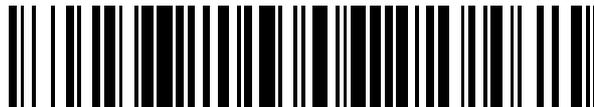


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 855**

51 Int. Cl.:

C07D 239/34 (2006.01)

C07C 51/43 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2013 PCT/EP2013/063649**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14001511**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2013 E 13732182 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2867214**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados de ácidos carboxílicos y compuestos intermedios de los mismos**

30 Prioridad:

29.06.2012 EP 12382259

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

30.01.2017

73 Titular/es:

**KERN PHARMA, S.L. (100.0%)
Venus 72, Pol. Ind. Colon II
08228 Terrassa (Barcelona), ES**

72 Inventor/es:

**TESSON, NICOLAS y
TRILLA CASTAÑO, MONTSERRAT**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 598 855 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 de preparación de derivados de ácidos carboxílicos y compuestos intermedios de los mismos

5

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de algunos derivados de ácidos carboxílicos a través de la resolución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico, como por ejemplo ambrisentan o darusentan. También se refiere a nuevos cocristales útiles en tal procedimiento de preparación.

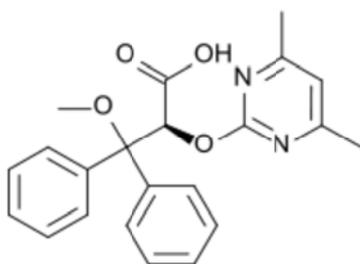
10 ESTADO DE LA TÉCNICA

15 Ambrisentan es la denominación común internacional (DCI) (International Nonproprietary Name, INN) del nombre ácido (2S)-2-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico, y tiene el N ° CAS 177036-94-1. Funciona como un antagonista del receptor de endotelina, y es selectivo para el tipo A del receptor de endotelina (ETA). Es un medicamento indicado para su uso en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

La estructura del ambrisentan corresponde a la fórmula (I):

20

25



30

(I)

Son conocidos diferentes procedimientos de preparación del ambrisentan y sus sales.

El ambrisentan fue descrito por primera vez en la familia de patentes de US5932730-BASF. En esta patente se describe una etapa de resolución en una escala de laboratorio del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico utilizando como agentes de resolución ya sea L-prolinametilester (véase ejemplo 10) o (S)-1-(4-nitrofenilo)etilamina (véase ejemplo 11). En el primer caso la sal diastereoisómera del ácido (R)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico se cristaliza y separa, a continuación, a partir de las aguas madres, se aísla el ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico (35% de rendimiento a partir del racémico - 100% ee). En el segundo caso, la sal diastereoisómera correspondiente se cristaliza a partir de tert-butilmetil éter/acetona, y posteriormente se convierte en el ácido libre (35% de rendimiento a partir del racémico - 99,8% ee).

Desafortunadamente, estos agentes de resolución son extremadamente caros y no serían preferibles para producción a gran escala. Además, el metil prolinato no puede ser totalmente reciclado ya que el metil prolinato libre tiende a formar dicetopiperazinas (véase, por ejemplo, R. Jansen et al., Organic Process Research & Development, 2001, vol. 5, pp.16-22). Por otro lado, en US6559338 del mismo solicitante se indica que cuando esta reacción descrita se escaló, fueron necesarios pasos adicionales con el fin de asegurar una alta pureza óptica ya que la sal diastereoisómera con (S)-1-(4-nitrofenilo)etilamina cristalizó con dificultad y no se pudo filtrar fácilmente. Como consecuencia, parte de las aguas madres se mantuvo en los cristales junto con el enantiómero que debe separarse. Sólo cuando los cristales se agitaron adicionalmente en el tanque junto con disolvente fresco, y cuando los cristales que habían sido filtrados una vez más habían sido copiosamente relimpados, se pudo conseguir la pureza óptica requerida.

US6559338 describe un procedimiento de resolución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico mediante una base ópticamente activa (S)-1-(4-clorofenilo)etilamina. En el ejemplo 1, el procedimiento de resolución se lleva a cabo utilizando tert-butilmetil éter/metanol como disolventes y una de las sales diastereoméricas formadas se separa con un rendimiento del 36% y un ee >99,5%. Se informa que el problema de filtración se resuelve con este agente. Sin embargo, este agente de resolución es también muy costoso y no sería preferible para producción a gran escala.

Otros procedimientos de resolución también se han descrito en la técnica. Así, WO2012017441A1-NATCO Pharma Ltd describe un procedimiento mejorado de la resolución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico con (S)-1-(4-nitrofenilo)etilamina (como US5932730). De acuerdo con el ejemplo, se obtiene un compuesto que tiene una pureza química del 99,97% y una pureza quiral de 99,98% con un rendimiento del 27,5% en este paso del procedimiento global.

WO2011004402A2-Cadila Healthcare Limited describe un procedimiento de resolución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico utilizando una amina quiral, en particular, (S)-3-metoxifeniletamina o (R)-2,4-diclorofeniletamina, y las sales diastereoisómeras así obtenidas se pueden usar directamente en la siguiente etapa de alquilación para formar ambrisentan. De acuerdo con los ejemplos, en la etapa de alquilación se utiliza N,N-dimetilformamida como disolvente, lo que implica que la recuperación de la amina quiral muy probablemente será difícil de llevar a cabo.

Finalmente, WO2010070658A2-MSN Laboratories Ltd describe también un procedimiento para la preparación del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico, que comprende tratar el ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico racémico con R(+)-feniletamina en un disolvente clorado para proporcionar la sal de R(+)-feniletamina del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico. En el ejemplo 22 se ejemplifica el procedimiento que utiliza cloroformo como disolvente. El uso de disolventes clorados y, especialmente, el cloroformo no son convenientes en la industria.

El ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico es un intermedio útil no sólo para preparar ambrisentan sino también para preparar otros antagonistas del receptor de endotelina como darusentan, que es el compuesto ácido (2S)-2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)oxi-3-metoxi-3,3-di(fenil)propanoico. De lo que se conoce en la técnica se deriva que todavía hay una necesidad de nuevo un procedimiento de resolución para el ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico usando agentes quirales más baratos y disolventes más seguros.

RESUMEN DE LA INVENCION

Los inventores han encontrado un nuevo procedimiento de resolución para el ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico que pasa por la formación de un cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico con un compuesto adicional seleccionado a partir de L-valina y ácido L-2-aminobutírico. El procedimiento muestra las siguientes ventajas sorprendentes: alto rendimiento y alto ee (en un solo paso, es decir, sin la necesidad de nuevas cristalizaciones); bajo coste de los agentes de resolución; posibilidad de utilizar una menor cantidad de agente de resolución (0,5 a 0,25 eq.); facilidad de recuperación del agente de resolución para ser utilizado en otro procedimiento de resolución; los aminoácidos son más fáciles de manejar, menos tóxicos y menos propensos a la degradación que las aminas primarias; uso de disolventes de bajo coste y más seguros; y buena filtración.

En consecuencia, este procedimiento mejorado tiene una aplicabilidad industrial y una utilidad mejores que los procedimientos conocidos y supera los inconvenientes de los ya existentes. La identificación del agente de resolución adecuado no es un ejercicio de rutina y no se pueden predecir teóricamente. El estado de la técnica no da ninguna indicación en cuanto al uso de estos agentes de resolución, ni sobre la formación de un cocrystal entre el ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un compuesto adicional que es un aminoácido, en particular, la L-valina o el ácido L-2-aminobutírico.

Según nuestro conocimiento, el uso de cocrystal para la preparación de ambrisentan o darusentan tampoco se conoce en la técnica.

En consecuencia, un aspecto de la presente invención se refiere a la provisión de un cocrystal del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un aminoácido, en particular, L-valina o ácido L-2-aminobutírico.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un cocrystal del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un aminoácido como una forma pura o una mezcla con ácido (R)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico que comprende (a) molienda en húmedo de una mezcla del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico o del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un aminoácido en agua, un alcohol (C₁-C₄), metil isobutil cetona, o acetato de etilo, y (b) aislar el compuesto así obtenido, o alternativamente, (a') mezclar el ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico o el ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un aminoácido en una mezcla de alcohol (C₁-C₄)/agua a una temperatura entre 40 °C y la temperatura de reflujo del sistema de disolventes utilizado, (b') enfriar la mezcla, y (c') aislar el compuesto así obtenido.

La etapa (a') puede llevarse a cabo mediante la disolución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un aminoácido en una mezcla de alcohol (C₁-C₄)/agua. También puede llevarse a cabo mediante la adición de una solución acuosa de un aminoácido a una solución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico en un alcohol (C₁-C₄) a una temperatura de 40 a 65 °C. También puede llevarse a cabo mediante la adición de una solución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico en un alcohol (C₁-C₄) sobre una solución acuosa de un aminoácido a una temperatura de 40 a 65 °C.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de resolución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico que comprende preparar primero un cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico

- y un aminoácido por (a') mezclar ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un aminoácido en una mezcla de alcohol (C₁-C₄)/agua a una temperatura de 40 °C a la temperatura de reflujo del sistema de disolventes utilizado, (b') enfriar la mezcla, (c') aislar el compuesto así obtenido, y entonces disociar los cocrystalos así obtenidos mezclando el cocrystal con una mezcla de agua y un disolvente seleccionado entre éter (C₂-C₆) y alquilo (C₂-C₆) alcanato (C₂-C₆),
- 5 separar la fase acuosa de la fase orgánica, opcionalmente, llevando a cabo extracciones con el disolvente utilizado, y separando finalmente el ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico a partir de las fases orgánicas presentes. El ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico se puede separar por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, cristalización o evaporación.
- 10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a otro procedimiento de resolución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico que comprende preparar primero un cocrystal del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un aminoácido mediante (a') mezclar el ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un aminoácido en una mezcla de alcohol (C₁-C₄)/agua a una temperatura de 40 °C a la temperatura de reflujo del sistema de disolventes utilizado, (b') enfriar la mezcla, y (c') aislar el compuesto así obtenido, y entonces disociar los cocrystalos así
- 15 obtenidos por suspensión caliente con un disolvente orgánico seleccionado entre alquilo (C₂-C₆) alcanato (C₂-C₆), alcohol (C₂-C₆), y sus mezclas, filtrar el aminoácido, opcionalmente lavado de la fase orgánica con agua y separar el ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico de la fase orgánica. El ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico se puede separar por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, cristalización o evaporación.
- 20 Los cocrystalos de la invención se puede purificar por recristalización o suspensión antes de su disociación, por ejemplo, por recristalización o por suspensión en un disolvente orgánico o una mezcla de éstos, o en una mezcla de agua/disolvente orgánico.
- Otro aspecto de la presente invención es el uso de los cocrystalos de la presente invención, es decir, un cocrystal del
- 25 ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un aminoácido para la preparación de ambrisentan, darusentan, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Finalmente, otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar ambrisentan, darusentan, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende llevar a cabo cualquiera de los

30 procedimientos de resolución se ha descrito anteriormente, y la conversión del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico así obtenido o un derivado del mismo en ambrisentan, darusentan, o sus sales por procedimientos conocidos en la técnica. También es parte de la invención, la conversión de los cocrystalos de la invención directamente en ambrisentan o darusentan, sin la necesidad de aislamiento del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico.

35 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- FIG. 1 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del cocrystal ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico — L-valina en una relación molar 2:1, denominado Forma I.
- 40 FIG. 2 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del cocrystal ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico — ácido L-2-aminobutírico en una relación molar 2:1, denominado Forma II.

45 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones:

El término "cocrystal" se refiere aquí a una entidad cristalina con al menos dos componentes diferentes que

50 constituyen la célula unidad a temperatura ambiente (20-25 °C) que establecen interacciones débiles. Así, en un cocrystal un componente cristaliza con uno o más componentes neutros. Los cocrystalos puede incluir una o más moléculas de disolvente en la red cristalina.

El término "interacción débil" se refiere aquí a una interacción que no es ni covalente ni iónica, e incluye por ejemplo:

55 puentes de hidrógeno, interacciones de van der Waals y apilamiento π-π.

El término "solvato" ha de entenderse en el sentido de cualquier forma del cocrystal en la que el compuesto tiene moléculas de disolvente unidas a él a través uniones no-covalentes. Cuando el disolvente es agua el solvato es un

60 hidrato.

Cuando se especifica una proporción de los componentes de los cocrystalos de la invención, ello se refiere a la relación molar entre los componentes que forman el cocrystal.

El término "relación molar" se ha utilizado para expresar la cantidad estequiométrica en moles de cada uno de los componentes de un cocrystal.

5 Cuando se dan los valores de los picos característicos de un difractograma de rayos X se dice que son valores "aproximados". Se debe entender que los valores son los mostrados en las listas correspondientes o tablas $\pm 0,1$ grados 2θ medidos en un difractómetro de rayos X con radiación Cu-K α , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$.

El término "temperatura ambiente" tal como aquí se describe se refiere a una temperatura del ambiente, sin calentamiento o enfriamiento, y está comprendida generalmente entre 20 y 25°C.

10

El término "temperatura de reflujo" tal como aquí se describe se refiere a la temperatura en que la mezcla hierve en circunstancias tales que el vapor vuelve a la reserva de líquido después de la condensación.

15 El término "suspensión en caliente" tal como aquí se describe se refiere a la agitación de una suspensión de un compuesto en un disolvente apropiado a una temperatura comprendida entre 40 °C y 90 °C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 80 °C.

20 Para los fines de la invención, cualquier intervalo indicado incluye tanto el valor inferior como superior del intervalo. Los intervalos indicados, tales como temperaturas, tiempos y similares, deben considerarse aproximados, a menos que se especifique otra cosa.

25 La expresión "cocrystal obtenible por" se utiliza aquí para definir cada cocrystal específico de la invención mediante su procedimiento de obtención y se refiere al producto obtenible por cualquiera de los procedimientos correspondientes descritos en este documento. Para los fines de la invención, las expresiones "obtenible", "obtenido" y expresiones equivalentes se utilizan indistintamente, y en cualquier caso, la expresión "obtenible" comprende la expresión "obtenido".

30 Los términos "molienda en húmedo" y "molienda asistida por líquido" son equivalentes y se refieren a una técnica que consiste en moler o triturar el producto o la mezcla con algunas gotas de disolvente añadido. La molienda en seco y la asistida por líquido son técnicas que se pueden utilizar para producir cocrystal. En la molienda en seco, los formadores del cocrystal se muelen juntos utilizando un mortero manual, utilizando un molino de bolas, o utilizando un molino vibratorio. En la molienda asistida por líquido, una cantidad pequeña o subestequiométrica de líquido (disolvente) se añade a la mezcla de molienda.

35 Como se mencionó anteriormente, es parte de la invención la provisión de un cocrystal del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un aminoácido. En una realización preferida, el aminoácido es un α -aminoácido.

40 En una realización más preferida, se provee un cocrystal del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un compuesto seleccionado a partir de L-valina y ácido L-2-aminobutírico.

40

Los cocrystal de la invención pueden existir en formas solvatadas o no solvatadas, incluyendo formas hidratadas. Se ha de entender que la invención abarca todas estas formas solvatadas, así como las no solvatadas. La obtención de solvatos e hidratos depende del disolvente utilizado y de las condiciones de cristalización que pueden ser determinadas por el experto.

45

La forma cristalina de los cocrystal de la presente invención se ha caracterizado por lo menos por difracción de rayos X en polvo (XRPD), resonancia magnética nuclear de protón RMN 1H (MeOD-d4), espectroscopía infrarroja (IR) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).

50 Los análisis de XRPD se han realizado utilizando un difractómetro X'Pert PANalytical con radiación Cu-K α ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) de geometría Bragg-Brentano. El sistema está equipado con un detector monodimensional. Los difractogramas se registraron de 3° a 40° (2θ) a una velocidad de barrido de 17,6° por minuto.

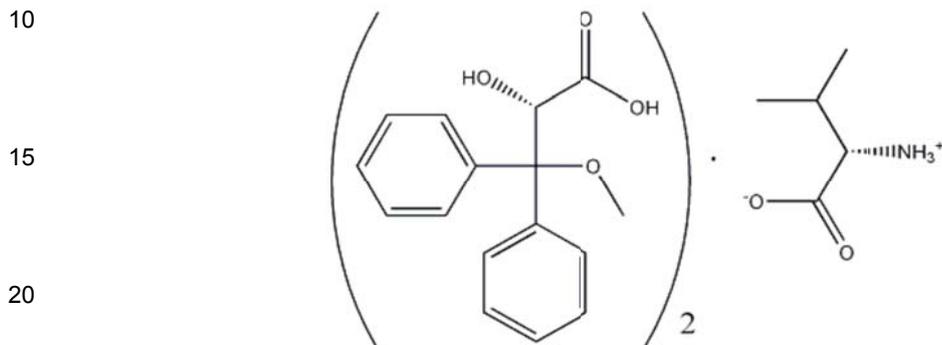
55 Los análisis de resonancia magnética nuclear de protón se han registrado en metanol deuterado (MeOD-d4) en un espectrómetro Varian Mercury 400, equipado con una sonda ATB 1H/19F/X de 5 mm. Los espectros fueron adquiridos disolviendo 5-10 mg de muestra en 0,6 mL de disolvente deuterado.

60 Los espectros de FTIR se registraron utilizando un Thermo Nicolet Nexus 870 FT-IR, equipado con un sistema divisor de haz de KBr, un láser He-Ne de 35 mW como la fuente de excitación y un detector de KBr DTGS. Los espectros se adquirieron en 32 barridos con una resolución de 4 cm^{-1} .

Los análisis por DSC se registraron con un Mettler DSC822^e. Las muestras se pesaron en un crisol de aluminio 40 μL y se calentaron, bajo nitrógeno (50 mL/min), a 10 °C/min desde 30 hasta 300 °C.

Los análisis termogravimétricos (TG) se registraron en un analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851^e. Las muestras se pesaron en un crisol de 70 μ L de alúmina y se calentaron a 10 $^{\circ}$ C/min desde 30 hasta 300 $^{\circ}$ C, en atmósfera de nitrógeno (50 mL/min).

En una realización particular, el cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y L-valina de la siguiente fórmula está en una relación molar 2:1, denominado aquí cocrystal Forma I.



25

30 En una realización preferida, este cocrystal Forma I se caracteriza por tener un difractograma de rayos X de polvo que comprende picos característicos a aproximadamente 6,7, 12,4, 13,5, 16,2 y 18,9 grados 2 theta (radiación Cu-K α , λ = 1,5406 Å). En una realización más preferida, el cocrystal Forma I se caracteriza por tener un difractograma de rayos X de polvo que comprende picos característicos adicionales a aproximadamente 9,8, 16,0, 20,3, 25,6 y 32,5 grados 2 theta (radiación Cu-K α , λ = 1,5406 Å).

Más específicamente, este nuevo cocrystal Forma I se caracteriza por mostrar en el difractograma de rayos X de polvo un patrón de picos, expresado en unidades de 2 theta en grados, 2θ ($^{\circ}$), como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Lista de picos seleccionados de XRPD (sólo se indican los picos con intensidad relativa mayor que o igual a 1%):

Pos. [$^{\circ}$ 2Th.]	Int. rel. [%]
6,7	100
9,8	7
10,1	6
12,4	11
13,5	19
14,5	3
16,0	10
16,2	11
18,7	4
18,9	11
19,2	2
19,6	6
20,3	8
20,7	1
22,7	5
	6

ES 2 598 855 T3

23,0	5
23,6	3
25,1	6
25,6	9
25,9	1
27,2	4
28,4	1
28,8	1
29,5	1
29,7	1
31,6	5
32,2	1
32,4	7
32,5	7
36,5	1
38,4	2

Este cocrystal Forma I se puede caracterizar además por un difractograma de rayos X como el de la figura 1.

- 5 Este cocrystal Forma I también puede caracterizarse además por el siguiente espectro de RMN ¹H (MeOD-d₄, 400 MHz): δ = 7,45-7,37 (m, 2x4H); 7,35-7,20 (m, 2x6H); 5,20 (s, 2x1H), 3,45 (d, J = 4,3 Hz, 1H); 3,16 (s, 2x3H); 2,28 (dsept, J = 4,3 Hz, J = 7,0 Hz, 1H); 1,07 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 1,03 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

- 10 Este cocrystal Forma I también puede caracterizarse además por el siguiente IR (KBr): ν = 3377 (s, br), 3197 (w), 2829 (w), 1725 (s), 985 (m), 889 (m), 756 (s), 697 (s) cm⁻¹.

Este cocrystal Forma I también se puede caracterizar además porque el pico endotérmico correspondiente al punto de fusión tiene un onset en 177,10 °C (entalpía de fusión -277,80 J/g), medido por análisis DSC (10 °C/min).

- 15 Esta cocrystal Forma I también puede caracterizarse además por un análisis TG que no muestra ninguna pérdida significativa de peso a temperaturas inferiores al punto de fusión.

Este cocrystal Forma I es fácil de manipular y muestra estabilidad cristalina a temperatura ambiente.

- 20 Este cocrystal se puede preparar como una forma pura o como una mezcla por un procedimiento que comprende (a) moler en húmedo una mezcla de ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico o ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y L-valina en agua, un alcohol (C₁-C₄) tal como metanol o isopropanol, metil isobutil cetona o acetato de etilo, y (b) aislar el compuesto así obtenido. En una realización preferida, el disolvente es agua. En otra realización preferida, el disolvente es metanol.

- 25 Preferiblemente, este cocrystal se prepara mediante un procedimiento que comprende (a') mezclar ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y L-valina en una mezcla de alcohol (C₁-C₄)/agua a una temperatura desde 40 °C a la temperatura de reflujo del sistema de disolventes utilizado, (b') enfriar la mezcla, y (c') aislar el compuesto así obtenido. Preferiblemente, el alcohol (C₁-C₄) es isopropanol. Más preferiblemente, se utiliza una mezcla de
30 isopropanol/agua 2:3.

- La etapa (a') puede llevarse a cabo mediante la disolución de ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y L-valina en una mezcla de alcohol (C₁-C₄)/agua. También puede llevarse a cabo mediante la adición de una solución acuosa de L-valina sobre una solución de ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico en alcohol (C₁-C₄) a una
35 temperatura de 40 a 65 °C. También puede llevarse a cabo mediante la adición de una solución de ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico en alcohol (C₁-C₄) sobre una solución acuosa de L-valina a una temperatura de 40 a 65 °C.

- 40 En una realización particular, la mezcla de la etapa (a') se siembra para iniciar la cristalización con el cocrystal Forma I. El cocrystal para sembrar se puede obtener por cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente.

Generalmente, la relación molar de ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y L-valina como materiales de partida de cualquiera de los procedimientos anteriores es de 2:1. Un pequeño exceso de cualquiera de ellos podría ser utilizado en función del procedimiento de obtención. Así, la relación molar puede variar de 4:1 a 1:2, preferiblemente 4:1 a 1:1.

- 10 La etapa de aislamiento puede incluir la eliminación del disolvente, por ejemplo, por una o más de las siguientes operaciones: filtración, filtración en vacío, decantación, y centrifugación, u otras técnicas adecuadas conocidas por una persona experta en la técnica.

El compuesto aislado en cualquiera de los procedimientos anteriores se puede secar a temperatura ambiente, preferentemente bajo vacío. Generalmente, el vacío se está entre 0,5 y 3 mbar.

- 20 El cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y L-valina, Forma I, de la invención también puede definirse por su procedimiento de preparación. En consecuencia, este aspecto de la invención puede formularse como el cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y L-valina, Forma I, como se ha definido anteriormente, que puede obtenerse por cualquiera de los procedimientos anteriores, incluyendo opcionalmente cualquier forma de realización preferida o particular de los procedimientos y las posibles combinaciones de algunas de las características de procedimiento descritas anteriormente.

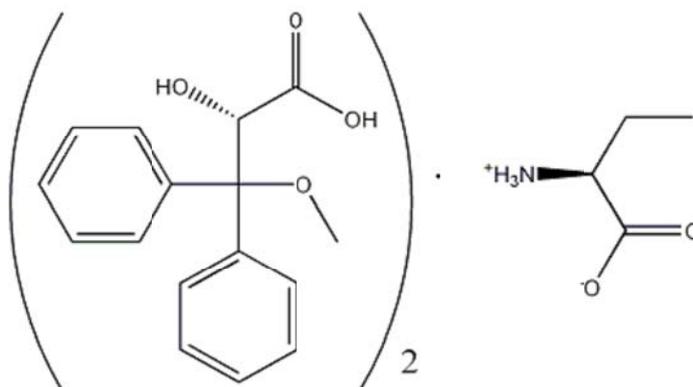
En otra realización particular, el cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y el ácido L-2-aminobutírico de la siguiente fórmula está en una relación molar 2:1, denominado en este documento cocrystal Forma II.

25

30

35

40



Este cocrystal Forma II se caracteriza por tener un difractograma de rayos X de polvo que comprende picos característicos a aproximadamente 6,6, 6,7, 10,0, 13,3 y 16,3 grados 2 theta (radiación Cu-K α , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). En una realización aún más preferida, el cocrystal Forma II se caracteriza por tener un difractograma de rayos X de polvo que comprende más picos característicos a aproximadamente 10,3, 18,7, 20,1, 24,9 y 25,6 grados 2 theta (radiación Cu-K α , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$).

50 Más específicamente, este nuevo cocrystal Forma II se caracteriza por exhibir en el difractograma de rayos X de polvo un patrón de picos, expresado en unidades de 2 theta en grados, 2θ ($^\circ$), como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2: Lista de picos seleccionados (sólo se indican los picos con intensidad relativa mayor que o igual a 1%):

Pos. [$^\circ 2\theta$.]	Int. rel. [%]
5,1	3
6,6	100
6,7	92
9,8	11

ES 2 598 855 T3

10,0	15
10,3	14
12,3	10
13,3	28
13,5	11
14,2	3
14,4	6
16,1	13
16,3	21
18,5	6
18,7	11
19,2	3
19,4	3
19,7	2
20,0	8
20,1	11
20,8	4
22,5	5
22,7	5
23,0	2
23,9	3
24,4	1
24,9	11
25,6	12
26,4	2
26,8	1
27,3	2
29,2	3
30,2	2
30,4	2
31,4	3
32,1	6
32,4	5
37,2	1
38,2	2

Este cocristal Forma II se puede caracterizar además por un difractograma de rayos X como el de la figura 2.

5 Este cocristal Forma II también puede caracterizarse además por el siguiente espectro de RMN ¹H (MeOD-d₄, 400 MHz): δ = 7,45-7,37 (m, 2x4H); 7,34-7,21 (m, 2x6H); 5,20 (s, 2x1H); 3,53 (dd, J = 5,5 Hz, J = 6,6 Hz, 1H); 3,16 (s, 2x3H); 1,97-1,79 (m, 2H); 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

10 Este cocristal Forma II también puede caracterizarse además por el siguiente IR (KBr): ν = 3372 (s, br), 3181 (w), 2828 (w), 1727 (s), 1632 (m), 982 (m), 841 (m), 757 (s), 635 (s) cm⁻¹.

Este cocrystal Forma II también se puede caracterizar además porque el pico endotérmico correspondiente al punto de fusión tiene un onset en 164,64 °C (entalpía de fusión -256,40 J/g), medido por análisis DSC (10 °C/min).

Esta cocrystal Forma II también puede caracterizarse además por un análisis TG que no muestra ninguna pérdida significativa de peso a temperaturas inferiores al punto de fusión.

Este cocrystal Forma II es fácil de manipular y muestra estabilidad cristalina a temperatura ambiente.

Este cocrystal se puede preparar como una forma pura o como una mezcla por un procedimiento que comprende (a) moler en húmedo una mezcla de ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico o ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y ácido L-2-aminobutírico en agua, un alcohol (C₁-C₄) tal como metanol o isopropanol, metil isobutil cetona o acetato de etilo, y (b) aislar el compuesto así obtenido.

Preferiblemente, este cocrystal se prepara mediante un procedimiento que comprende (a') mezclar ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y ácido L-2-aminobutírico en una mezcla de alcohol (C₁-C₄)/agua a una temperatura de 40 °C a la temperatura de reflujo del sistema de disolventes utilizado, (b') enfriar la mezcla, y (c') aislar el compuesto así obtenido. Preferiblemente, el alcohol (C₁-C₄) es isopropanol. Más preferiblemente, se utiliza una mezcla de isopropanol/agua 2:3.

La etapa (a') puede llevarse a cabo mediante la disolución de ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y el ácido L-2-aminobutírico en una mezcla de alcohol (C₁-C₄)/agua. También puede llevarse a cabo mediante la adición de una solución acuosa de ácido L-2-aminobutírico sobre una solución de ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico en alcohol (C₁-C₄) a una temperatura de entre 40 y 65 °C. También puede llevarse a cabo mediante la adición de una solución de ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico en alcohol (C₁-C₄) sobre una solución acuosa de ácido L-2-aminobutírico a una temperatura de entre 40 y 65 °C.

En una realización particular, la mezcla de la etapa (a') se sembró para iniciar la cristalización con el cocrystal Forma II. El cocrystal para la siembra puede obtenerse por cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente.

Generalmente, la relación molar de ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y ácido L-2-aminobutírico como materiales de partida de cualquiera de los procedimientos anteriores es de 2:1. Un pequeño exceso de cualquiera de ellos podría ser utilizado en función del procedimiento de obtención. Así, la relación molar puede variar de 4:1 a 1:2, preferiblemente 4:1 a 1:1.

La etapa de aislamiento puede incluir la eliminación del disolvente, por ejemplo, por una o más de las siguientes operaciones: filtración, filtración en vacío, decantación, y centrifugación, u otras técnicas adecuadas conocidas por una persona experta en la técnica.

El compuesto aislado en cualquiera de los procedimientos anteriores se puede secar a temperatura ambiente, preferentemente bajo vacío. Generalmente, el vacío está entre 0,5 y 3 mbar.

El cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y ácido L-2-aminobutírico Forma II de la invención también puede definirse por su procedimiento de preparación. En consecuencia, este aspecto de la invención puede formularse como el cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y ácido L-2-aminobutírico Forma II como se ha definido anteriormente, que puede obtenerse por cualquiera de los procedimientos anteriores, opcionalmente incluyendo cualquier forma de realización preferida o particular de los procedimientos y las posibles combinaciones de algunas de las características de los procedimientos descritas anteriormente.

Los cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un compuesto seleccionado a partir de L-valina y ácido L-2-aminobutírico pueden ser fácilmente convertidos en ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico con alto rendimiento.

Así, es también parte de la invención un procedimiento de resolución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico que comprende: primero, la preparación de un cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en L-valina y ácido L-2-aminobutírico por (a') mezclar el ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en L-valina y ácido L-2-aminobutírico en una mezcla de alcohol (C₁-C₄)/agua, a una temperatura de 40 °C a la temperatura de reflujo del sistema de disolventes utilizado, preferiblemente, isopropanol/agua, (b') enfriar la mezcla y (c') aislar el compuesto así obtenido, y posteriormente, (d') disociar los cocrystal previamente obtenidos mezclando el cocrystal con una mezcla de agua y un disolvente seleccionado entre un éter (C₂-C₆) tal como tert-butilmetil éter, y alquilo (C₂-C₆) alcanoato (C₂-C₆) tal como acetato de etilo, separar la fase acuosa de la fase orgánica, opcionalmente, llevando a cabo extracciones con el disolvente utilizado, y finalmente separar el ácido (S)-2-hidroxi-3-

metoxi-3,3-difenilpropanoico a partir de las fases orgánicas. Preferiblemente, el disolvente utilizado es tert-butilmetil éter.

La extracción del disolvente puede incluir, por ejemplo, una o más de las siguientes operaciones: filtración, filtración en vacío, evaporación, decantación, centrifugación y otras técnicas adecuadas conocidas por una persona experta en la técnica.

También es parte de la invención un procedimiento de resolución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico que comprende: preparar un primer cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en L-valina y ácido L-2-aminobutírico por (a') mezclar el ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en L-valina y ácido L-2-aminobutírico en una mezcla de alcohol (C₁-C₄)/agua a una temperatura de 40 °C a la temperatura de reflujo del sistema de disolventes utilizado, preferiblemente isopropanol/agua (b') enfriar la mezcla, y (c') aislar el compuesto así obtenido, y entonces disociar los cocrisales así obtenidos por suspensión caliente con un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₂-C₆) alcanolato (C₂-C₆) o alcohol (C₂-C₆), y mezclas de los mismos; filtrar el aminoácido; opcionalmente lavar la fase orgánica con agua, y separar el ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico de la fase orgánica. Preferiblemente, el disolvente orgánico es acetato de etilo o isopropanol. La extracción del disolvente pueden incluir, por ejemplo, una o más de las siguientes operaciones: filtración, filtración en vacío, evaporación, decantación, centrifugación y otras técnicas adecuadas conocidas por una persona experta en la técnica.

Los cocrisales de la invención también pueden purificarse por recristalización o por suspensión antes de su disociación y posterior condensación del compuesto obtenido con 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil) pirimidina o con 4,6-dimetoxi-2-(metilsulfonil) pirimidina. Así, en una realización particular, una etapa adicional de purificación se lleva a cabo para alcanzar la pureza óptica deseada de los cocrisales de la presente invención, como por ejemplo, por recristalización o por suspensión en un disolvente orgánico o una mezcla, o en una mezcla de agua/disolvente orgánico. Preferiblemente, la suspensión se lleva a cabo a temperatura ambiente. Preferentemente, los disolventes utilizados en ambos procedimientos son los mismos utilizados para la preparación del cocrystal. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser un alcohol (C₁-C₄) o una mezcla o su mezcla con agua. Más preferiblemente, la mezcla es una mezcla de isopropanol/agua. Dependiendo de la cantidad de disolventes y la temperatura se lleva a cabo la recristalización o la suspensión.

Es parte de la invención cualquier procedimiento para preparar ambrisentan, darusentan o una de sus sales, que comprende llevar a cabo los procedimientos de preparación de los cocrisales de la invención que se han definido anteriormente.

También es parte de la invención cualquier procedimiento para preparar ambrisentan, darusentan o una de sus sales, que comprende llevar a cabo la resolución del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico tal como se define anteriormente, que comprende la preparación de los cocrisales de la invención y el paso de disociación.

En una realización particular, el procedimiento para preparar ambrisentan, darusentan o una de sus sales comprende primero la preparación de los cocrisales de la invención por el procedimiento definido anteriormente, y después los pasos adicionales siguientes:

(i) o bien reaccionar los cocrisales de la invención tal como se obtuvieron anteriormente con 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina en presencia de un sistema de disolventes inerte y una base para dar ambrisentan, o con 4,6-dimetoxi-2-(metilsulfonil)pirimidina en presencia de un sistema de disolventes inerte y una base para dar darusentan, o alternativamente,

(i') primero disociar los cocrisales de la invención por cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, y luego haciendo reaccionar el ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico obtenido con 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina en presencia de un sistema de disolventes inerte y una base para dar ambrisentan, o con 4,6-dimetoxi-2-(metilsulfonil)pirimidina en presencia de un sistema de disolventes inerte y una base para dar darusentan, o alternativamente,

(i'') primero disociar los cocrisales de la invención por cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, seguido por la preparación de un derivado del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico, y luego haciendo reaccionar el derivado del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico con 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina en presencia de un sistema de disolventes inerte y una base, seguido por hidrólisis del compuesto así obtenido para dar ambrisentan; o con 4,6-dimetoxi-2-(metilsulfonil)pirimidina en presencia de un sistema disolvente inerte y una base, seguido por hidrólisis del compuesto así obtenido para dar darusentan y

(ii) opcionalmente, convertir el compuesto obtenido en la etapa (i), (i'), o (i'') en una sal farmacéuticamente aceptable por reacción del ácido libre con una base farmacéuticamente aceptable.

En otra realización particular de la invención, el procedimiento para preparar ambrisentan o sus sales comprende proporcionar un cocristal del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un aminoácido, y luego llevar a cabo los pasos (i), o alternativamente (i'), o alternativamente (i'') y (ii) como se definió anteriormente.

Las bases adecuadas que pueden ser utilizadas para el anterior acoplamiento con la 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina o con la 4,6-dimetoxi-2-(metilsulfonil)pirimidina pueden incluir un hidróxido de un metal tal como sodio o potasio, un carbonato de un metal tal como sodio o potasio, un bicarbonato de un metal tal como sodio o potasio, un alcóxido de un metal tal como tert-butóxido de sodio o tert-butóxido de potasio, hidruro de sodio, o amidas de metales alcalinos tales como diisopropilamida de litio o amida de litio.

Los disolventes adecuados incluyen dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida; acetonitrilo, acetona, éter dietílico o tetrahidrofurano. Preferiblemente, la temperatura oscila entre la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente empleado.

Como se ha explicado anteriormente en detalle, la etapa de disociación de los cocristales puede llevarse a cabo mezclando el cocristal con una mezcla de agua y un disolvente seleccionado entre un éter (C₂-C₆) tal como tert-butilmetil éter, y alquilo (C₂-C₆) alcanato (C₂-C₆) tal como acetato de etilo, separando la fase acuosa de la fase orgánica, opcionalmente, llevando a cabo extracciones con el disolvente utilizado, y finalmente separar el ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico de las fases orgánicas, o poniendo en suspensión en caliente con un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₂-C₆) alcanato (C₂-C₆) o alcohol (C₂-C₆), y sus mezclas; filtrando el aminoácido; opcionalmente lavando la fase orgánica con agua, y separando el ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico de la fase orgánica.

Cuando se utiliza un derivado del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico, el procedimiento comprende, además, el paso previo de preparar el derivado del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico que es un éster tal como éster metílico, haciendo reaccionar el ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico con un agente esterificante. Además, en esta realización, después de la alquilación del compuesto así obtenido con 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina, el procedimiento comprende además una etapa adicional de hidrolizar el compuesto obtenido para dar ambrisentan. La hidrólisis puede llevarse a cabo utilizando una base adecuada, por ejemplo, un hidróxido de un metal tal como sodio o potasio, o un carbonato de un metal tal como sodio o potasio, en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o un éter (C₂-C₆).

Cuando la etapa de alquilación se lleva a cabo directamente a partir de los cocristales de la invención, después de reaccionar el cocristal con una base adecuada, por ejemplo con amida de litio, para formar la correspondiente sal del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico puede hacerse reaccionar con 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada a partir de las mencionadas anteriormente y un disolvente adecuado a partir de los mencionados anteriormente.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" usado aquí abarca cualquier sal formada a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas u orgánicas. No hay ninguna limitación con respecto a las sales, excepto que si se utilizan para fines terapéuticos, deben ser farmacéuticamente aceptables.

La preparación de sales farmacéuticamente aceptables de ambrisentan o darusentan puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse a partir de ambrisentan, que contiene un resto ácido, por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan haciendo reaccionar el ácido libre de ambrisentan o de darusentan con una cantidad estequiométrica de la base farmacéuticamente aceptable apropiada en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ellos. Ejemplos de disolventes orgánicos apropiados incluyen alcoholes (C₁-C₆) o acetato de etilo.

También es parte de la presente invención la provisión de una sola etapa de reacción del procedimiento para obtener ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico, así como la combinación de dos o más etapas secuenciales del procedimiento. Asimismo, es también parte de la presente invención la disposición de una sola etapa de reacción del procedimiento de preparación de ambrisentan o darusentan directamente a partir de los cocristales de la invención, así como la combinación de dos o más etapas secuenciales de este procedimiento, teniendo en cuenta que estas etapas de reacción comprenden la etapa en que se utiliza uno de los cocristales de la invención como material de partida.

Con respecto a las condiciones específicas para llevar a cabo el procedimiento de la invención, el experto sabrá cómo ajustar los parámetros de cada uno de los pasos indicados anteriormente a la vista de la descripción y los ejemplos de la presente invención.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y variaciones de la palabra no pretende excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Por otra parte, la palabra "comprende" abarca el caso de "consiste en". Objetos adicionales, ventajas y características de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica después del examen de la descripción o pueden aprenderse por la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitantes de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de realizaciones particulares y preferidas descritas aquí.

10 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación del cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico – L-valina (2:1) (Forma I) por molienda en húmedo en agua y sin sembrar

15 A un eppendorf de 2 mL que contiene ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico (35 mg, 0,13 mmol), L-valina (15 mg, 0,13 mmol) y tres bolas de 4 mm de acero inoxidable, se añadió una gota de agua. El reactor se agitó 45 minutos a una velocidad de 30 Hz (3 x 15 minutos). El producto se secó bajo vacío a temperatura ambiente. Una mezcla de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico – L-valina (2:1) (Forma I), ácido (R)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y L-valina se obtuvo como un polvo blanco. De acuerdo con XRPD, el compuesto del título está presente en la mezcla.

El mismo experimento se llevó a cabo con MeOH en lugar de agua con el mismo resultado.

Ejemplo 2: Resolución mediante la preparación del cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico – L-valina (2:1) (Forma I) por cristalización en agua/IPA (3:2) sin sembrar

En un tubo de ensayo, equipado con agitador magnético, que contiene ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico (41 mg, 0,15 mmol) y L-valina (9 mg, 0,08 mmol) se añadió una mezcla de agua/IPA (3:2) (0,5 mL). La suspensión resultante se calentó a reflujo hasta disolución completa y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Un precipitado blanco se formó y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido se filtró con un embudo sinterizado (porosidad 4), se lavó con agua/IPA (3:2) (0,15 mL) y se secó bajo vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico – L-valina (2:1) (Forma I) como un polvo blanco (18 mg, rendimiento 36%, 89% ee). Según RMN 1H (MeOD-d₄, 400 MHz) y XRPD se corresponde con el compuesto del título.

Ejemplo 3: Resolución mediante la preparación del cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico – L-valina (2:1) (Forma I) por cristalización en agua/IPA (3:2) con 0,5 eq. de L-valina con siembra

A un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético que contiene ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico (1,65 g, 6,06 mmol) y L-valina (0,35 g, 2,99 mmol, 0,5 eq.) se añadió una mezcla de agua/IPA (3:2) (16 mL). La suspensión resultante se calentó a 100 °C (temperatura del baño) hasta disolución completa y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se sembró con la Forma I, obtenida en el ejemplo 2, a 60-70 °C. Un precipitado blanco se formó y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se filtró con un embudo sinterizado (porosidad 3), se lavó con agua/IPA (3:2) (2 x 4 mL) y se secó bajo vacío a temperatura ambiente. ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico – L-valina (2:1) (Forma I) se obtuvo como un polvo blanco (0,79 g, 40% de rendimiento, 99% ee). Según RMN 1H (MeOD-d₄, 400 MHz) y XRPD se corresponde con el compuesto del título.

Ejemplo 4: Resolución mediante la preparación del cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico – L-valina (2:1) (Forma I) por cristalización en agua/IPA (3:2) con 0,26 eq. de L-valina con siembra

A un tubo de ensayo equipado con agitador magnético que contiene ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico (181 mg, 0,66 mmol) y L-valina (20 mg, 0,17 mmol, 0,26 eq.) Se añadió una mezcla de agua/IPA (3:2) (1,6 mL). La suspensión resultante se calentó a reflujo hasta disolución completa y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se sembró con la Forma I, obtenida en el ejemplo 2, a 60 °C. Un precipitado blanco se formó y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se filtró con un embudo sinterizado (porosidad 4), se lavó con agua/IPA (3:2) (2 x 0,5 mL) y se secó bajo vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico – L-valina (2:1) (Forma I) como un polvo blanco (74 mg, 34% de rendimiento, 96% ee). Según RMN 1H (MeOD-d₄, 400 MHz) y XRPD se corresponde con el compuesto del título.

Ejemplo 5: Preparación del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico por disociación del cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico – L-valina (2:1) (Forma I) en agua/TBME y extracción del compuesto obtenido en TBME

A un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético que contiene la Forma I (98% ee) (200 mg, 0,30 mmol) se añadió una mezcla de agua/TBME (1:1) (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la separación de fases, la fase acuosa se separa y se extrae con TBME (3 x 5 mL).

5 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 mL), se secaron (MgSO_4) y se destilaron al vacío para proporcionar ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico como un sólido blanco (157 mg, 95% de rendimiento, 99% ee).

Ejemplo 6: Preparación del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico por disociación del cocrystal de ácido
10 (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico – L-valina (2:1) (Forma I) en AcOEt

A un tubo de ensayo, equipado con agitador magnético que contiene la Forma I (97,5% ee) (180 mg, 0,27 mmol) se añadió AcOEt (3,6 mL). La suspensión resultante se agitó a 80 °C (temperatura del baño) durante 3 horas. El sólido se filtró con un embudo sinterizado (porosidad 4), se lavó con AcOEt caliente (1 mL) y se secó bajo vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo L-valina como un polvo blanco (31 mg, 97% de rendimiento). El filtrado se lavó con
15 agua (1,5 mL), se secó (MgSO_4) y se destiló al vacío para proporcionar ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico como un sólido blanco (rendimiento cuantitativo, 97% ee).

Ejemplo 7: Preparación del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico por disociación del cocrystal de ácido
20 (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico – L-valina (2:1) (Forma I) en IPA

A un tubo de ensayo, equipado con agitador magnético que contiene la Forma I (97% ee) (50 mg, 0,08 mmol) se añadió IPA (1 mL). La suspensión resultante se agitó a 80 °C (temperatura del baño) durante 3 horas. El sólido se filtró con un embudo sinterizado (porosidad 4), se lavó con IPA caliente (0,5 mL) y se secó bajo vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo L-valina como un polvo blanco (7,2 mg, 81% de rendimiento). El filtrado se destiló al vacío para
25 proporcionar ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico como un sólido blanco (40 mg, 98% de rendimiento, 97% ee).

Ejemplo 8: Preparación del cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico – ácido L-2-aminobutírico
30 (2:1) (Forma II) por molienda en húmedo en agua sin sembrar

A un eppendorf de 2 mL que contiene ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico (25 mg, 0,09 mmol), L-2-aminobutírico (10 mg, 0,10 mmol) y tres bolas de acero inoxidable de 4 mm, se añadió una gota de agua. El reactor se agitó 45 minutos a una velocidad de 30 Hz (3 x 15 minutos). El producto se secó bajo vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo una mezcla de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico– ácido L-2-aminobutírico (2:1)
35 (Forma II), ácido (R)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y ácido L-2-aminobutírico como un polvo blanco. De acuerdo con XRPD el compuesto del título está presente en la mezcla.

El mismo experimento se llevó a cabo con IPA, AcOEt o metil isobutil cetona con el mismo resultado.

40

Ejemplo 9: Resolución mediante la preparación del cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico – ácido L-2-aminobutírico (2:1) (Forma II) mediante cristalización en agua/IPA (3:2)

A un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético que contiene ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico (420 mg, 1,54 mmol) y ácido L-2-aminobutírico (80 mg, 0,78 mmol) se añadió una mezcla de agua/IPA (3:2) (4 mL). La suspensión resultante se calentó a 60 °C (temperatura del baño) hasta la disolución completa y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se sembró con la Forma II a 40 °C. Un precipitado blanco se formó y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se filtró con un embudo sinterizado (porosidad 3), se lavó con agua/IPA (3:2) (2 x 1 mL) y se secó bajo vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico– ácido L-2-aminobutírico (2:1) (Forma II)
50 como un polvo blanco (138 mg, 28% de rendimiento, 97% ee).

55

60

REIVINDICACIONES

1. Cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un aminoácido.
- 5 2. Cocrystal según la reivindicación 1, en que el aminoácido es un α -aminoácido.
3. Cocrystal según la reivindicación 1, en que el aminoácido se selecciona del grupo que consiste en L-valina y ácido L-2-aminobutírico.
- 10 4. Cocrystal según la reivindicación 3, que es ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico – L-valina en una relación molar 2:1.
5. Cocrystal según la reivindicación 4, que se caracteriza por tener un difractograma de rayos X de polvo que comprende picos característicos a aproximadamente 6,7, 12,4, 13,5, 16,2 y 18,9 grados 2 theta con una radiación
- 15 Cu-K α , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$.
6. Cocrystal según la reivindicación 5, que se caracteriza por comprender además picos característicos en el difractograma de rayos X de polvo a aproximadamente, 9,8, 16,0, 20,3, 25,6 y 32,5 grados 2 theta con una radiación
- 20 Cu-K α , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$.
7. Cocrystal según la reivindicación 3, que es ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico – ácido L-2-aminobutírico en una relación molar 2:1.
8. Cocrystal según la reivindicación 7, que se caracteriza por tener un difractograma de rayos X de polvo que
- 25 comprende picos característicos a aproximadamente 6,6, 6,7, 10,0, 13,3 y 16,3 grados 2 theta con una radiación Cu-K α , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$.
9. Cocrystal según la reivindicación 8, que se caracteriza por comprender además picos característicos en el difractograma de rayos X de polvo a aproximadamente 10,3, 18,7, 20,1, 24,9 y 25,6 grados 2 theta con una radiación
- 30 Cu-K α , $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$.
10. Procedimiento para preparar un cocrystal de ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un aminoácido como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende (a') mezclar ácido 2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y un aminoácido en una mezcla de alcohol (C₁-C₄)/agua a una temperatura de 40 °C a la
- 35 temperatura de reflujo del sistema de disolventes utilizado;
- (b') enfriar la mezcla y
- (c') aislar el compuesto así obtenido.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, que comprende además una etapa adicional de purificación del
- 40 cocrystal obtenido por recristalización o por suspensión en un disolvente orgánico, una mezcla de disolventes o una mezcla de agua/disolvente orgánico.
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10-11, que comprende además disociar los cocrystal obtenidos en cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11, o bien
- 45 mezclar el cocrystal con una mezcla de agua y un disolvente seleccionado entre un éter (C₂-C₆), y alquilo (C₂-C₆) alcanato (C₂-C₆); separar la fase acuosa de la fase orgánica; opcionalmente, llevar a cabo extracciones con el disolvente utilizado, y finalmente separar el ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico a partir de las fases orgánicas, o alternativamente,
- 50 por suspensión caliente con un disolvente orgánico seleccionado entre alquilo (C₂-C₆) alcanato (C₂-C₆), alcohol (C₂-C₆), y sus mezclas; filtración del aminoácido; opcionalmente lavado de la fase orgánica con agua, y finalmente separación del ácido (S)-2-hidroxi-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico de la fase orgánica.
- 55 13. Procedimiento para preparar ambrisentan, darusentan o alguna de sus sales, que comprende llevar a cabo el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 10-12.
14. Uso de un cocrystal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de ambrisentan, darusentan, o una sal de los mismos.
- 60

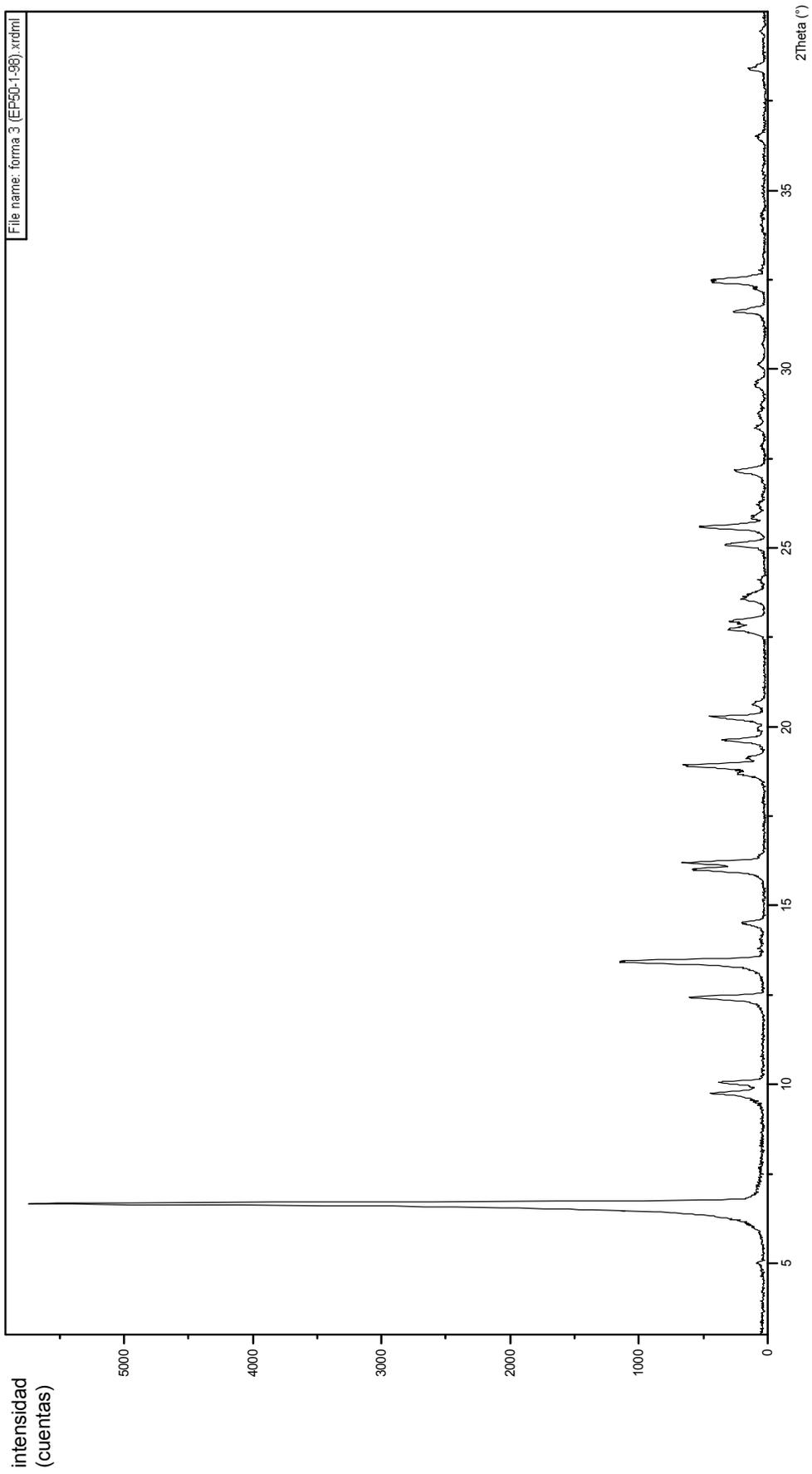


FIG.1

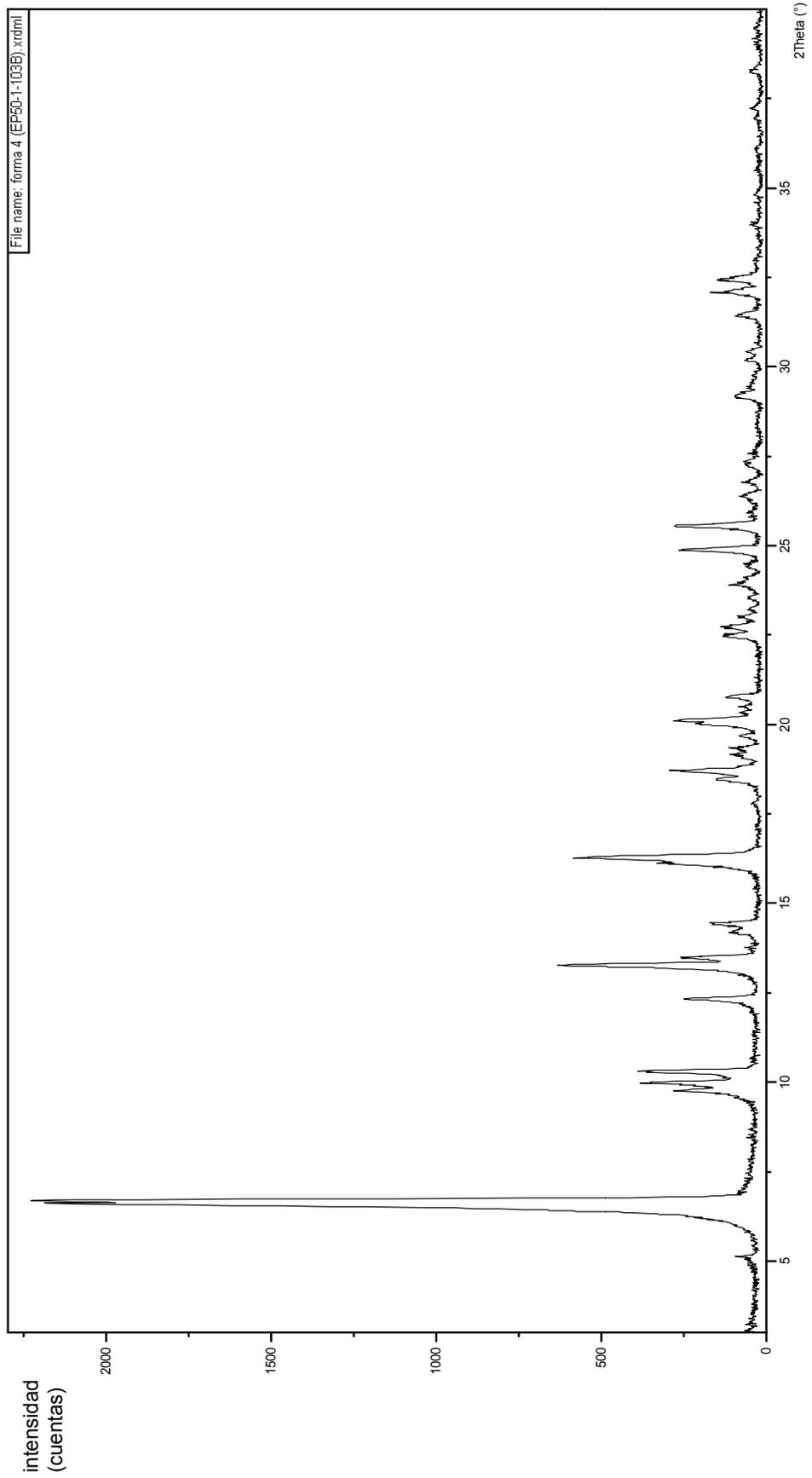


FIG. 2

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

- 5
- US5932730
- US6559338
- WO2012017441A1
- WO2011004402A2
10 - WO2010070658A2
- Organic Process Research & Development, 2001, vol. 5, pp.16-22