

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 033**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/52** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2010 PCT/IB2010/000431**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.09.2010 WO10103362**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2010 E 10727818 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2406235**

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

30 Prioridad:

**11.03.2009 IT MI20090361**

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

**11.05.2017**

73 Titular/es:

**SIFAVITOR S.R.L. (100.0%)  
Largo Donegani Guido 2  
20121 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**BIFFI, GIANCARLO;  
FELICIANI, LAZZARO y  
VISCARDI, ENRICO**

74 Agente/Representante:

**TORNER LASALLE, Elisabet**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 612 033 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

Sumario de la invención

5 La presente invención versa sobre un nuevo procedimiento para la preparación de bosentán, sal potásica de bosentán y bosentán monohidrato. En particular, la invención versa sobre un procedimiento que puede ser implementado industrialmente para la preparación de bosentán o bosentán monohidrato que permite que el compuesto sea obtenido con gran pureza, con unas etapas de reacción sencillas y con excelentes rendimientos.

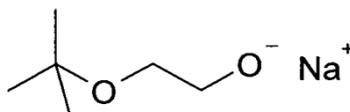
Técnica anterior

10 El término bosentán es el nombre internacional no patentado del compuesto 4-*terc*-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida, que es un receptor antagonista de la endotelina-1, usada para el tratamiento de pacientes aquejados de hipertensión pulmonar.

Se conocen algunas síntesis para la preparación de bosentán.

15 La patente EP 526708 describe la síntesis de bosentán mediante reacción del compuesto 4-*terc*-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida con 2-hidroxi etanolato sódico. Según documenta también la posterior patente EP 1254121, dicha síntesis lleva a la formación de abundantes subproductos de reacción, tales como el compuesto dímero, es decir, el producto de la reacción entre dos moléculas del derivado sulfonamídico y una molécula de etilenglicol. Separar tal subproducto es difícil y costoso.

20 Para remediar dicho inconveniente, la patente EP 1254121 propone una síntesis de bosentán que comprende hacer reaccionar el derivado bencenosulfonamídico anteriormente mencionado con el 2-hidroxi etanolato sódico que tiene el hidroxilo libre protegido por un grupo *terc*-butilo, es decir, con el compuesto de fórmula



A continuación, para obtener bosentán, el producto intermedio protegido que ha sido formado debe ser desprotegido; por ejemplo, mediante transformación del grupo *terc*-butilo de protección en un derivado formilo y la subsiguiente eliminación del grupo formilo con una base.

25 Es evidente que, aunque este procedimiento supera los inconvenientes de la patente EP 526708, es decir, evita la formación del dímero, implica al menos dos etapas adicionales de reacción. Desde un punto de vista industrial, dos etapas adicionales aumentan, obviamente, el coste del procedimiento, haciéndolo, por lo tanto, antieconómico.

Además, el solicitante ha establecido que, al contrario de lo que se describe en la patente EP 1254121, operando en las condiciones de reacción indicadas, el producto intermedio protegido no puede ser aislado por precipitación y el rendimiento final está por debajo de la cifra declarada en dicha patente.

30 Además, el solicitante ha observado que el aislamiento de la sal sódica de bosentán obtenida según el procedimiento de la patente EP 526708 también implica dificultades técnicas considerables.

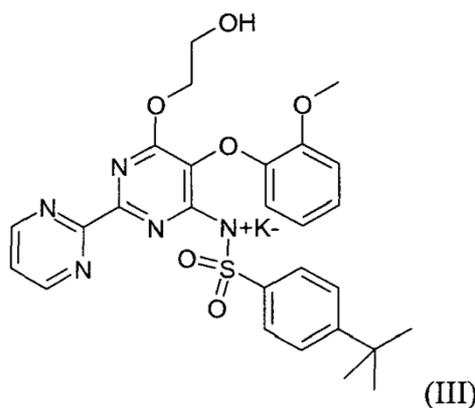
El documento WO2009/004374 describe un procedimiento para la preparación de bosentán que comprende añadir la 4-*terc*-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida a una mezcla de etilenglicol e iones de hidróxido, en particular hidróxidos de sodio, potasio o litio.

35 Divulgación de la invención

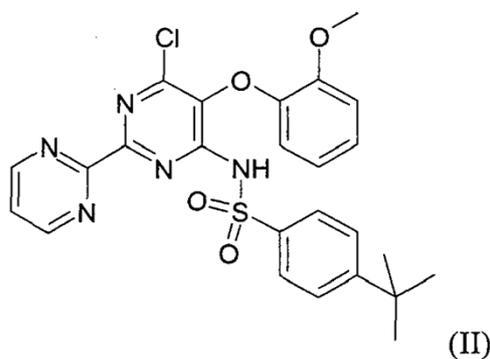
La presente invención remedia los inconvenientes de la técnica anterior por medio de un procedimiento simple y económico que implica solo algunas etapas de reacción y produce bosentán con un excelente rendimiento y alta pureza.

40 Se ha descubierto, de manera inesperada y por sorpresa, que es posible obtener bosentán, con excelentes rendimientos y sin la formación de subproductos no deseados, haciendo reaccionar 4-*terc*-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2'] bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida con etilenglicol, no protegido, en presencia de bases particulares. La preselección de las bases, según se aclarará más abajo, no es aleatoria, sino llevada a cabo para obtener bosentán con rendimientos excelentes y buena pureza, resultado que no puede ser obtenido con el uso de otras bases; por ejemplo, usando hidróxidos.

45 Así, según una de sus realizaciones, la invención versa sobre un procedimiento para la preparación de la sal potásica de bosentán de fórmula (III)



que comprende hacer reaccionar 4-*tert*-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida de fórmula (II)



5 con etilenglicol en presencia de una base escogida entre fosfato de potasio tribásico ( $K_3PO_4$ ), carbonato potásico ( $K_2CO_3$ ), hidruro de potasio (KH) y un alcoholato secundario o terciario de potasio, para dar sal potásica de bosentán de fórmula (III), caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en una atmósfera inerte y porque se usa etilenglicol en exceso como disolvente.

“Alcoholato secundario o terciario de potasio” significa, según la presente invención, una base Alq-OK, siendo Alq un alquilo que contiene de 3 a 5 átomos de carbono secundario o terciario. Alcoholatos adecuados son, por ejemplo, isopropilato de potasio, isobutilato de potasio, *tert*-butilato de potasio y *tert*-amilato de potasio.

10 La elección de las anteriores bases es crítica para la preparación de bosentán con buen rendimiento y hace posible un procesamiento fácil a escala industrial.

Según una realización particularmente preferente, la base usada es fosfato de potasio tribásico.

Otra base preferente de la invención es *tert*-butilato de potasio, pero dicha base es más costosa que otras bases indicadas y, además, es menos fácil de gestionar a escala industrial.

15 Según una realización preferente, la reacción se lleva a cabo en una atmósfera de nitrógeno, a una temperatura entre 80°C y 150°C, preferentemente entre 90°C y 130°C, ventajosamente entre 100°C y 120°C, por ejemplo en torno a 110°C, hasta la finalización de la reacción.

Las cantidades de etilenglicol y base no son críticas, con la condición de que estén en exceso con respecto al compuesto de partida (II).

20 Normalmente, la reacción se completa después de 12-36 horas; una persona experta en la técnica es capaz de determinar el avance de la misma mediante los procedimientos convencionales.

Una vez que la reacción se completa, la mezcla es diluida ventajosamente con agua y enfriada para producir la sal potásica de bosentán de fórmula (III).

25 Según una realización preferente, el compuesto de fórmula (III) es purificado por cristalización, por ejemplo por cristalización en etilenglicol, ventajosamente en una atmósfera inerte, en presencia de una base escogida entre fosfato de potasio tribásico ( $K_3PO_4$ ) y carbonato potásico ( $K_2CO_3$ ). El fosfato de potasio tribásico es una base preferente. En la sección experimental de la presente divulgación se documentan ejemplos de reacción y cristalización.

Para obtener el bosentán o su monohidrato, la sal de fórmula (III) puede ser tratada con un ácido, mineral u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, en un disolvente o en una mezcla de disolventes apropiados.

5 Según una realización preferente de la presente invención, la sal potásica de fórmula (III) es recuperada en una mezcla bifásica de agua y un disolvente inmiscible con el agua, tal como metil isobutil cetona, tolueno o acetato isopropílico, ventajosa pero no necesariamente en una atmósfera inerte; a continuación, se añade ácido clorhídrico, calentando hasta que el sistema bifásico esté transparente. Después de la separación de las fases, el bosentán monohidrato precipita por enfriamiento. En esta reacción, la mezcla de agua/metil isobutil cetona es la mezcla preferente.

10 Si se desea o es necesario, el compuesto obtenido puede ser purificado por cristalización. A título de ejemplo, el bosentán monohidrato puede prepararse por cristalización a partir de etanol y agua, según se documenta en la sección experimental de la presente divulgación. El compuesto de partida de fórmula (II) es conocido y puede ser preparado según los procedimientos conocidos descritos en la técnica. En la siguiente sección experimental se proporciona un ejemplo de dicha preparación con fines puramente ilustrativos.

15 Además, para ilustrar mejor la invención, naturalmente de manera no limitante, la sección experimental incluye, además, ejemplos comparativos que demuestran la efectividad mejorada de las bases usadas según la invención con respecto a las bases descritas en la técnica anterior.

#### Sección experimental

##### Ejemplo 1

##### Preparación del compuesto de fórmula (II)

20 4-*terc*-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida

Se añaden 44 g (0,21 moles) de 4-*terc*-butil-bencenosulfonamida, 72 g (0,21 moles) de 4,6-dicloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidina y 0,7 g de bromuro de tetrabutilamonio a una suspensión de 35 g (0,25 moles) de carbonato potásico en 720 ml de metil isobutil cetona (MIBK), mantenida en una atmósfera inerte (nitrógeno). Una vez que la adición se completa, la suspensión es calentada a reflujo, actuando para eliminar azeotrópicamente el agua que se forma durante la reacción. La reacción es mantenida a reflujo durante 5 horas. Una vez que la reacción se completa, la suspensión es enfriada hasta 50°C y diluida con 0,2 litros de agua. A continuación, se añade ácido clorhídrico al 35% hasta obtener un pH entre 2,0 y 3,0. La suspensión es enfriada hasta 5°C / 10°C y se deja el producto para que cristalice durante 10 horas. Se filtra la suspensión y se obtienen 120 g en forma húmeda del compuesto base iguales a 100 g en forma seca (0,19 moles) (rendimiento 92%; pureza 99,6% HPLC).

30 Ejemplo 2

##### Preparación del compuesto de fórmula (III) con fosfato de potasio tribásico

##### Sal potásica de 4-*terc*-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida

35 Se añade el sólido del Ejemplo 1 a una solución de 161 g (0,76 moles) de fosfato de potasio tribásico en 1,5 litros de etilenglicol, mantenidos en una atmósfera inerte (nitrógeno). Una vez que se completa la adición, se calienta la suspensión hasta 110°C y se la mantiene durante 24 horas. Durante la reacción se obtiene una disolución completa. Una vez que se completa la reacción, la solución es enfriada hasta 90°C y diluida con 1,5 litros de agua. La solución es enfriada hasta 15°C y se deja el producto para que cristalice durante 5 horas. Se filtra la suspensión y se obtienen 120 g del compuesto base en forma húmeda, iguales a 100 g en forma seca (0,17 moles) (rendimiento 89%; pureza 98,8% HPLC).

40 Ejemplo 3

##### Purificación del compuesto de fórmula (III)

##### Sal potásica de 4-*terc*-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida

45 Se pone el sólido del Ejemplo 2 en 1,0 litros de etilenglicol en una atmósfera inerte (nitrógeno). Se añaden 36 g (0,17 moles) de fosfato de potasio tribásico. Se calienta la suspensión hasta que esté totalmente disuelta. A continuación, se enfría hasta 90°C y se diluye con 1,0 litros de agua. La solución es enfriada hasta 15°C y se deja el producto para que cristalice durante 5 horas. La suspensión es filtrada y se obtienen 105 g del compuesto base purificado en forma húmeda, iguales a 95 g en forma seca (0,16 moles) (rendimiento 95%; pureza 99,6% HPLC).

## Ejemplo 4

Preparación del compuesto de fórmula (I) (bosentán monohidrato)

4-*terc*-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2]bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida monohidrato

- 5 Se pone el sólido del Ejemplo 3 en una mezcla constituida por 0,57 litros de metil isobutil cetona y 0,2 litros de agua en una atmósfera inerte (nitrógeno). Se añaden 17 g (0,16 moles) de ácido clorhídrico al 35% a la suspensión obtenida. La suspensión es calentada hasta 75°C para que las 2 fases estén perfectamente transparentes. Se decanta la fase acuosa. Se enfría la solución hasta 15°C y se deja el producto para que cristalice durante 12 horas. Se filtra la suspensión. El sólido húmedo obtenido es puesto en 0,4 litros de etanol absoluto en una atmósfera inerte (nitrógeno). La suspensión es calentada a reflujo para obtener la completa disolución. Se diluye con 0,4 litros de agua, manteniéndola siempre a reflujo. La solución es enfriada hasta 15°C y se deja el producto para que cristalice durante 2 horas. La suspensión es filtrada y el bosentán monohidrato así obtenido es secado a 60°C al vacío (pureza 99,9% HPLC).

## Ejemplo 5

Preparación del compuesto de fórmula (III) con carbonato potásico

- 15 Sal potásica de 4-*terc*-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2]bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida

- 20 Se añaden 20 g (38 mmoles) de 4-*terc*-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2]bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida a una solución de 26 g (188 mmoles) de carbonato potásico en 300 ml de etilenglicol, mantenida en una atmósfera inerte (nitrógeno). Una vez que se completa la adición, la suspensión es calentada hasta 110°C y mantenida durante 24 horas. Durante la reacción se obtiene una disolución completa. Una vez que la reacción se completa, la solución es enfriada hasta 90°C y diluida con 300 ml de agua. La solución es enfriada hasta 15°C y se deja el producto para que cristalice durante 5 horas. La suspensión es filtrada. Se obtienen 20 g en forma húmeda, iguales a 17 g en forma seca (29 mmoles); rendimiento: aproximadamente 76%.

## Ejemplo 6

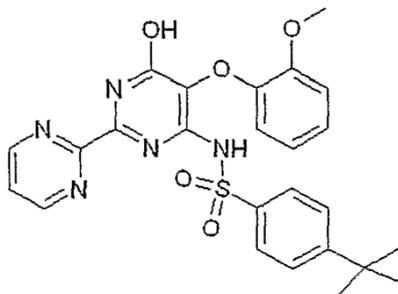
Preparación del compuesto de fórmula (III) con *terc*-butilato de potasio

- 25 Sal potásica de 4-*terc*-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2]bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida

- 30 Se añaden 20 g (38 mmoles) de 4-*terc*-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2]bipirimidinil-4-1]-bencenosulfonamida a una solución de 20 g (178 mmoles) de *terc*-butilato de potasio en 300 ml de etilenglicol, mantenidos en una atmósfera inerte (nitrógeno). Una vez que se completa la adición, la suspensión es calentada hasta 110°C y mantenida durante 24 horas. Durante la reacción se obtiene una disolución completa. Una vez que se completa la reacción, la solución es enfriada hasta 90°C y diluida con 300 ml de agua. La solución es enfriada hasta 15°C y se deja el producto para que cristalice durante 5 horas. La suspensión es filtrada. Se obtienen 24 g en forma húmeda, iguales a 19 g en forma seca (32 mmoles); rendimiento 85%.

Las reacciones de los Ejemplos 2, 5 y 6 dieron como resultado un producto en bruto de pureza comparable; en particular, la impureza del "derivado OH" (fórmula dada a continuación) fue siempre < 1,0%.

- 35 Impureza del derivado OH



## Ejemplos comparativos

En los siguientes ejemplos comparativos se reproduce el procedimiento de la invención usando hidróxidos como base.

Ejemplo comparativo A

Preparación del compuesto de fórmula (III) con hidróxido potásico al 95%

- 5 Se añaden 20 g (38 mmoles) de 4-*terc*-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida a una solución de 11g (186 mmoles) de hidróxido potásico al 95% en 300 ml de etilenglicol, mantenidos en una atmósfera inerte (nitrógeno). Una vez que se completa la adición, la suspensión es calentada hasta 110°C y mantenida durante 24 horas.

Se toma una muestra para TLC: la impureza del derivado OH es evaluada en aproximadamente un 10%. Se consideró no oportuno proseguir con el procesamiento del producto de reacción.

Ejemplo comparativo B

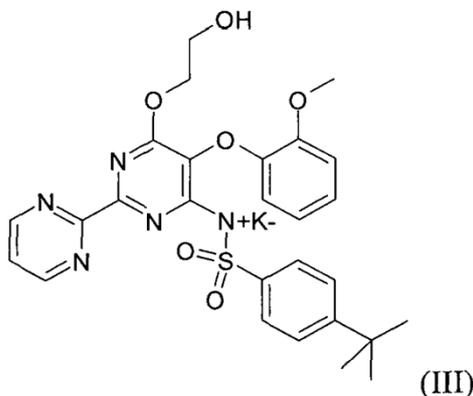
- 10 Preparación del compuesto de fórmula (III) con hidróxido potásico al 99%

Se añaden 20 g (38 mmoles) de 4-*terc*-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida a una solución de 7,6 g (190 mmoles) de hidróxido potásico al 99% en 300 ml de etilenglicol, mantenidos en una atmósfera inerte (nitrógeno). Una vez que se completa la adición, la suspensión es calentada hasta 110°C y mantenida durante 24 horas.

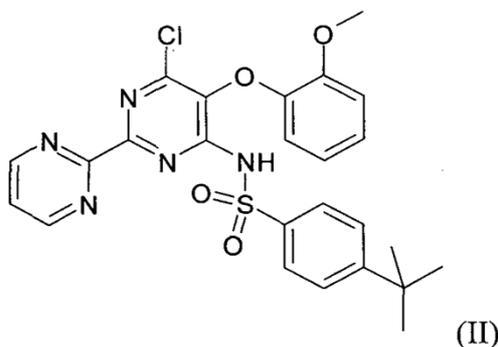
- 15 Se toma una muestra para TLC: la impureza del derivado OH es evaluada en aproximadamente un 10%. Se consideró no oportuno proseguir con el procesamiento del producto de reacción.

## REIVINDICACIONES

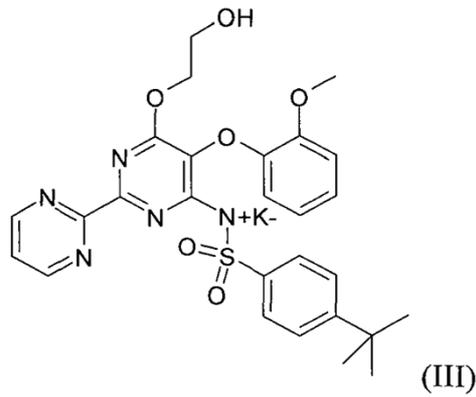
1. Procedimiento para la preparación de sal potásica de bosentán de fórmula (III)



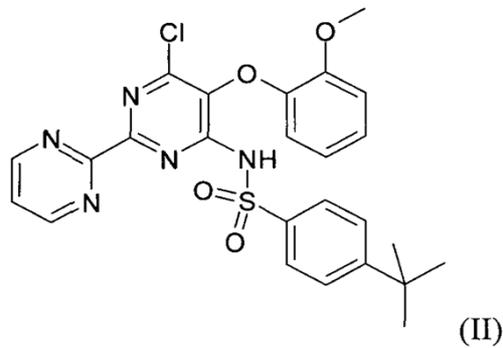
que comprende hacer reaccionar [4-*tert*-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida de fórmula (II)



- 5 con etilenglicol, en presencia de una base seleccionada entre fosfato de potasio tribásico ( $K_3PO_4$ ), carbonato potásico ( $K_2CO_3$ ), hidruro de potasio (KH) y un alcoholato secundario o terciario de potasio, para dar sal potásica de bosentán de fórmula (III), caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en una atmósfera inerte y porque se usa etilenglicol en exceso con respecto al compuesto de partida (II).
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 90°C y 130°C.
3. Procedimiento según la reivindicación 2 caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 110°C.
- 15 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque el compuesto de fórmula (III) es purificado mediante cristalización en etilenglicol en presencia de una base seleccionada entre fosfato de potasio tribásico ( $K_3PO_4$ ) y carbonato potásico ( $K_2CO_3$ ).
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que dicha base es fosfato de potasio tribásico ( $K_3PO_4$ ).
6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque dicha base es *tert*-butilato de potasio.
7. Un procedimiento para la preparación de bosentán o su monohidrato caracterizado porque comprende:
- 20 – preparar sal potásica de bosentán de fórmula (III)



haciendo reaccionar [4-terc-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2]bipirimidinil-4-il]-bencenosulfonamida de fórmula (II)



5 con etilenglicol, en presencia de una base seleccionada entre fosfato de potasio tribásico ( $K_3PO_4$ ), carbonato potásico ( $K_2CO_3$ ), hidruro de potasio (KH) y un alcoholato secundario o terciario de potasio, en una atmósfera inerte y usando etilenglicol en exceso con respecto al compuesto de partida (II); y

10 – convertir la sal potásica de bosentán de fórmula (III) en bosentán o en bosentán monohidrato mediante reacción con ácido clorhídrico en un disolvente que es una mezcla de agua y un disolvente inmiscible con agua que se selecciona entre metil isobutil cetona, tolueno y acetato isopropílico, donde el bosentán monohidrato se obtiene mediante la subsiguiente cristalización en etanol y agua.