

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 864**

51 Int. Cl.:

C07D 239/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2014 PCT/IB2014/060160**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14155304**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2014 E 14717209 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2978746**

54 Título: **Preparación de intermedios de pirimidina útiles para la fabricación de macitentan**

30 Prioridad:

27.03.2013 EP 13161422

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

09.10.2017

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**ABELE, STEFAN;
FUNEL, JACQUES-ALEXIS y
SCHINDELHOLZ, IVAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

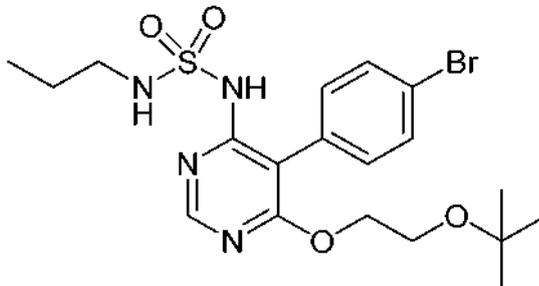
ES 2 636 864 T3

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

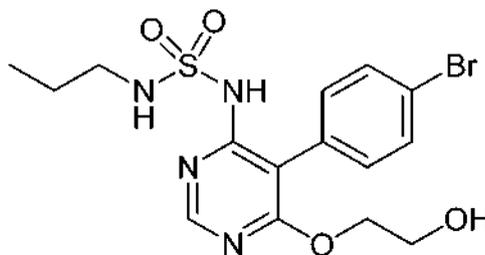
Preparación de intermedios de pirimidina útiles para la fabricación de macitentan

La presente invención se refiere a un nuevo intermedio sintético, concretamente el compuesto de fórmula I-2



I-2

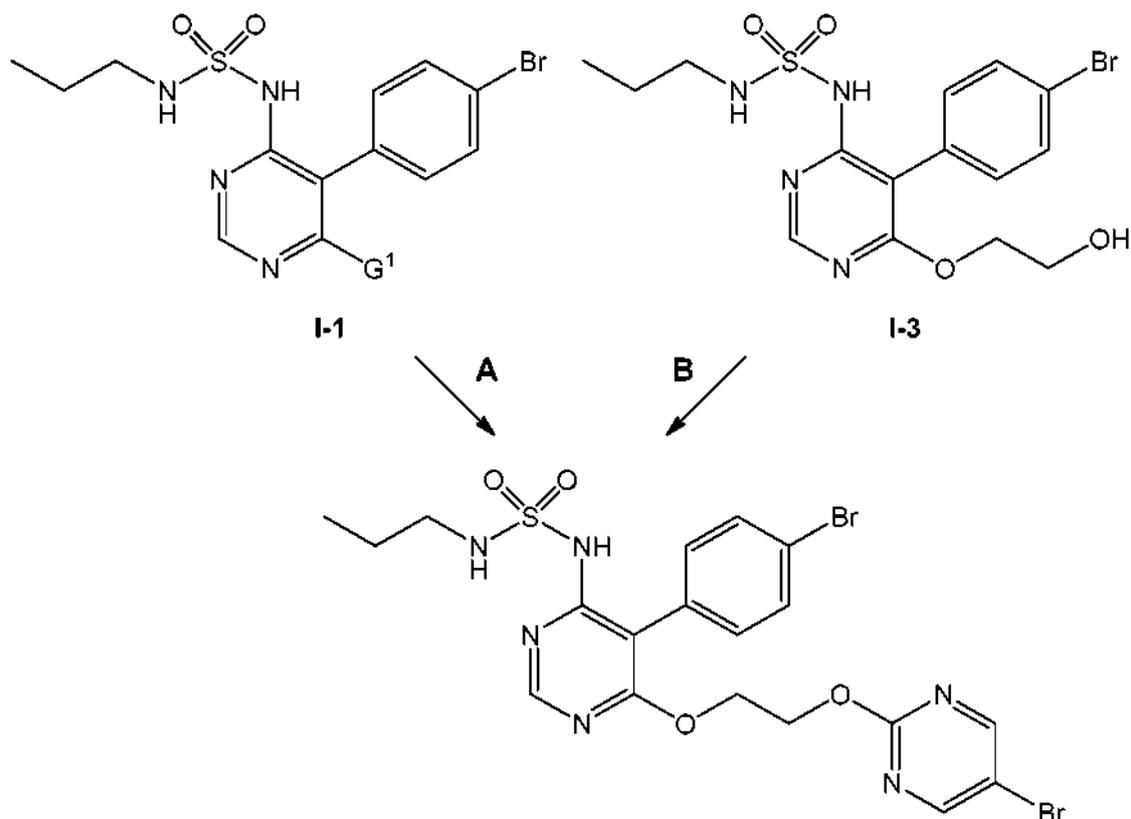
- 5 o una sal del mismo. Dicho compuesto de fórmula I-2, o su sal, pueden usarse para preparar el compuesto de fórmula I-3



I-3

- 10 que es un intermedio sintético importante usado en la preparación de macitentan. Además, la invención se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I-2, a un procedimiento para la fabricación del compuesto de fórmula I-3 partiendo del compuesto de fórmula I-2 y al uso del compuesto de fórmula I-2 en un procedimiento para la fabricación del compuesto de fórmula I-3.

- 15 Macitentan (nombres químicos: Diamida *N*-[5-(4-bromofenil)-6-[2-[(5-bromo-2-pirimidinil)oxi]etoxi]-4-pirimidinil]-*N*-propilsulfamida o *N*-[5-(4-bromofenil)-6-{2-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]etoxi}pirimidin-4-il]-*N*-propilsulfúrica) es un antagonista del receptor de endotelina que ha sido aprobado especialmente por la Food and Drug Administration de Estados Unidos y la Comisión Europea para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. La última etapa de sus dos rutas de preparación potenciales descritas en el documento WO 02/053557, denominadas "Posibilidad A" y "Posibilidad B", puede resumirse como se muestra en el Esquema A1 a continuación.



En el Esquema A1, G¹ representa un residuo reactivo, y preferentemente un átomo de cloro.

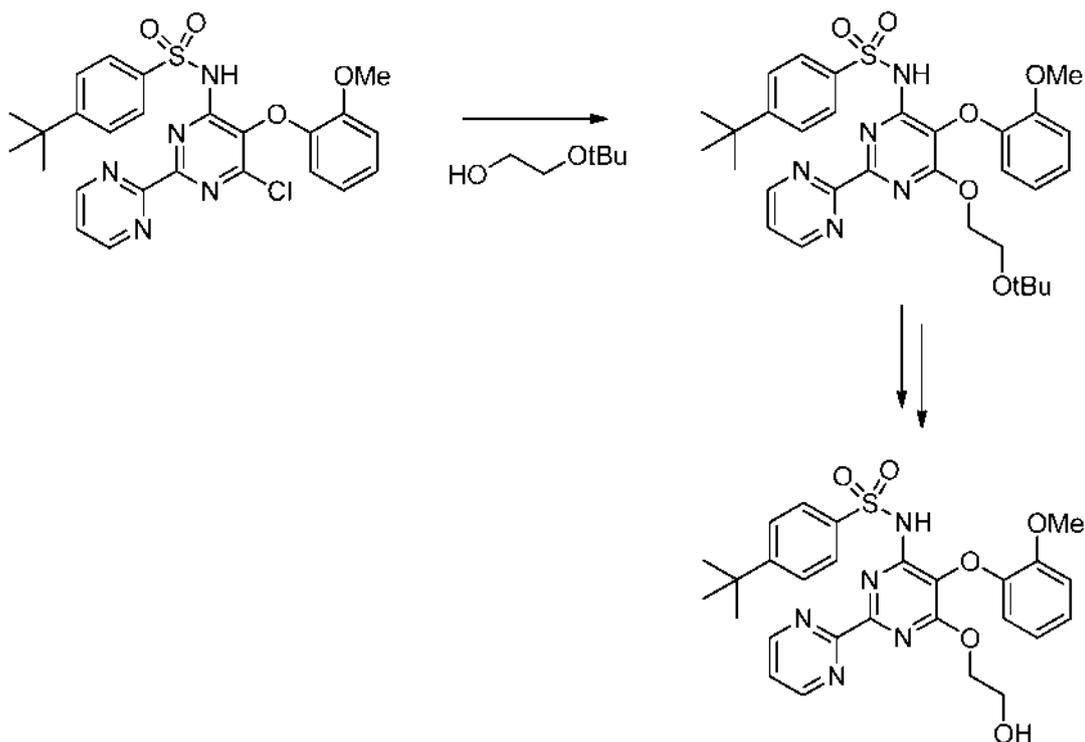
5 La preparación de macitentan de acuerdo con la "Posibilidad B" del documento WO 02/053557 se ha descrito además en Bolli y col., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861. Por consiguiente:

- Se añadió KOtBu a una solución de etilenglicol en dimetoxietano y el compuesto de fórmula I-1 en la que G¹ es Cl (véase el Esquema A1 anterior) se añadió a la misma; después del calentamiento a 100 °C durante 70 h, el tratamiento que implica la extracción y purificación por cromatografía en columna, el compuesto de fórmula I-3 se obtuvo con un rendimiento del 86 %; y
- 10 • el compuesto de fórmula I-3 se añadió a una suspensión de NaH en THF, la mezcla se agitó y se diluyó con DMF antes de añadirse 5-bromo-2-cloropirimidina; después del calentamiento a 60 °C y el tratamiento que implica las etapas de extracción y cristalización, se obtuvo macitentan con un rendimiento del 88 %.

15 Como una alternativa a la primera etapa del procedimiento descrito por Bolli y col., el compuesto de fórmula I-1, en la que G¹ es Cl, puede mezclarse con un exceso de etilenglicol (aproximadamente 30-50 equivalentes), puede añadirse un exceso de tBuOK (3-4 equivalentes) y la mezcla resultante puede calentarse a 100 °C. Después de la adición de agua y MeOH y el ajuste del pH con HCl, el compuesto de fórmula I-3 puede entonces retirarse por filtración y obtenerse, después del secado al vacío, con un rendimiento de aproximadamente el 85 %.

20 Sin embargo, los procedimientos para la fabricación de macitentan descritos anteriormente no son adecuados para la fabricación de macitentan en una pureza suficiente a menos que se lleven a cabo numerosas etapas de purificación para eliminar las impurezas del compuesto de fórmula I-3 antes de realizar la etapa correspondiente a la "Posibilidad B" del documento WO 02/053557. En este sentido, debe mencionarse que el etilenglicol es realmente tóxico y bastante difícil de eliminar por destilación debido a un punto de ebullición elevado.

25 Por otra parte, se han usado 2-(*terc*-butoxi)etanol en un procedimiento de fabricación para obtener el bosentan desvelado en el documento US 6136971 y en Harrington y col., Org. Process Res. Dev. (2002), 6, 120-124. Las últimas etapas de dicho procedimiento de fabricación pueden resumirse como se muestra en el Esquema A2 a continuación.

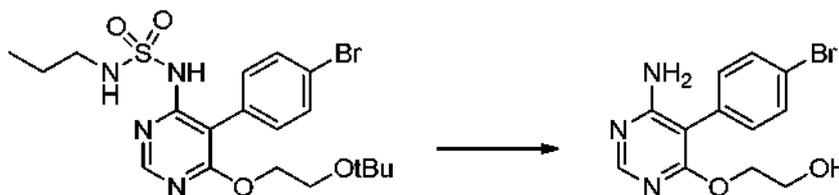


Esquema A2

De acuerdo con el procedimiento del documento US 6136971 y Harrington y col., se usa ácido fórmico para retirar el grupo de *tert*-butilo en las últimas etapas que conducen a bosentán con aislamiento de un intermedio adicional, es decir, el intermedio O-formilado.

5

Sin embargo, el procedimiento de Harrington y col., Org. Process Res. Dev. (2002), 6, 120-124 no puede trabajar con el compuesto de fórmula 1-2 debido a la presencia del grupo sulfamida más frágil en lugar del grupo sulfonamida en el precursor de bosentán. En realidad, se produce una reacción secundaria no deseada en la que dicho grupo sulfamida se escinde para dejar el grupo amino en el núcleo de pirimidina (véase el Esquema 1 a continuación).



I-2

10

Esquema 1

Se realizaron muchos intentos adicionales para eliminar selectivamente el grupo *tert*-butilo, usando ácidos minerales acuosos (tal como HCl o H₂SO₄) o ácidos de Lewis (tal como AlCl₃, BF₃·OEt₂, FeCl₃, BCl₃, Et₂AlCl, EtAlCl₂, TMSI, TMSCl, Tf₂O o TBSOTf); sin embargo, ninguno proporcionó ninguna reacción (con cierta degradación) o una conversión de baja a moderada. Sorprendentemente, sin embargo, se encontró que TiCl₄, también se puede usar un ácido de Lewis para escindir grupos de éter *tert*-butilo (Schlessinger y Nugent, J. Am. Chem. Soc. (1982), 104, 1116-1118), permitió una eliminación completa del grupo *tert*-butilo del compuesto de fórmula I-2 sin dañar el grupo sulfamida.

15

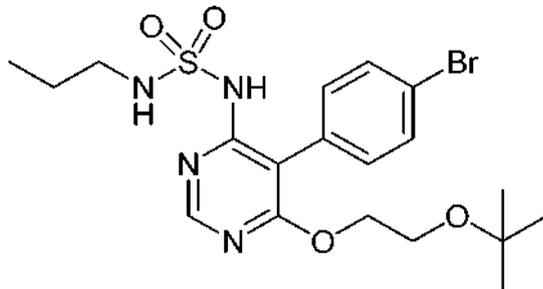
Se ha descubierto ahora que es posible una nueva ruta de fabricación en la que el compuesto de fórmula I-1, en la que G¹ es Cl, se hace reaccionar con 2-(*tert*-butoxi)etanol para producir un nuevo compuesto intermedio sintético, concretamente el compuesto de fórmula I-2, y dicho compuesto de fórmula I-2 se desprotege selectivamente para producir el compuesto de fórmula I-3. Esta nueva ruta de fabricación proporciona el compuesto de fórmula I-3 con una alta pureza sin extensas etapas de purificación (siendo suficiente una sencilla filtración). Como resultado, dicha nueva ruta de fabricación también permite obtener macitentan del compuesto de fórmula I-3 con una alta pureza sin

20

requerir extensas etapas de purificación.

A continuación se presentan diversas realizaciones de la invención:

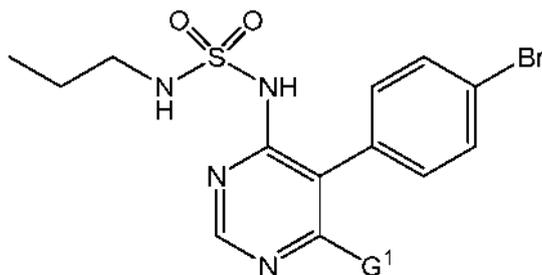
1) La invención se refiere en primer lugar al compuesto de fórmula I-2



I-2

5 o una sal del mismo.

2) La invención también se refiere a un procedimiento para la fabricación del compuesto de fórmula I-2 como se define en la realización 1), comprendiendo dicho procedimiento la reacción del compuesto de fórmula I-1



I-1

10 en la que G¹ representa halógeno, o una sal de dicho compuesto, con 2-(*tert*-butoxi)etanol en presencia de una base a una temperatura de 25 a 140 °C.

3) Preferentemente, el compuesto de fórmula I-1 usado en el procedimiento de acuerdo con la realización 2) será de tal forma que G¹ representa cloro.

4) También preferentemente, la base usada en el procedimiento de acuerdo con la realización 2) o 3) se seleccionará del grupo que consiste en NaOH, KOH y *tert*-butilato potásico.

15 5) Además, preferentemente, en el procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2) a 4), la reacción del compuesto de fórmula I-1 con 2-(*tert*-butoxi)etanol se realizará a una temperatura de 40 a 140 °C, y en particular, a una temperatura de 50 a 95 °C.

20 6) Más preferentemente, en el procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2) a 4), la reacción del compuesto de fórmula I-1 con 2-(*tert*-butoxi)etanol se realizará a una temperatura de 70 a 95 °C, y en particular, a una temperatura de aproximadamente 85 °C.

7) En particular, el procedimiento de acuerdo con la realización 2) comprenderá la reacción del compuesto de fórmula I-1 en la que G¹ representa cloro, o una sal del mismo, con 2-(*tert*-butoxi)etanol en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste en NaOH y *tert*-butilato potásico a una temperatura de 70 a 95 °C (y en particular, a una temperatura de aproximadamente 85 °C).

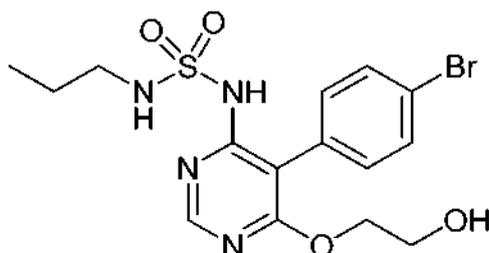
25 8) Preferentemente, en el procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2) a 7), la reacción del compuesto de fórmula I-1 con 2-(*tert*-butoxi)etanol se realizará en un disolvente aprótico o mezcla de disolventes.

30 9) Más preferentemente, en el procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2) a 7), la reacción del compuesto de fórmula I-1 con 2-(*tert*-butoxi)etanol se realizará en un disolvente aprótico o mezcla de disolventes que comprende diclorometano, tolueno, o una mezcla de diclorometano y tolueno (y se realizará especialmente en diclorometano, tolueno o una mezcla de diclorometano y tolueno).

10) Incluso más preferentemente, en el procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2) a 7), la reacción del compuesto de fórmula I-1 con 2-(*tert*-butoxi)etanol se realizará en un disolvente aprótico o mezcla de disolventes que comprende tolueno (y se realizará especialmente en tolueno).

5 11) En particular, el procedimiento de acuerdo con la realización 2) comprenderá la reacción del compuesto de fórmula I-1, en la que G¹ representa cloro, o una sal del mismo, con 2-(*tert*-butoxi)etanol en tolueno en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste en NaOH y *tert*-butilato potásico a una temperatura de 70 a 95 °C (y en particular, a una temperatura de aproximadamente 85 °C).

12) La invención también se refiere a un procedimiento para la fabricación del compuesto de fórmula I-3



I-3

10 o una sal del mismo, comprendiendo dicho procedimiento la reacción del compuesto de fórmula I-2 como se define en la realización 1), o una sal de dicho compuesto, con TiCl₄ en un disolvente aprótico o mezcla de disolventes apróticos.

13) Preferentemente, el disolvente aprótico o mezcla de disolventes apróticos usados en el procedimiento de acuerdo con la realización 12) comprenderá tolueno, diclorometano o una mezcla de tolueno y diclorometano.

15 14) Más preferentemente, la reacción del compuesto de fórmula I-2 con TiCl₄ en el procedimiento de acuerdo con la realización 12) se realizará en tolueno, diclorometano o una mezcla de tolueno y diclorometano.

15) De acuerdo con una variante de la realización 14), la reacción del compuesto de fórmula I-2 con TiCl₄ en el procedimiento de acuerdo con la realización 12) se realizará en tolueno.

20 16) De acuerdo con otra variante de realización 14), la reacción del compuesto de fórmula I-2 con TiCl₄ en el procedimiento de acuerdo con la realización 12) se realizará en diclorometano.

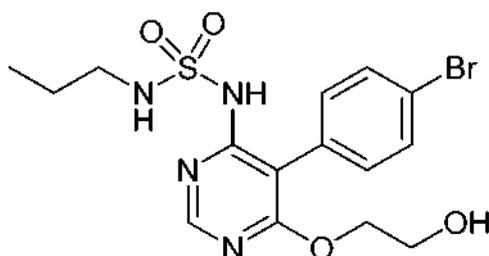
17) De acuerdo con otra variante más de realización 14), la reacción del compuesto de fórmula I-2 con TiCl₄ en el procedimiento de acuerdo con la realización 12) se realizará en una mezcla de tolueno y diclorometano.

18) Preferentemente, la reacción del compuesto de fórmula I-2 con TiCl₄ en el procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12) a 17) se realizará a una temperatura de 0 a 140 °C.

25 19) Más preferentemente, la reacción del compuesto de fórmula I-2 con TiCl₄ en el procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12) a 17) se realizará a una temperatura de 10 a 100 °C.

20) De una manera particularmente preferida, la reacción del compuesto de fórmula I-2 con TiCl₄ en el procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12) a 17) se realizará a una temperatura de 20 a 70 °C.

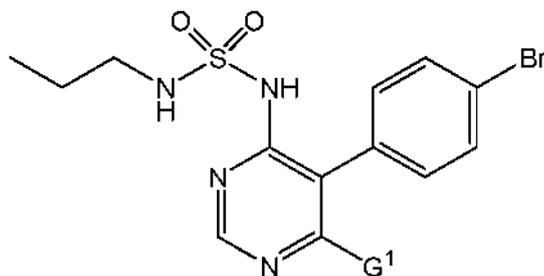
30 21) Además, la invención se refiere a un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula I-3



I-3

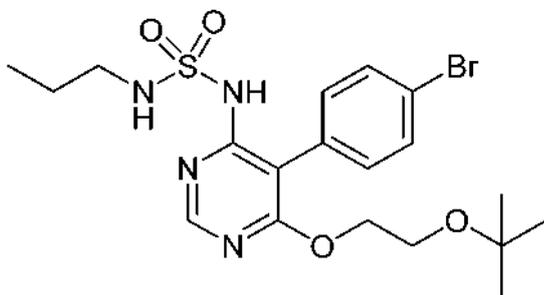
o una sal del mismo, comprendiendo dicho procedimiento:

a) la reacción del compuesto de fórmula I-1



I-1

en la que G¹ representa halógeno, o una sal de dicho compuesto, con 2-(*terc*-butoxi)etanol en presencia de una base a una temperatura de 25 a 140 °C para obtener el compuesto de fórmula I-2



I-2

5

y

b) la reacción del compuesto o sal obtenida en la etapa a) con TiCl₄ en un disolvente aprótico o mezcla de disolventes.

10

22) Preferentemente, el compuesto de fórmula I-1 usado en la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la realización 21) será de tal forma que G¹ representa cloro.

23) También preferentemente, la base usada en la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la realización 21) o 22) se seleccionará del grupo que consiste en NaOH, KOH y *terc*-butilato potásico.

24) Además, preferentemente, en la etapa a) del procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21) a 23), la reacción del

15

compuesto de fórmula I-1 con 2-(*terc*-butoxi)etanol se realizará a una temperatura de 40 a 100 °C, y en particular, a una temperatura de 50 a 95 °C.

25) Más preferentemente, en la etapa a) del procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21) a 23), la reacción del compuesto de fórmula I-1 con 2-(*terc*-butoxi)etanol se realizará a una temperatura de 70 a 95 °C, y en particular, a una temperatura de aproximadamente 85 °C.

20

26) En particular, la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la realización 21) comprenderá la reacción del compuesto de fórmula I-1 en la que G¹ representa cloro, o una sal del mismo, con 2-(*terc*-butoxi)etanol en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste en NaOH y *terc*-butilato potásico a una temperatura de 70 a 95 °C (y en particular, a una temperatura de aproximadamente 85 °C).

25

27) Preferentemente, en la etapa a) del procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21) a 26), la reacción del compuesto de fórmula I-1 con 2-(*terc*-butoxi)etanol se realizará en un disolvente aprótico o mezcla de disolventes.

28) Más preferentemente, en la etapa a) del procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21) a 26), la reacción del compuesto de fórmula I-1 con 2-(*terc*-butoxi)etanol se realizará en un disolvente aprótico o mezcla de disolventes que comprende tolueno (y se realizará especialmente en tolueno).

30

29) En particular, la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la realización 21) comprenderá la reacción del compuesto de fórmula I-1, en la que G¹ representa cloro, o una sal del mismo, con 2-(*terc*-butoxi)etanol en

tolueno en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste en NaOH y *terc*-butilato potásico a una temperatura de 70 a 95 °C (y en particular, a una temperatura de aproximadamente 85 °C).

30) Preferentemente, el disolvente aprótico o mezcla de disolventes apróticos usada en la etapa b) del procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21) a 29) comprenderá tolueno o diclorometano.

5 31) Más preferentemente, la reacción del compuesto de fórmula 1-2 con TiCl_4 en la etapa b) del procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21) a 29) se realizará en tolueno, diclorometano o una mezcla de los mismos.

32) De acuerdo con una variante de la realización 31), la reacción del compuesto de fórmula 1-2 con TiCl_4 en la etapa b) del procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21) a 29) se realizará en tolueno.

10 33) De acuerdo con otra variante de realización 31), la reacción del compuesto de fórmula 1-2 con TiCl_4 en la etapa b) del procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21) a 29) se realizará en diclorometano.

15 34) De acuerdo con otra variante más de realización 31), la reacción del compuesto de fórmula 1-2 con TiCl_4 en la etapa b) del procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21) a 29) se realizará en una mezcla de tolueno y diclorometano.

35) Preferentemente, la reacción del compuesto de fórmula 1-2 con TiCl_4 en la etapa b) del procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21) a 34) se realizará a una temperatura de 0 a 140 °C.

36) Más preferentemente, la reacción del compuesto de fórmula 1-2 con TiCl_4 en la etapa b) del procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21) a 34) se realizará a una temperatura de 10 a 100 °C.

20 37) De una manera particularmente preferida, la reacción del compuesto de fórmula 1-2 con TiCl_4 en la etapa b) del procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21) a 34) se realizará a una temperatura de 20 a 70 °C.

38) Preferentemente, las reacciones de las etapas a) y b) del procedimiento de acuerdo con la realización 21) se realizarán ambas en tolueno.

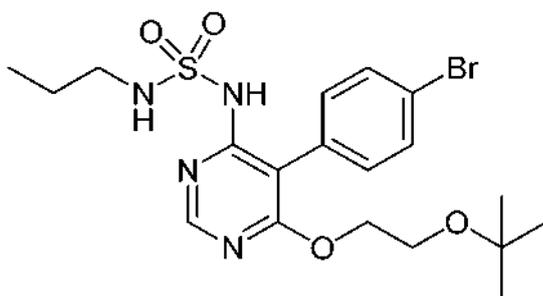
25 39) En particular, el procedimiento de acuerdo con la realización 21) comprenderá las siguientes etapas:

a) la reacción del compuesto de fórmula I-1



I-1

30 en la que G^1 representa halógeno, o una sal de dicho compuesto, con 2-(*terc*-butoxi)etanol en presencia de una base, en un disolvente aprótico o mezcla de disolventes que comprende diclorometano, tolueno, o una mezcla de diclorometano y tolueno, a una temperatura de 25 a 100 °C para obtener el compuesto de fórmula I-2



I-2

y

5 b) la reacción del compuesto de fórmula I-2 obtenido en la etapa a), o una sal de dicho compuesto, con TiCl_4 , en un disolvente aprótico o mezcla de disolventes que comprende diclorometano, tolueno, o una mezcla de diclorometano y tolueno, a una temperatura de 20 a 70 °C.

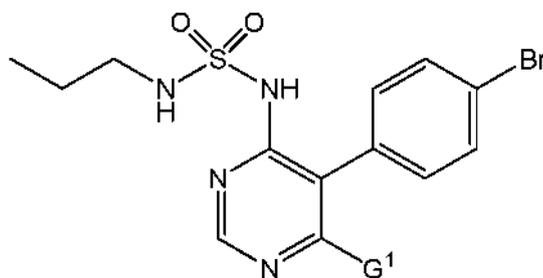
40) Preferentemente, las reacciones de las etapas a) y b) del procedimiento de acuerdo con la realización 39) se realizarán ambas en tolueno.

10 41) De acuerdo con una variante preferida de las realizaciones 21) a 40), el producto obtenido después de la etapa a) no está aislado y las etapas a) y b) se realizan en el mismo reactor (es decir, el procedimiento de 2 etapas se realiza como un denominado "procedimiento de una etapa").

42) Preferentemente, las reacciones de las etapas a) y b) del procedimiento de acuerdo con la realización 41) se realizarán ambas en tolueno.

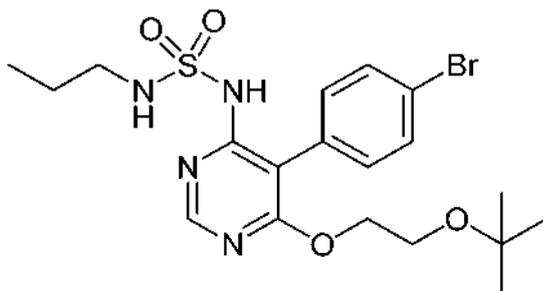
43) Preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la realización 41) comprenderá:

a) la reacción del compuesto de fórmula I-1



I-1

15 en la que G^1 representa halógeno, o una sal de dicho compuesto, con 2-(*tert*-butoxi)etanol, en diclorometano, tolueno o una mezcla de tolueno y diclorometano, en presencia de una base a una temperatura de 25 a 100 °C para obtener el compuesto de fórmula I-2



I-2

20 y

b) la reacción del compuesto de fórmula I-2 obtenido en la etapa a), o una sal de dicho compuesto, con TiCl_4 en diclorometano, tolueno o una mezcla de tolueno y diclorometano a una temperatura de 20 a 70 °C.

44) Preferentemente, la base usada en la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la realización 43) se seleccionará de NaOH y *tert*-butóxido potásico.

5 45) Preferentemente, las reacciones de las etapas a) y b) del procedimiento de acuerdo con la realización 43) o 44) se realizarán ambas en tolueno.

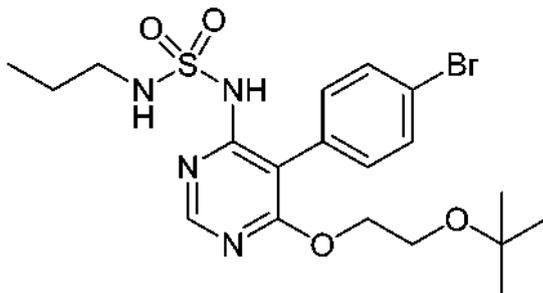
46) Más preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la realización 45) comprenderá:

a) la reacción del compuesto de fórmula I-1



I-1

10 en la que G^1 representa halógeno, o una sal de dicho compuesto, con 2-(*tert*-butoxi)etanol en tolueno, en presencia de NaOH o *tert*-butóxido potásico, a una temperatura de 25 a 100 °C para obtener el compuesto de fórmula I-2



I-2

y

15 b) la reacción del compuesto de fórmula I-2 obtenida en la etapa a), o una sal de dicho compuesto, con TiCl_4 en tolueno a una temperatura de 20 a 70 °C.

47) Además, la invención se refiere al uso del compuesto de fórmula I-2 como se define en la realización 1), o una sal del mismo, en un procedimiento para la fabricación del compuesto de fórmula I-3 como se define en la realización 12), o una sal del mismo.

20 Por lo tanto, esta invención se refiere especialmente al compuesto, los procedimientos de fabricación y los usos como se define en una de las realizaciones 1), 2), 12), 21) y 47) o a estos compuestos, procedimientos de fabricación y usos limitados adicionales en consideración de sus dependencias respectivas por las características de una cualquiera de las realizaciones 3) a 11), 13) a 20) y 22) a 46). En particular, basado en las dependencias de las diferentes realizaciones como se ha desvelado en el presente documento anteriormente, las siguientes realizaciones
25 del compuesto de fabricación, el procedimiento y uso son, por lo tanto, posibles y previstas, y se desvelan específicamente con la presente de forma individualizada:

ES 2 636 864 T3

1, 2, 3+2, 4+2, 4+3+2, 5+2, 5+3+2, 5+4+2, 5+4+3+2, 6+2, 6+3+2, 6+4+2, 6+4+3+2, 7+2, 8+2, 8+3+2, 8+4+2, 8+4+3+2, 8+7+2, 9+2, 9+3+2, 9+4+2, 9+4+3+2, 9+7+2, 10+2, 10+3+2, 10+4+2, 10+4+3+2, 10+7+2, 11+2, 12, 13+12, 14+12, 15+14+12, 16+14+12, 17+14+12, 18+12, 18+13+12, 18+14+12, 18+15+14+12, 18+16+14+12, 18+17+14+12, 19+12, 19+13+12, 19+14+12, 19+15+14+12, 19+16+14+12, 19+17+14+12, 20+12, 20+13+12, 20+14+12, 20+15+14+12, 20+16+14+12, 20+17+14+12, 21, 22+21, 23+21, 23+22+21, 24+21, 24+22+21, 24+23+21, 24+23+22+21, 25+21, 25+22+21, 25+23+21, 25+23+22+21, 26+21, 27+21, 27+22+21, 27+23+21, 27+23+22+21, 27+24+21, 27+24+22+21, 27+24+23+21, 27+24+23+22+21, 27+25+21, 27+25+22+21, 27+25+23+21, 27+25+23+22+21, 27+26+21, 28+21, 28+22+21, 28+23+21, 28+23+22+21, 28+24+21, 28+24+22+21, 28+24+23+21, 28+24+23+22+21, 28+25+21, 28+25+22+21, 28+25+23+21, 28+25+23+22+21, 28+26+21, 29+21, 30+21, 30+22+21, 30+23+21, 30+23+22+21, 30+24+21, 30+24+22+21, 30+24+23+21, 30+24+23+22+21, 30+25+21, 30+25+22+21, 30+25+23+21, 30+25+23+22+21, 30+26+21, 30+27+21, 30+27+22+21, 30+27+23+21, 30+27+23+22+21, 30+27+24+21, 30+27+24+22+21, 30+27+24+23+21, 30+27+24+23+22+21, 30+27+25+21, 30+27+25+22+21, 30+27+25+23+21, 30+27+25+23+22+21, 30+27+26+21, 30+28+21, 30+28+22+21, 30+28+23+21, 30+28+23+22+21, 30+28+24+21, 30+28+24+22+21, 30+28+24+23+21, 30+28+24+23+22+21, 30+28+25+21, 30+28+25+22+21, 30+28+25+23+21, 30+28+25+23+22+21, 30+28+26+21, 30+29+21, 31+21, 31+22+21, 31+23+21, 31+23+22+21, 31+24+21, 31+24+22+21, 31+24+23+21, 31+24+23+22+21, 31+25+21, 31+25+22+21, 31+25+23+21, 31+25+23+22+21, 31+26+21, 31+27+21, 31+27+22+21, 31+27+23+21, 31+27+23+22+21, 31+27+24+21, 31+27+24+22+21, 31+27+24+23+21, 31+27+24+23+22+21, 31+27+25+21, 31+27+25+22+21, 31+27+25+23+21, 31+27+25+23+22+21, 31+27+26+21, 31+28+21, 31+28+22+21, 31+28+23+21, 31+28+23+22+21, 31+28+24+21, 31+28+24+22+21, 31+28+24+23+21, 31+28+24+23+22+21, 31+28+25+21, 31+28+25+22+21, 31+28+25+23+21, 31+28+25+23+22+21, 31+28+26+21, 31+29+21, 32+31+21, 32+31+22+21, 32+31+23+21, 32+31+23+22+21, 32+31+24+21, 32+31+24+22+21, 32+31+24+23+21, 32+31+24+23+22+21, 32+31+25+21, 32+31+25+22+21, 32+31+25+23+21, 32+31+25+23+22+21, 32+31+26+21, 32+31+27+21, 32+31+27+22+21, 32+31+27+23+21, 32+31+27+23+22+21, 32+31+27+24+21, 32+31+27+24+22+21, 32+31+27+24+23+21, 32+31+27+24+23+22+21, 32+31+27+25+21, 32+31+27+25+22+21, 32+31+27+25+23+21, 32+31+27+25+23+22+21, 32+31+27+26+21, 32+31+28+21,

32+31+28+22+21, 32+31+28+23+21, 32+31+28+23+22+21, 32+31+28+24+21, 32+31+28+24+22+21
 32+31+28+24+23+21, 32+31+28+24+23+22+21, 32+31+28+25+21, 32+31+28+25+22+21, 32+31+28+25+23+21
 32+31+28+25+23+22+21, 32+31+28+26+21, 32+31+29+21, 33+31+21, 33+31+22+21, 33+31+23+21
 33+31+23+22+21, 33+31+24+21, 33+31+24+22+21, 33+31+24+23+21, 33+31+24+23+22+21, 33+31+25+21
 33+31+25+22+21, 33+31+25+23+21, 33+31+25+23+22+21, 33+31+26+21, 33+31+27+21, 33+31+27+22+21
 33+31+27+23+21, 33+31+27+23+22+21, 33+31+27+24+21, 33+31+27+24+22+21, 33+31+27+24+23+21
 33+31+27+24+23+22+21, 33+31+27+25+21, 33+31+27+25+22+21, 33+31+27+25+23+21
 33+31+27+25+23+22+21, 33+31+27+26+21, 33+31+28+21, 33+31+28+22+21, 33+31+28+23+21
 33+31+28+23+22+21, 33+31+28+24+21, 33+31+28+24+22+21, 33+31+28+24+23+21, 33+31+28+24+23+22+21
 33+31+28+25+21, 33+31+28+25+22+21, 33+31+28+25+23+21, 33+31+28+25+23+22+21, 33+31+28+26+21
 33+31+29+21, 34+31+21, 34+31+22+21, 34+31+23+21, 34+31+23+22+21, 34+31+24+21, 34+31+24+22+21
 34+31+24+23+21, 34+31+24+23+22+21, 34+31+25+21, 34+31+25+22+21, 34+31+25+23+21
 34+31+25+23+22+21, 34+31+26+21, 34+31+27+21, 34+31+27+22+21, 34+31+27+23+21, 34+31+27+23+22+21
 34+31+27+24+21, 34+31+27+24+22+21, 34+31+27+24+23+21, 34+31+27+24+23+22+21, 34+31+27+25+21
 34+31+27+25+22+21, 34+31+27+25+23+21, 34+31+27+25+23+22+21, 34+31+27+26+21, 34+31+28+21
 34+31+28+22+21, 34+31+28+23+21, 34+31+28+23+22+21, 34+31+28+24+21, 34+31+28+24+22+21
 34+31+28+24+23+21, 34+31+28+24+23+22+21, 34+31+28+25+21, 34+31+28+25+22+21, 34+31+28+25+23+21
 34+31+28+25+23+22+21, 34+31+28+26+21, 34+31+29+21, 35+21, 35+22+21, 35+26+21, 35+29+21, 35+31+21
 35+31+22+21, 35+31+23+21, 35+31+23+22+21, 35+31+24+21, 35+31+24+22+21, 35+31+24+23+21
 35+31+24+23+22+21, 35+31+25+21, 35+31+25+22+21, 35+31+25+23+21, 35+31+25+23+22+21, 35+31+26+21
 35+31+27+21, 35+31+27+22+21, 35+31+27+23+21, 35+31+27+23+22+21, 35+31+27+24+21
 35+31+27+24+22+21, 35+31+27+24+23+21, 35+31+27+24+23+22+21, 35+31+27+25+21, 35+31+27+25+22+21
 35+31+27+25+23+21, 35+31+27+25+23+22+21, 35+31+27+26+21, 35+31+28+21, 35+31+28+22+21
 35+31+28+23+21, 35+31+28+23+22+21, 35+31+28+24+21, 35+31+28+24+22+21, 35+31+28+24+23+21
 35+31+28+24+23+22+21, 35+31+28+25+21, 35+31+28+25+22+21, 35+31+28+25+23+21
 35+31+28+25+23+22+21, 35+31+28+26+21, 35+31+29+21, 36+21, 36+22+21, 36+26+21, 36+29+21, 36+31+21
 36+31+22+21, 36+31+23+21, 36+31+23+22+21, 36+31+24+21, 36+31+24+22+21, 36+31+24+23+21
 36+31+24+23+22+21, 36+31+25+21, 36+31+25+22+21, 36+31+25+23+21, 36+31+25+23+22+21, 36+31+26+21
 36+31+27+21, 36+31+27+22+21, 36+31+27+23+21, 36+31+27+23+22+21, 36+31+27+24+21
 36+31+27+24+22+21, 36+31+27+24+23+21, 36+31+27+24+23+22+21, 36+31+27+25+21, 36+31+27+25+22+21
 36+31+27+25+23+21, 36+31+27+25+23+22+21, 36+31+27+26+21, 36+31+28+21, 36+31+28+22+21
 36+31+28+23+21, 36+31+28+23+22+21, 36+31+28+24+21, 36+31+28+24+22+21, 36+31+28+24+23+21
 36+31+28+24+23+22+21, 36+31+28+25+21, 36+31+28+25+22+21, 36+31+28+25+23+21
 36+31+28+25+23+22+21, 36+31+28+26+21, 36+31+29+21, 37+21, 37+22+21, 37+26+21, 37+29+21, 37+31+21
 37+31+22+21, 37+31+23+21, 37+31+23+22+21, 37+31+24+21, 37+31+24+22+21, 37+31+24+23+21
 37+31+24+23+22+21, 37+31+25+21, 37+31+25+22+21, 37+31+25+23+21, 37+31+25+23+22+21, 37+31+26+21
 37+31+27+21, 37+31+27+22+21, 37+31+27+23+21, 37+31+27+23+22+21, 37+31+27+24+21
 37+31+27+24+22+21, 37+31+27+24+23+21, 37+31+27+24+23+22+21, 37+31+27+25+21, 37+31+27+25+22+21
 37+31+27+25+23+21, 37+31+27+25+23+22+21, 37+31+27+26+21, 37+31+28+21, 37+31+28+22+21
 37+31+28+23+21, 37+31+28+23+22+21, 37+31+28+24+21, 37+31+28+24+22+21, 37+31+28+24+23+21
 37+31+28+24+23+22+21, 37+31+28+25+21, 37+31+28+25+22+21, 37+31+28+25+23+21
 37+31+28+25+23+22+21, 37+31+28+26+21, 37+31+29+21, 38+21, 39+21, 40+39+21, 41+21, 41+22+21
 41+26+21, 41+29+21, 41+31+21, 41+31+22+21, 41+31+23+21, 41+31+23+22+21, 41+31+24+21
 41+31+24+22+21, 41+31+24+23+21, 41+31+24+23+22+21, 41+31+25+21, 41+31+25+22+21, 41+31+25+23+21
 41+31+25+23+22+21, 41+31+26+21, 41+31+27+21, 41+31+27+22+21, 41+31+27+23+21, 41+31+27+23+22+21
 41+31+27+24+21, 41+31+27+24+22+21, 41+31+27+24+23+21, 41+31+27+24+23+22+21, 41+31+27+25+21
 41+31+27+25+22+21, 41+31+27+25+23+21, 41+31+27+25+23+22+21, 41+31+27+26+21, 41+31+28+21
 41+31+28+22+21, 41+31+28+23+21, 41+31+28+23+22+21, 41+31+28+24+21, 41+31+28+24+22+21
 41+31+28+24+23+21, 41+31+28+24+23+22+21, 41+31+28+25+21, 41+31+28+25+22+21, 41+31+28+25+23+21
 41+31+28+25+23+22+21, 41+31+28+26+21, 41+31+29+21, 41+38+21, 41+39+21, 41+40+39+21, 42+41+21
 42+41+22+21, 42+41+26+21, 42+41+29+21, 42+41+31+21, 42+41+31+22+21, 42+41+31+23+21
 42+41+31+23+22+21, 42+41+31+24+21, 42+41+31+24+22+21, 42+41+31+24+23+21, 42+41+31+24+23+22+21
 42+41+31+25+21, 42+41+31+25+22+21, 42+41+31+25+23+21, 42+41+31+25+23+22+21, 42+41+31+26+21
 42+41+31+27+21, 42+41+31+27+22+21, 42+41+31+27+23+21, 42+41+31+27+23+22+21, 42+41+31+27+24+21
 42+41+31+27+24+22+21, 42+41+31+27+24+23+21, 42+41+31+27+24+23+22+21, 42+41+31+27+25+21
 42+41+31+27+25+22+21, 42+41+31+27+25+23+21, 42+41+31+27+25+23+22+21, 42+41+31+27+26+21
 42+41+31+28+21, 42+41+31+28+22+21, 42+41+31+28+23+21, 42+41+31+28+23+22+21, 42+41+31+28+24+21
 42+41+31+28+24+22+21, 42+41+31+28+24+23+21, 42+41+31+28+24+23+22+21, 42+41+31+28+25+21

42+41+31+28+25+22+21, 42+41+31+28+25+23+21, 42+41+31+28+25+23+22+21, 42+41+31+28+26+21,
 42+41+31+29+21, 42+41+38+21, 42+41+39+21, 42+41+40+39+21, 43+41+21, 43+41+22+21, 43+41+26+21,
 43+41+29+21, 43+41+31+21, 43+41+31+22+21, 43+41+31+23+21, 43+41+31+23+22+21, 43+41+31+24+21,
 43+41+31+24+22+21, 43+41+31+24+23+21, 43+41+31+24+23+22+21, 43+41+31+25+21, 43+41+31+25+22+21,
 43+41+31+25+23+21, 43+41+31+25+23+22+21, 43+41+31+26+21, 43+41+31+27+21, 43+41+31+27+22+21,
 43+41+31+27+23+21, 43+41+31+27+23+22+21, 43+41+31+27+24+21, 43+41+31+27+24+22+21,
 43+41+31+27+24+23+21, 43+41+31+27+24+23+22+21, 43+41+31+27+25+21, 43+41+31+27+25+22+21,
 43+41+31+27+25+23+21, 43+41+31+27+25+23+22+21, 43+41+31+27+26+21, 43+41+31+28+21,
 43+41+31+28+22+21, 43+41+31+28+23+21, 43+41+31+28+23+22+21, 43+41+31+28+24+21,
 43+41+31+28+24+22+21, 43+41+31+28+24+23+21, 43+41+31+28+24+23+22+21, 43+41+31+28+25+21,
 43+41+31+28+25+22+21, 43+41+31+28+25+23+21, 43+41+31+28+25+23+22+21, 43+41+31+28+26+21,
 43+41+31+29+21, 43+41+38+21, 43+41+39+21, 43+41+40+39+21, 44+43+41+21, 44+43+41+22+21,
 44+43+41+26+21, 44+43+41+29+21, 44+43+41+31+21, 44+43+41+31+22+21, 44+43+41+31+23+21,
 44+43+41+31+23+22+21, 44+43+41+31+24+21, 44+43+41+31+24+22+21, 44+43+41+31+24+23+21,
 44+43+41+31+24+23+22+21, 44+43+41+31+25+21, 44+43+41+31+25+22+21, 44+43+41+31+25+23+21,
 44+43+41+31+25+23+22+21, 44+43+41+31+26+21, 44+43+41+31+27+21, 44+43+41+31+27+22+21,
 44+43+41+31+27+23+21, 44+43+41+31+27+23+22+21, 44+43+41+31+27+24+21, 44+43+41+31+27+24+22+21,
 44+43+41+31+27+24+23+21, 44+43+41+31+27+24+23+22+21, 44+43+41+31+27+25+21, 44+43+41+31+27+25+22+21,
 44+43+41+31+27+25+22+21, 44+43+41+31+27+25+23+21, 44+43+41+31+27+25+23+22+21,
 44+43+41+31+27+26+21, 44+43+41+31+28+21, 44+43+41+31+28+22+21, 44+43+41+31+28+23+21,
 44+43+41+31+28+23+22+21, 44+43+41+31+28+24+21, 44+43+41+31+28+24+22+21,
 44+43+41+31+28+24+23+21, 44+43+41+31+28+24+23+22+21, 44+43+41+31+28+25+21,
 44+43+41+31+28+25+22+21, 44+43+41+31+28+25+23+21, 44+43+41+31+28+25+23+22+21,
 44+43+41+31+28+26+21, 44+43+41+31+29+21, 44+43+41+38+21, 44+43+41+39+21, 44+43+41+40+39+21,
 45+43+41+21, 45+43+41+22+21, 45+43+41+26+21, 45+43+41+29+21, 45+43+41+31+21, 45+43+41+31+22+21,
 45+43+41+31+23+21, 45+43+41+31+23+22+21, 45+43+41+31+24+21, 45+43+41+31+24+22+21,
 45+43+41+31+24+23+21, 45+43+41+31+24+23+22+21, 45+43+41+31+25+21, 45+43+41+31+25+22+21,
 45+43+41+31+25+23+21, 45+43+41+31+25+23+22+21, 45+43+41+31+26+21, 45+43+41+31+27+21,
 45+43+41+31+27+22+21, 45+43+41+31+27+23+21, 45+43+41+31+27+23+22+21, 45+43+41+31+27+24+21,
 45+43+41+31+27+24+22+21, 45+43+41+31+27+24+23+21, 45+43+41+31+27+24+23+22+21,
 45+43+41+31+27+25+21, 45+43+41+31+27+25+22+21, 45+43+41+31+27+25+23+21,
 45+43+41+31+27+25+23+22+21, 45+43+41+31+27+26+21, 45+43+41+31+28+21, 45+43+41+31+28+22+21,
 45+43+41+31+28+23+21, 45+43+41+31+28+23+22+21, 45+43+41+31+28+24+21, 45+43+41+31+28+24+22+21,
 45+43+41+31+28+24+23+21, 45+43+41+31+28+24+23+22+21, 45+43+41+31+28+25+21,
 45+43+41+31+28+25+22+21, 45+43+41+31+28+25+23+21, 45+43+41+31+28+25+23+22+21,
 45+43+41+31+28+26+21, 45+43+41+31+29+21, 45+43+41+38+21, 45+43+41+39+21, 45+43+41+40+39+21,
 45+44+43+41+21, 45+44+43+41+22+21, 45+44+43+41+26+21, 45+44+43+41+29+21, 45+44+43+41+31+21,
 45+44+43+41+31+22+21, 45+44+43+41+31+23+21, 45+44+43+41+31+23+22+21, 45+44+43+41+31+24+21,
 45+44+43+41+31+24+22+21, 45+44+43+41+31+24+23+21, 45+44+43+41+31+24+23+22+21,
 45+44+43+41+31+25+21, 45+44+43+41+31+25+22+21, 45+44+43+41+31+25+23+21,
 45+44+43+41+31+25+23+22+21, 45+44+43+41+31+26+21, 45+44+43+41+31+27+21,
 45+44+43+41+31+27+22+21, 45+44+43+41+31+27+23+21, 45+44+43+41+31+27+23+22+21,
 45+44+43+41+31+27+24+21, 45+44+43+41+31+27+24+22+21, 45+44+43+41+31+27+24+23+21,
 45+44+43+41+31+27+24+23+22+21, 45+44+43+41+31+27+25+21, 45+44+43+41+31+27+25+22+21,
 45+44+43+41+31+27+25+23+21, 45+44+43+41+31+27+25+23+22+21, 45+44+43+41+31+27+26+21,
 45+44+43+41+31+28+21, 45+44+43+41+31+28+22+21, 45+44+43+41+31+28+23+21,
 45+44+43+41+31+28+23+22+21, 45+44+43+41+31+28+24+21, 45+44+43+41+31+28+24+22+21,
 45+44+43+41+31+28+24+23+21, 45+44+43+41+31+28+24+23+22+21, 45+44+43+41+31+28+25+21,
 45+44+43+41+31+28+25+22+21, 45+44+43+41+31+28+25+23+21, 45+44+43+41+31+28+25+23+22+21,
 45+44+43+41+31+28+26+21, 45+44+43+41+31+29+21, 45+44+43+41+38+21, 45+44+43+41+39+21,
 45+44+43+41+40+39+21, 46+45+43+41+21, 46+45+43+41+22+21, 46+45+43+41+26+21, 46+45+43+41+29+21,
 46+45+43+41+31+21, 46+45+43+41+31+22+21, 46+45+43+41+31+23+21, 46+45+43+41+31+23+22+21,
 46+45+43+41+31+24+21, 46+45+43+41+31+24+22+21, 46+45+43+41+31+24+23+21,
 46+45+43+41+31+24+23+22+21, 46+45+43+41+31+25+21, 46+45+43+41+31+25+22+21,
 46+45+43+41+31+25+23+21, 46+45+43+41+31+25+23+22+21, 46+45+43+41+31+26+21,
 46+45+43+41+31+27+21, 46+45+43+41+31+27+22+21, 46+45+43+41+31+27+23+21,
 46+45+43+41+31+27+23+22+21, 46+45+43+41+31+27+24+21, 46+45+43+41+31+27+24+22+21,
 46+45+43+41+31+27+24+23+21, 46+45+43+41+31+27+24+23+22+21, 46+45+43+41+31+27+25+21,

46+45+43+41+31+27+25+22+21, 46+45+43+41+31+27+25+23+21, 46+45+43+41+31+27+25+23+22+21,
 46+45+43+41+31+27+26+21, 46+45+43+41+31+28+21, 46+45+43+41+31+28+22+21,
 46+45+43+41+31+28+23+21, 46+45+43+41+31+28+23+22+21, 46+45+43+41+31+28+24+21,
 46+45+43+41+31+28+24+22+21, 46+45+43+41+31+28+24+23+21, 46+45+43+41+31+28+24+23+22+21,
 46+45+43+41+31+28+25+21, 46+45+43+41+31+28+25+22+21, 46+45+43+41+31+28+25+23+21,
 46+45+43+41+31+28+25+23+22+21, 46+45+43+41+31+28+26+21, 46+45+43+41+31+29+21,
 46+45+43+41+38+21, 46+45+43+41+39+21, 46+45+43+41+40+39+21, 46+45+44+43+41+21,
 46+45+44+43+41+22+21, 46+45+44+43+41+26+21, 46+45+44+43+41+29+21, 46+45+44+43+41+31+21,
 46+45+44+43+41+31+22+21, 46+45+44+43+41+31+23+21, 46+45+44+43+41+31+23+22+21,
 46+45+44+43+41+31+24+21, 46+45+44+43+41+31+24+22+21, 46+45+44+43+41+31+24+23+21,
 46+45+44+43+41+31+24+23+22+21, 46+45+44+43+41+31+25+21, 46+45+44+43+41+31+25+22+21,
 46+45+44+43+41+31+25+23+21, 46+45+44+43+41+31+25+23+22+21, 46+45+44+43+41+31+26+21,
 46+45+44+43+41+31+27+21, 46+45+44+43+41+31+27+22+21, 46+45+44+43+41+31+27+23+21,
 46+45+44+43+41+31+27+23+22+21, 46+45+44+43+41+31+27+24+21, 46+45+44+43+41+31+27+24+22+21,
 46+45+44+43+41+31+27+24+23+21, 46+45+44+43+41+31+27+24+23+22+21,
 46+45+44+43+41+31+27+25+21, 46+45+44+43+41+31+27+25+22+21, 46+45+44+43+41+31+27+25+23+21,
 46+45+44+43+41+31+27+25+23+22+21, 46+45+44+43+41+31+27+26+21, 46+45+44+43+41+31+28+21,
 46+45+44+43+41+31+28+22+21, 46+45+44+43+41+31+28+23+21, 46+45+44+43+41+31+28+23+22+21,
 46+45+44+43+41+31+28+24+21, 46+45+44+43+41+31+28+24+22+21, 46+45+44+43+41+31+28+24+23+21,
 46+45+44+43+41+31+28+24+23+22+21, 46+45+44+43+41+31+28+25+21,
 46+45+44+43+41+31+28+25+22+21, 46+45+44+43+41+31+28+25+23+21,
 46+45+44+43+41+31+28+25+23+22+21, 46+45+44+43+41+31+28+26+21, 46+45+44+43+41+31+29+21,
 46+45+44+43+41+38+21, 46+45+44+43+41+39+21, 46+45+44+43+41+40+39+21 and 47.

5 En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en el presente documento, mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas se separan por comas. En otras palabras, "5+3+2", por ejemplo, se refiere a la realización 5) que depende de la realización 3), que depende de la realización 2), es decir, la realización "5+3+2" corresponde a la realización 2) limitada adicionalmente por las características de las realizaciones 3) y 5). De forma análoga, "19+15+14+12" se refiere a una realización 19) que depende *mutatis mutandis* de las realizaciones 15) y 14), que dependen de la realización 12), es decir, la realización "19+15+14+12" corresponde a la realización 12) limitada adicionalmente por las características de la realización 14), limitada adicionalmente por las características de las realizaciones 15) y 19).

10 Los procedimientos para preparar el compuesto de partida, es decir, el compuesto de fórmula 1-1 como se define en la realización 2), se describen en la sección "Preparación de materiales de partida" a continuación, mientras que los procedimientos para obtener macitentan del compuesto de fórmula 1-3 como se define en la realización 12) se describen en la sección "Uso del compuesto de fórmula 1-3" a continuación.

15 **PREPARACIÓN DE MATERIALES DE PARTIDA**

La preparación del compuesto de fórmula I-1 como se define en la realización 2) puede realizarse como se describe en el documento WO 02/053557 o en Bolli y col., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861.

En particular, el compuesto de fórmula I-1 puede prepararse como se describe en la sección "Ejemplos" (véase la subsección "Preparaciones").

20 **USO DEL COMPUESTO DE FÓRMULA I-3**

25 La preparación de macitentan partiendo del compuesto de fórmula 1-3 como se define en la realización 12) puede realizarse como se describe en el documento WO 02/053557 o en Bolli y col., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861. En el caso de que se obtenga el compuesto de la fórmula 1-3 de acuerdo con el procedimiento de una etapa de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 39) a 43) descritas anteriormente, el procedimiento de una etapa puede perseguirse ventajosamente por la adición de una base como K⁺tBu y 5-bromo-2-cloropirimidina para obtener directamente macitentan.

En particular, macitentan puede prepararse partiendo del compuesto de fórmula 1-3 como se describe en la sección "Ejemplos" (véase la subsección "Preparaciones").

ABREVIATURAS Y TÉRMINOS USADOS EN ESTE TEXTO

30 **Abreviaturas:**

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva y los ejemplos:

Ac	acetilo
aprox.	aproximadamente
ac.	acuoso
CHex	ciclohexano
DCM	diclorometano
DMAC	dimetilacetamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d6-DMSO	dimetilsulfóxido perdeuterado
AE	acetato de etilo
equiv.	equivalente(s)
Hept	heptano
Hex	hexano
iPrOH	isopropanol
iPrOAc	acetato de isopropilo
LC-MS	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
EM	espectroscopía de masas
MeCHex	metilciclohexano
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
org.	orgánico
Pd/C	paladio sobre carbono
% a/a	porcentaje determinado por relación de área
ta	temperatura ambiente
TBME	<i>terc</i> -butil metil éter
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSI	yoduro de trimetilsililo
TMSCI	cloruro de trimetilsililo
t _R	tiempo de retención

Definiciones de términos particulares usados en este texto:

Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención, así como otros términos particulares utilizados en este texto y están destinados a aplicarse uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que una definición expuesta expresamente de otro modo proporcione una definición más amplia o más restrictiva:

- 5
- El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, y preferentemente a flúor o cloro.
- 10
- La expresión "disolvente aprótico" se refiere a un disolvente que no tiene un hidrógeno ácido. Los ejemplos representativos de disolventes apróticos incluyen DCM, MeCN, AE, iPrOAc, THF, 2-metil-tetrahidrofurano, DMAC, DME, DMF, DMSO, dioxano, éter dietílico, NMP, TBME, ciclopentil metil éter, tolueno, xilenos, Hex, Hept, CHex y MeCHex.
- 15
- La expresión "mezcla de disolventes apróticos" se refiere a una mezcla de disolventes apróticos como se ha definido previamente. Los ejemplos representativos de mezclas de disolventes apróticos incluyen, pero sin limitación: una mezcla de dos disolventes seleccionados del grupo que consiste en DCM, MeCN, AE, iPrOAc, THF, 2-metil-tetrahidrofurano, DMAC, DME, DMF, DMSO, dioxano, éter dietílico, NMP, TBME, ciclopentil metil éter, tolueno, xilenos, Hex, Hept, CHex y MeCHex; o una mezcla de tolueno, DCM y un disolvente seleccionado de MeCN, AE, iPrOAc, THF, 2-metil-tetrahidrofurano, DMAC, DME, DMF, DMSO, dioxano, éter dietílico, NMP, TBME, ciclopentil metil éter, Hex, Hept, CHex y MeCHex.
- 20
- La expresión "temperatura ambiente", como se usa en el presente documento, se refiere a una temperatura de 20 a 30 °C, y preferentemente 25 °C.
 - A menos que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" situado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X a X más el 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 % de X a X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" situado antes de una temperatura "Y" se refiere en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C a Y más

10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C.

Se describen realizaciones particulares de la invención en los siguientes Ejemplos, que sirven para ilustrar la invención en más detalle sin limitar su alcance de ningún modo.

Ejemplos

5 [Todas las temperaturas dadas son temperaturas externas y se indican en °C. Los compuestos se caracterizaron por RMN ¹H (400 MHz) o RMN ¹³C (100 MHz) (Bruker; los desplazamientos químicos δ se dan en ppm con respecto al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; p = pentuplete, hex = hexuplete, hept = heptuplete, m = multiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz); por LC-MS (detector MS Agilent G1956B con bomba binaria Agilent 1200 y DAD).

10 Parámetros del procedimiento LC-MS:

Volumen de inyección:	2 µl	
Columna:	Kinetex C18, 2,6 µm, 2,1 x 50 mm	
Caudal de columna:	1 ml/min	
Eluyentes:	Eluyente A: agua + TFA al 0,08 %	
	Eluyente B: MeCN + TFA al 0,012 %	
Gradiente:	2,0 min	95 % de B
	2,8 min	95 % de B
	3,0 min	5 % de B
Temperatura:	40 °C	
Longitud de onda del detector	210 nm	

Preparación A: N-(5-(4-bromofenil)-6-cloropirimidin-4-il)propano-1-sulfamida:

A.i. Propano-1-sulfamida:

15 Se añadió lentamente isocianato de clorosulfonilo (12,3 ml; 0,14 mol; 1,0 equiv.) a una solución fría (-35 °C) de alcohol bencílico (14,7 ml; 0,14 mol; 1,0 equiv.) en DCM (130 ml) durante 30 min. Se añadió lentamente gota a gota una solución de *n*-propilamina (14 ml, 0,17 mol; 1,2 equiv.) y trietilamina (29,5 ml; 0,21 mol; 1,5 equiv.) en DCM (35 ml) a -50 °C. La mezcla se calentó a 20 °C durante 2 h. Se lavó con agua, seguido de HCl ac. al 33 % y agua. La mezcla se calentó a 30 °C y las fases se separaron. La fase org. se lavó con una mezcla de Et₃N (20 ml; 0,14 mol; 1 equiv.) y agua (50 ml) de manera que pH >5. Se añadió THF (85 ml) seguido de Pd al 10 %/C (1 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a 25 °C durante 6 h a 6 bares de hidrógeno. Se filtró sobre Celite. Los volátiles se retiraron.

20 Se añadió DMSO (120 ml). La solución de propano-1-sulfamida (rendimiento teórico del 100 %) obtenida de esta manera en DMSO se usó tal cual en la siguiente etapa.

A.ii. N-(5-(4-bromofenil)-6-cloropirimidin-4-il)propano-1-sulfamida:

25 Se añadió tBuOK (16,0 g; 0,14 mol; 1 equiv.) a la solución fría (5 °C) preparada anteriormente del Intermedio A.i en DMSO. La suspensión resultante se calentó a 20 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió en porciones 5-(4-bromofenil)-4,6-dicloropirimidina (10,7 g; 0,035 mol; 0,25 equiv.) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h. Se añadió agua. El pH de la solución se ajustó a 4-5 usando HCl ac. al 33 %. La suspensión se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 min. Se retiró por filtración, se aclaró con una solución de agua y MeOH y se secó a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12,6 g, rendimiento del 89 % con respecto a 5-(4-bromofenil)-4,6-dicloropirimidina).

30

Preparación B: N-[5-(4-bromofenil)-6-[2-[(5-bromo-2-pirimidin)oxi]etoxi]-4-pirimidinil]-N'-propilsulfamida (macitentan):

35 Se disolvieron N-(5-(4-bromofenil)-6-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il)propano-1-sulfamida (200 g; 0,46 mol; véase el Ejemplo 2 o 3) y 5-bromo-2-cloropirimidina (117 g; 0,60 mol; 1,3 equiv.) en tolueno (3 l) y DMF (400 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se retiró por destilación tolueno (aprox. 400 ml) a presión reducida. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones tBuOK (156 g, 3 equiv., 1,38 mol). Se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió

agua (1 l) y el pH de la solución se ajustó a 3-5 usando HCl ac. al 33 %. La mezcla se calentó a 50 °C y las fases se separaron. La fase org. se trató con carbón a 50 °C y se filtró sobre Celite. La torta de filtro se aclaró con tolueno. A 50 °C, se añadió agua (1 l) a la fase org. Las fases se separaron. La fase org. se concentró a presión reducida a un volumen total de 1 l y se enfrió a 0 °C. El sólido obtenido se retiró por filtración. Se aclaró con tolueno y MeOH. El material en bruto se suspendió en AE (1 l) y se calentó a 50 °C. Se retiraron por destilación 300 ml de AE y se añadió MeOH (400 ml). La suspensión se enfrió a 0 °C. El sólido se retiró por filtración, se aclaró con MeOH y se secó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (225 g; rendimiento del 83%).

Ejemplo 1: *N*-(5-(4-bromofenil)-6-(2-(*terc*-butoxi)etoxi)pirimidin-4-il)propano-1-sulfamida:

10 Variante 1:

Se añadieron 2-(*terc*-butoxi)etanol (38,9 ml, 296 mol, 6,0 equiv.) y NaOH en polvo (7,9 g, 197 mmol, 4,0 equiv.) a una suspensión de *N*-(5-(4-bromofenil)-6-cloropirimidin-4-il)propano-1-sulfamida (20 g, 1,0 equiv.; véase la Preparación A) en tolueno (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Se enfrió a ta y se añadió agua (200 ml). Después de la adición de HCl ac. al 25 % para alcanzar un pH de 2-4, la fase org. se separó, se lavó dos veces con agua (200 ml) y se concentró a sequedad. El producto esperado en bruto se obtuvo en forma de un aceite de color pardo que solidificó después de un periodo de reposo durante una noche (20,6 g; rendimiento del 86 %; pureza: 85 % a/a de LC). Este material se usó tal cual sin purificación adicional. Se preparó una muestra analíticamente pura por recristalización en iPrOAc/Hept.

15 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 9,82 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 3H); 4,33-4,30 (m, 2H); 3,51-3,48 (m, 2H); 2,82-2,77 (m, 2H); 1,42 (sept., J = 7,4 Hz, 2H); 1,03 (s, 9H); 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

20 LC-MS: t_R = 1,77 min; [M+1]⁺ = 487 y 489.

Variante 2:

Se cargaron *N*-(5-(4-bromofenil)-6-cloropirimidin-4-il)propano-1-sulfamida (1000 g, 2,30 mol; véase la Preparación A) y NaOH en polvo (394 g, 9,9 mol, 4,0 equiv.) en un reactor Buchi de 30 l. Se añadió tolueno (10 l). La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 5 min. Se añadió gota a gota 2-(*terc*-butoxi)etanol (1,95 l, 14,8 mol, 6,0 equiv.). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a 20 °C. Se añadió agua (10 l), seguido de la adición de HCl ac. al 25 % (1,5 l, 12,3 mol, 5 equiv.). Las fases se separaron. La fase org. se lavó con agua (10 l). Esta operación se repitió dos veces. La fase org. se concentró a sequedad a presión reducida (50 °C, 100 mbar), proporcionando el producto esperado en forma de un aceite de color pardo en bruto que solidificó después de un periodo de reposo durante una noche (1038 g; rendimiento del 86 %; pureza (LC-MS): 90 % a/a). Este material se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto tenía datos de RMN equivalentes a los obtenidos para el producto de la Variante 1.

25

30

Variante 3:

Se cargaron *N*-(5-(4-bromofenil)-6-cloropirimidin-4-il)propano-1-sulfamida (35 g, 86 mmol; véase la Preparación A) y KO-tBu (38,7 g, 0,35 mol, 4,0 equiv.) en un matraz de fondo redondo. Se añadió tolueno (350 ml). La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 5 min. Se añadió gota a gota 2-(*terc*-butoxi)etanol (34,0 ml, 0,26 mol, 3,0 equiv.). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 20 °C. Se añadió agua (0,5 l), seguido de la adición de ácido cítrico ac. al 10 % (0,5 l). Las fases se separaron. La fase org. se lavó con salmuera 3 veces (0,5 l cada vez) y se concentró a sequedad, proporcionando el producto esperado en bruto en forma de un aceite de color pardo (37,8 g, rendimiento del 90 %). El producto tenía datos de RMN equivalentes a los obtenidos para el producto de la Variante 1.

35

40

Ejemplo 2: *N*-(5-(4-bromofenil)-6-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il)propano-1-sulfamida:

Variante 1:

Una solución del compuesto en bruto del Ejemplo 1 (100 g; 0,20 mol; obtenida de acuerdo con el Ejemplo 1, Variante 2) en DCM (1 l) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución 1 M de TiCl₄ en DCM (309 ml; 309 mmol; 1,5 equiv.). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a 20 °C. Se añadió agua (1 l). Las fases se separaron. La fase org. se concentró a aproximadamente 500 ml. Se añadió agua (400 ml) y la cantidad restante de DCM se retiró por destilación. Se añadió MeOH (200 ml) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 1 h. El sólido se retiró por filtración y se aclaró con agua fría y metanol frío. Se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (86 g; rendimiento del 97%). El producto tenía datos de RMN equivalentes a los notificados en Bolli y col., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861. LC-MS: t_R = 1,46 min; [M+1]⁺ = 431 y 433.

45

50

Variante 2:

Una solución del compuesto en bruto del Ejemplo 1 (2 g, 4,1 mmol; obtenida de acuerdo con el Ejemplo 1, Variante 1) en tolueno (20 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución 1 M de TiCl₄ en tolueno (6,15 ml, 6,15 mmol, 1,5 equiv.). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a 20 °C. En

55

este momento, se añadió gota a gota una solución 1 M de TiCl_4 en tolueno (1,0 ml, 1,0 mmol, 0,25 equiv.). Después de 4 h, se añadió agua. La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 4 h. Se retiró por filtración y se aclaró con *i*PrOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,5 g; rendimiento del 85 %).

5 El producto tenía datos de RMN equivalentes a los notificados en Bolli y col., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861.

Ejemplo 3: *N*-(5-(4-bromofenil)-6-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il)propano-1-sulfamida (preparación en una etapa):

10 Se cargaron *N*-(5-(4-bromofenil)-6-cloropirimidin-4-il)propano-1-sulfamida (100 g; 0,246 mol; véase la Preparación A) y KO^tBu (110 g; 0,99 mol; 4,0 equiv.) en un reactor de 2 l. Se añadió tolueno (1 l). La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 5 min. Se añadió gota a gota 2-(*tert*-butoxi)etanol (97 ml; 0,74 mol; 3,0 equiv.). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a 20 °C. Se añadió (0,5 l), seguido de la adición de ácido cítrico ac. al 10 % (0,5 l). Las fases se separaron. La fase org. se lavó con salmuera 3 veces (0,5 l cada vez) y se secó azeotrópicamente con tolueno (1 l) hasta un volumen de aprox. 1 l. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Se añadió gota a gota una

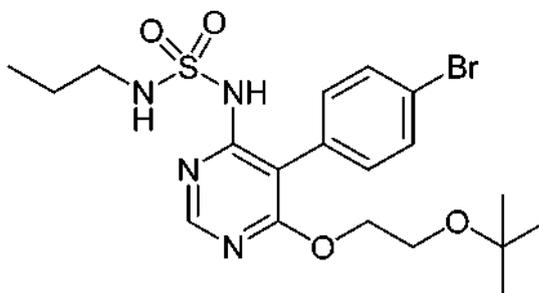
15 solución 1 M de TiCl_4 en tolueno (420 ml, 0,42 mol; 1,7 equiv.) con agitación vigorosa. Después de la finalización de la adición, se agitó a 35 °C durante 20 h. Se añadió agua (0,75 l) y la suspensión de color beige resultante se agitó durante 15 h. Se retiró por filtración, se aclaró con tolueno (300 ml) y se secó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (91 g; rendimiento del 86 %; pureza (LC-MS): 100 % a/a).

El producto tenía datos de RMN equivalentes a los notificados en Bolli y col., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861.

20

REIVINDICACIONES

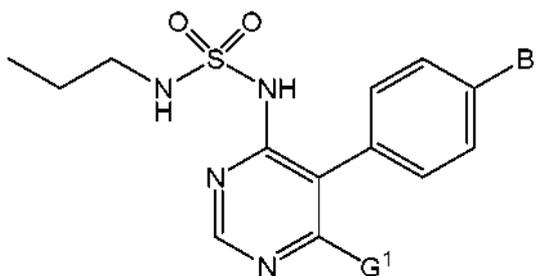
1. El compuesto fórmula I-2



I-2

o una sal del mismo.

5 2. Un procedimiento de fabricación del compuesto de fórmula I-2 como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento la reacción del compuesto de fórmula I-1



I-1

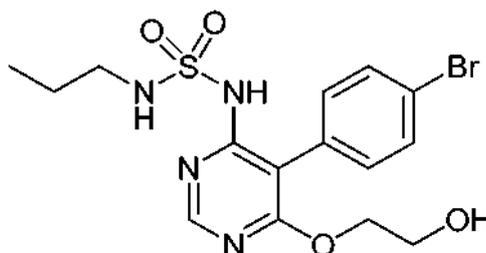
en la que G¹ representa halógeno, o una sal de dicho compuesto, con 2-(*tert*-butoxi)etanol en presencia de una base a una temperatura de 25 a 140 °C.

10 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula I-1 es tal que G¹ representa cloro.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que la base se selecciona entre el grupo que consiste en NaOH, KOH y *tert*-butilato potásico.

15 5. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 4, que se realiza en un disolvente aprótico o mezcla de disolventes que comprende diclorometano, tolueno o una mezcla de diclorometano y tolueno.

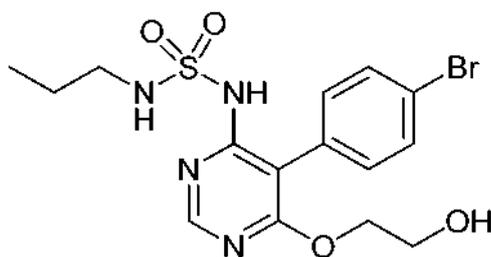
6. Uso del compuesto de fórmula I-2 como se define en la reivindicación 1 en un procedimiento para la fabricación del compuesto de fórmula I-3



I-3

o una sal del mismo.

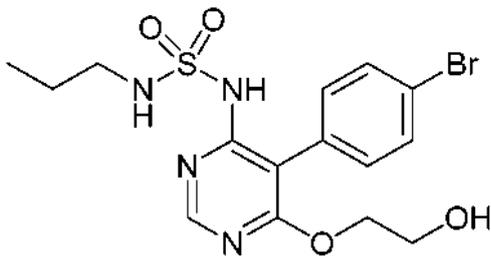
20 7. Un procedimiento de fabricación del compuesto de fórmula I-3



I-3

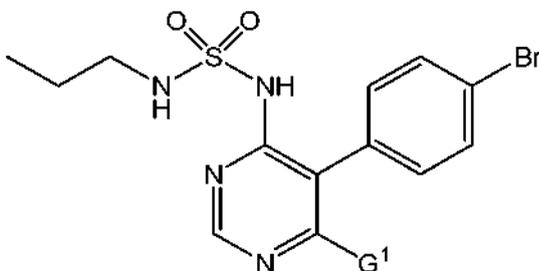
o una sal del mismo, comprendiendo dicho procedimiento la reacción del compuesto de fórmula 1-2 como se define en la reivindicación 1 o una sal de dicho compuesto, con TiCl_4 en un disolvente aprótico o mezcla de disolventes apróticos.

- 5 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el disolvente aprótico o mezcla de disolventes apróticos comprenderá tolueno, diclorometano o una mezcla de tolueno y diclorometano.
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la reacción del compuesto de fórmula 1-2 con TiCl_4 se realiza en tolueno.
10. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la reacción del compuesto de fórmula 1-2 con TiCl_4 se realiza a una temperatura de 10 a 100 °C.
- 10 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la reacción del compuesto de fórmula I-2 con TiCl_4 se realiza a una temperatura de 20 a 70 °C.
12. Un procedimiento de fabricación del compuesto de fórmula I-3



I-3

- 15 o una sal del mismo, comprendiendo dicho procedimiento:
- a) la reacción del compuesto de fórmula I-1



I-1

en la que G^1 representa halógeno, o una sal de dicho compuesto, con 2-(*tert*-butoxi)etanol en presencia de una base a una temperatura de 25 a 140 °C para obtener el compuesto de fórmula 1-2 como se define en la reivindicación 1 o una sal de dicho compuesto, y

b) la reacción del compuesto o sal obtenida en la etapa a) con TiCl_4 en un disolvente aprótico o mezcla de disolventes.

20

13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto de fórmula I-1 es tal que G¹ representa cloro.
14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en el que las reacciones de las etapas a) y b) del procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 o 13 se realizan ambas en tolueno.
- 5 15. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el producto obtenido después de la etapa a) no está aislado y las etapas a) y b) se realizan en el mismo reactor.