentano cristalino conforme a la presente invención.

La Figura 2 es una calorimetría de barrido diferencial de ambrisentano cristalino conforme a la presente invención.

Sumario de la invención

En un aspecto, se proporciona un proceso para la purificación de ambrisentano. El proceso incluye obtener una solución de ambrisentano en uno o más disolventes adecuados, comprendiendo adicionalmente tratamiento con una solución acuosa diluida de una base adecuada, adición de carbón vegetal activado, acidificación de la solución con un ácido adecuado hasta pH 7-8, y recuperación del ambrisentano puro por eliminación de los disolventes.

La eliminación del disolvente puede incluir, por ejemplo, una o más de destilación, destilación a vacío, evaporación, filtración, filtración a vacío, decantación y centrifugación.

Las realizaciones del proceso pueden incluir una o más de las características siguientes. Por ejemplo, la solución de ambrisentano se puede obtener por calentamiento o agitación, o una combinación de ambos. Alternativamente, la resolución se puede obtener por adición de una base adecuada y acidificación de la solución así obtenida con un ácido adecuado hasta pH aproximado 2-3.

El producto así obtenido puede purificarse ulterior o adicionalmente para obtener los niveles de pureza deseados.

El proceso puede incluir adicionalmente conformación del producto así obtenido en una forma de dosificación acabada.

El proceso puede producir ambrisentano puro que tiene una pureza mayor que 99% y una pureza quiral mayor que 99,8% por HPLC.

En otro aspecto general, se proporciona una nueva forma polimórfica de ambrisentano, designada en lo sucesivo en esta memoria como Forma I.

La forma polimórfica de ambrisentano puede tener el patrón de difracción de rayos X de la Figura 1 y el gráfico de Calorimetría de Barrido Diferencial de la Figura 2.

En otros aspecto general, se proporciona un proceso para preparación de la forma polimórfica I de ambrisentano. El proceso incluye obtener una solución de ambrisentano en uno o más disolventes adecuados; opcionalmente, añadir uno o más anti-disolventes adecuados a la solución; y aislar la Forma I de ambrisentano por eliminación de los disolventes.

La eliminación de los disolventes puede incluir, por ejemplo, una o más de filtración, filtración a vacío, evaporación, decantación, y centrifugación y otras técnicas adecuadas que son conocidas por una persona experta en la técnica.

Las realizaciones del proceso pueden incluir una o más de las características siguientes. Por ejemplo, la solución puede concentrarse antes de añadir el anti-disolvente. La solución puede enfriarse antes de eliminar los disolventes.

El producto obtenido puede secarse ulterior adicionalmente para alcanzar los niveles de humedad deseados. Por ejemplo, el producto puede secarse ulterior o adicionalmente en un secador de bandejas, secarse a vacío y/o en un Secador de Lecho Fluido.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma polimórfica I de ambrisentano, y uno más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 5 Los detalles de todas las realizaciones de la invención se exponen en la descripción que sigue. Otras características, objetos y ventajas de la invención sean evidentes a partir de la descripción.

Descripción detallada

- 10 Como se utilizan en esta memoria, el término "THF" se refiere a tetrahidrofurano, el término "DCM" se refiere a diclorometano, el término "DMF" se refiere a dimetil-formamida, el término "DIPE" se refiere a diisopropil-éter, el término "DMSO" se refiere a dimetil-sulfóxido, el término "LHMDS" se refiere a hexametil-disilazida de litio, el término "KHMDS" se refiere a hexametil-disilazida de potasio, y el término "MTBE" se refiere a metil-butil-éter terciario, el término "(S)-3-metoxi-PEA" se refiere a (S)-1(3-metoxifenil)-etilamina, el término "(R)/(S)-2,4-dicloro-PEA" se refiere a (R)/(S)-1(2,4-diclorofenil)-etilamina, y el término "(S)-4-cloro-PEA" se refiere a (S)-1-(4-clorofenil)-etilamina

La pureza de la sal diastereoisómera (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenil-propionato de (R)/(S)-2,4-diclorofenil-etilamonio o (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenil-propionato de (S)-3-metoxifeniletilamonio se refiere a la pureza del ácido propiónico afín.

- 20 Los inventores han desarrollado un proceso para la purificación de ambrisentano por obtención de una solución de ambrisentano en uno o más disolventes adecuados y recuperación del ambrisentano puro por eliminación de los disolventes.
- 25 Ambrisentano se puede preparar por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica.

El término "disolvente" incluye uno o más de alcoholes, ésteres, disolventes clorados, nitrilos, cetonas, éteres, disolventes polares apróticos o mezclas de los mismos.

- 30 La solución de ambrisentano en un disolvente se puede obtener por disolución, suspensión, agitación, o una combinación de los mismos. La solución de ambrisentano se puede obtener por calentamiento del disolvente. La misma puede calentarse desde aproximadamente 25° C a la temperatura de reflujo. La solución de ambrisentano puede obtenerse también por suspensión del ambrisentano en agua y adición de una solución de una o más bases adecuadas.

- 35 La solución resultante se trata con carbón vegetal activado para eliminar la coloración y otras impurezas afines y puede clarificarse para eliminar la materia particulada extraña.

- 40 La solución se puede enfriar antes de eliminar los disolventes. La solución se acidifica con solución acuosa adecuada de ácidos para precipitar el ambrisentano.

Bases adecuadas que pueden utilizarse pueden incluir uno o más de carbonatos, bicarbonatos o bases alcalinas. Los ácidos utilizados pueden ser ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, y análogos, o ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico diluido o ácido sulfúrico diluido.

- 45 El disolvente puede eliminarse por una técnica que incluye, por ejemplo, destilación, destilación a vacío, evaporación, filtración, filtración a vacío, decantación y centrifugación.

- 50 Ulterior o adicionalmente, el producto obtenido se puede secar para alcanzar los valores de humedad deseados. Por ejemplo, el producto puede secarse ulterior o adicionalmente en un secador de bandejas, secarse a vacío y/o en un Secador de Lecho Fluido.

El ambrisentano puro tiene una pureza mayor que 99% y una pureza quiral mayor que 99,8% por HPLC.

- 55 Los inventores han desarrollado también un proceso para la preparación de una forma polimórfica nueva de ambrisentano, designada como Forma I, por obtención de una solución de ambrisentano en uno o más disolventes; opcionalmente, adición de uno o más anti-disolventes adecuados; y aislamiento de la Forma I de ambrisentano por eliminación de los disolventes.

- 60 El término "obtención" incluye mezclado, adición, suspensión, agitación, calentamiento, o una combinación de los mismos. La solución de ambrisentano se puede obtener por calentamiento del disolvente. La misma puede calentarse desde aproximadamente 25°C hasta la temperatura de reflujo. La solución resultante puede clarificarse para eliminar la materia particulada extraña o tratarse con carbón vegetal activado para eliminar la coloración y otras impurezas afines. La solución así obtenida puede concentrarse para reducir la cantidad de disolvente. La solución puede concentrarse por eliminación del disolvente completamente para dar un residuo. El disolvente puede eliminarse a presión reducida, para obtener ambrisentano cristalino.
- 65

Puede añadirse a la solución un anti-disolvente adecuado para precipitar el ambrisentano. La solución puede calentarse después de la adición del anti-disolvente.

En un aspecto, la solución puede enfriarse antes de eliminar los disolventes.

El ambrisentano a utilizar como material de partida para la preparación del nuevo polimorfo se puede preparar por cualquier proceso conocido en la bibliografía.

La solución de ambrisentano se puede preparar en uno o más disolventes que incluyen, por ejemplo, alcoholes, ésteres, disolventes clorados, nitrilos, cetonas, éteres, disolventes polares apróticos, y mixturas adecuadas de uno o más de estos disolventes.

En general, cualquier disolvente se puede utilizar como anti-disolvente en el cual el ambrisentano sea insoluble, prácticamente insoluble o muy poco soluble. Los términos insoluble, prácticamente insoluble y muy poco soluble tienen sus significados ordinarios como se definen en la Farmacopea de los Estados Unidos 2002. Por ejemplo, anti-disolventes adecuados que pueden utilizarse incluyen disolventes no polares tales como hidrocarburos y agua o una mixtura de los mismos.

La nueva Forma I polimórfica de ambrisentano puede exhibir valores 2-theta característicos a aproximadamente 7,462, 8,239, 11,781, 12,703, 13,587, 14,842, 16,703, 17,660, 18,120, 18,740, 20,518, 21,741, 22,722, 24,139, 25,221, 26,641, 27,521, 30,860 $\pm$ 0,2 grados 2θ . El patrón PXRD de la Forma I de ambrisentano puede exhibir adicionalmente valores 2-theta característicos a aproximadamente 7,980, 8,781, 12,08, 12,999, 14,499, 15,100, 17,441, 17,939, 18,499, 20,120, 21,499, 22,261, 22,959, 24,701, 25,461, 27,241, 37,440 $\pm$ 0,2 grados 2θ .

Adicionalmente, la Forma I de ambrisentano puede exhibir un gráfico de Calorimetría de Barrido Diferencial que tiene picos endotérmicos a aproximadamente 156,1 °C $\pm$ 2 °C y aproximadamente 166,6 °C $\pm$ 2 °C.

La Forma I polimórfica de ambrisentano se puede formular en formas de dosificación ordinarias tales como, por ejemplo, tabletas, cápsulas, píldoras, soluciones, etc. En estos casos, los medicamentos se pueden preparar por métodos convencionales con excipientes farmacéuticos convencionales.

Procesos analíticos:

El espectro en polvo de rayos X completo se registró con un difractómetro de polvo de rayos X modelo Rigaku D/Max 2200 VPC utilizando radiación de cobre. El patrón de difracción de rayos X se registró manteniendo los parámetros del instrumento como sigue:

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.

Modo de barrido: Continuo, Velocidad de barrido: 3,000°/min., Anchura de muestreo: 0,020°, Ejes de barrido: 2 theta frente a CPS, Intervalo de barrido: 2° to 40,0°, Desplazamiento theta: 0,000.

El análisis por calorimetría de barrido diferencial se realizó en un modelo DSC-60 de Shimadzu (S/W: TA-60WS, Versión de adquisición 2.1.0.0) manteniendo los parámetros siguientes, Tamaño de Muestra: Aprox. 1-2 mg, Cubetas de Muestra: Cubetas herméticas/Rizadas.

Temperatura Inicial: 50°C, Temperatura Final: 300°C, Velocidad de Calentamiento: 10 °C/min., Gas de Purga: Nitrógeno, Caudal: 20 ml/min

La invención se ilustra adicionalmente por los ejemplos que siguen, que se proporcionan simplemente como ilustración de la descripción y no limitan el alcance de la invención.

Ejemplo de Referencia -1: Proceso para la preparación de la forma cristalina de ambrisentano

En un matraz de 500 mL con 3 bocas, provisto de agitación y con dispositivo de reflujo, se pusieron 17,5 g de ambrisentano bruto en 122,5 mL de etanol absoluto y se mantuvieron a reflujo para obtener una solución clara. Posteriormente, se añadieron 87,5 mL de agua desmineralizada y se calentó a reflujo ulteriormente durante 20 minutos para obtener una solución clara. La mixtura de reacción se mantuvo a la temperatura ambiente durante 24 horas. Se obtuvo un sólido cristalino. El sólido se filtró, se lavó con etanol de 50% y se secó.

Rendimiento: 14,7 g (84%), pureza HPLC: 99,84 %, pureza quiral: 100,0%.

La forma cristalina de ambrisentano se caracterizó por 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, 37,440 $\pm$ 0,2- θ (Fig.1).

- 5 Análogamente, la forma cristalina de ambrisentano se prepara por utilización de disolventes tales como etanol, THF, MIBK y alcohol isopropílico siguiendo un procedimiento similar al anterior.

Ejemplo de Referencia - 2: Preparación de ambrisentano amorfo

- 10 En un matraz de 25 mL con 3 bocas, se pusieron 0,2 g de ambrisentano y 1 mL de solución de hidróxido de sodio al 10%. La mixtura de reacción se agitó para obtener una solución clara, se trató con carbón vegetal y se acidificó luego con HCl hasta pH 2. Se precipitó un material sólido blanco. La masa sólida se filtró y se lavó con agua hasta neutralidad, secándose posteriormente.

Rendimiento: 0,14 g (70%), pureza HPLC: 99,82%, pureza quiral: 98,34%.

Ejemplo de Referencia - 3: Preparación de ambrisentano racémico

- 20 En un matraz de 100 mL con 3 bocas, se pusieron 2,24 g (0,0057 moles) de éster metílico de ambrisentano racémico. Subsiguientemente, se añadieron 22,4 mL de 1,4-dioxano y se agitó la mixtura de reacción. Se añadió a la mixtura de reacción una solución acuosa de hidróxido de sodio (2,35 g) disuelto en 15 mL de agua y se calentó suavemente a reflujo durante 3 horas. La mixtura de reacción se enfrió y se vertió en agua. Después de tratamiento adecuado se obtuvo ambrisentano racémico.

Rendimiento: 1,6 g (74,07%), pureza HPLC: 99,06%.

- 25 Análogamente, se preparó ambrisentano racémico en diferentes lotes y los resultados se resumen en la Tabla 4 dada a continuación.

Tabla: 4

Ej. No.	Entrada g	Salida g	Pureza HPLC %	Rendimiento %	Disolvente
39	2,24	1,6	99,06	74,07	Dioxano

Ejemplo 4: Proceso para la purificación de ambrisentano

- 35 En un matraz de 500 mL con 3 bocas, se llevaron 29,5 g (0,077 moles) de ambrisentano bruto y 206,5 mL de agua desmineralizada a la temperatura ambiente. Subsiguientemente, se añadieron 45 mL de solución de hidróxido de sodio al 10% para obtener una solución clara. Se añadieron 1,475 g de carbón vegetal activado y se agitó la mixtura de reaccionar a la temperatura ambiente. La mixtura de reacción se filtró a través de Hyflow y se lavó con agua. El filtrado claro se acidificó con ácido clorhídrico diluido para precipitar la masa sólida, que se filtró y se secó. Rendimiento: 27,5 g (93%), pureza HPLC: 99,52%, pureza quiral: 99,91 %.

- 40 Análogamente, se purificó ambrisentano bruto en diferentes lotes y los resultados se resumen en la Tabla 7 dada a continuación.

Tabla 7

Ej. No.	Entrada g	Salida g	Pureza %		Rendimiento %
			HPLC	Quiral	
5	5	4,5	99,71	99,83	90
6	20	18,5	99,51	99,90	92,5
7	18,5	17,8	99,80	99,90	96,21
8	29,5	27,5	99,52	99,91	93,22

Ejemplo 9: Proceso para la purificación de ambrisentano

- 45 En un matraz de 500 mL con 3 bocas, se pusieron 26,2 g (0,069 moles) de ambrisentano (obtenido después de la primera purificación) y 183,4 mL de etanol. La mixtura de reacción se calentó con agitación para obtener una solución clara. Subsiguientemente, se añadieron 131 mL de agua desmineralizada y se agitó a reflujo durante 30-45 minutos. La mixtura de reacción se dejó enfriar para precipitar la masa sólida después de cierto tiempo. La mixtura de reacción se agitó de nuevo a 25-30° C durante 45 minutos. El sólido se filtró y se secó. Rendimiento: 22,0 g (84%), pureza HPLC: 99,63%, pureza quiral: 99,87%.

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, 1114cm⁻¹, 1053 cm⁻¹, 972 cm⁻¹, 748 cm⁻¹, 700 cm⁻¹, 609 cm⁻¹, 549 cm⁻¹.

¹H NMR (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 NMR (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.

MS: m/z = 378,9 [M⁺].

Picos **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° (2θ).

Análogamente, se purificó ambrisentano bruto en diferentes lotes, y los resultados se resumen en la Tabla 8 dada a continuación.

Tabla 8

Sr. No.	Entrada g	Salida g	Pureza %		Rendimiento %
			HPLC	Quiral	
10	14,5	11,7	99,62	99,91	80,65
11	3,4	2,7	99,50	99,97	79,41
12	11,6	9,8	99,68	99,89	84,5
13	2,6	2,1	99,77	100	80,76

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la purificación de ambrisentano, comprendiendo el proceso obtener una solución de ambrisentano en uno o más disolventes, y comprendiendo adicionalmente tratar con una solución acuosa diluida de una base adecuada, añadir carbón vegetal activado, acidificar la solución con un ácido adecuado hasta pH 7-8; y recuperar ambrisentano puro por eliminación de los disolventes.
5
2. El proceso de la reivindicación 1, en el cual el disolvente comprende uno o más de alcoholes, ésteres, disolventes clorados, nitrilos, cetonas, éteres, disolventes polares apróticos, agua, o mixturas de los mismos.
10
3. El proceso de la reivindicación 1, en el cual la base adecuada comprende uno o más de carbonatos, bicarbonatos, o bases hidróxido de metal alcalino.
4. El proceso de la reivindicación 1, en el cual el ácido adecuado comprende uno o ambos de ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos.
15
5. El proceso de la reivindicación 1, que comprende la purificación adicional del producto obtenido.
6. El proceso de la reivindicación 1, en el cual el ambrisentano puro tiene una pureza mayor que 99% y una pureza quiral mayor que 99,8% cuando se mide por HPLC.
20

Fig-1

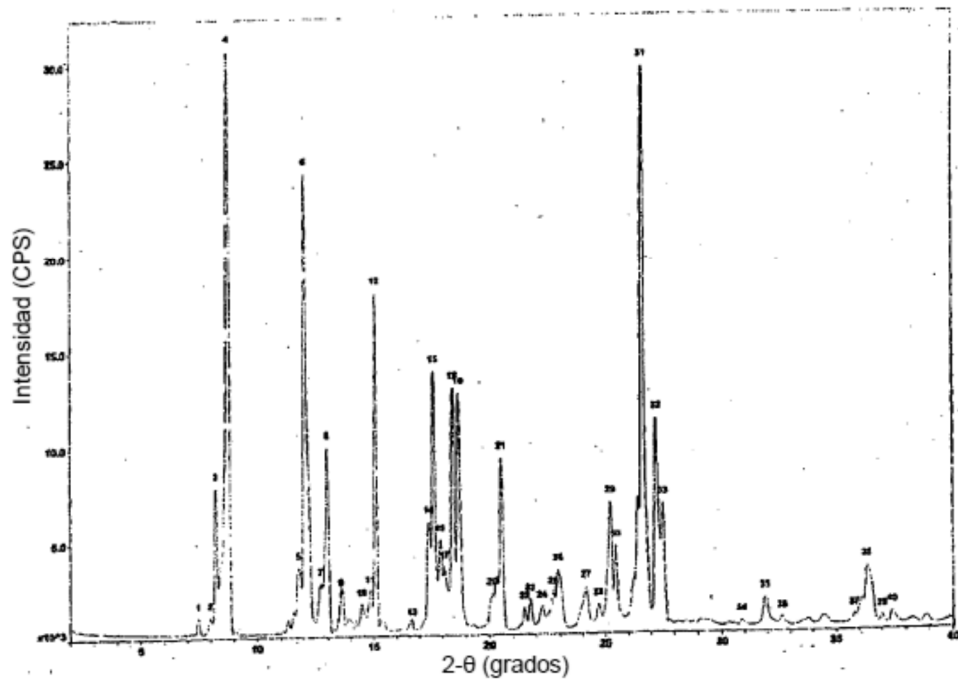


Fig-2

