(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 650 247**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/52 (2006.01)
C07D 239/69 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2009** **PCT/GB2009/050120**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2009** **WO09098517**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2009** **E 09709282 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017** **EP 2245018**

(54) Título: **Procedimiento de preparación del bosentán**

(30) Prioridad:

08.02.2008 IN KA02282008

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.01.2018

(73) Titular/es:

GENERICS [UK] LIMITED (100.0%)
Albany Gate Darkes Lane
Potters Bar Hertfordshire EN6 1AG, GB

(72) Inventor/es:

GAITONDE, ABHAY;
MANOJKUMAR, BINDU;
MEKDE, SANDEEP;
PADALKAR, VIKAS y
MANDE, HEMANT

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones :

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

ES 2 650 247 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

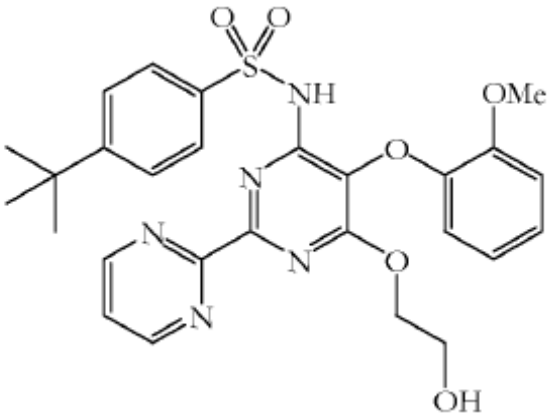
Procedimiento de preparación del bosentán

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un intermedio novedoso útil en la preparación de bosentán y a procedimientos para la preparación de dicho intermediario y bosentán.

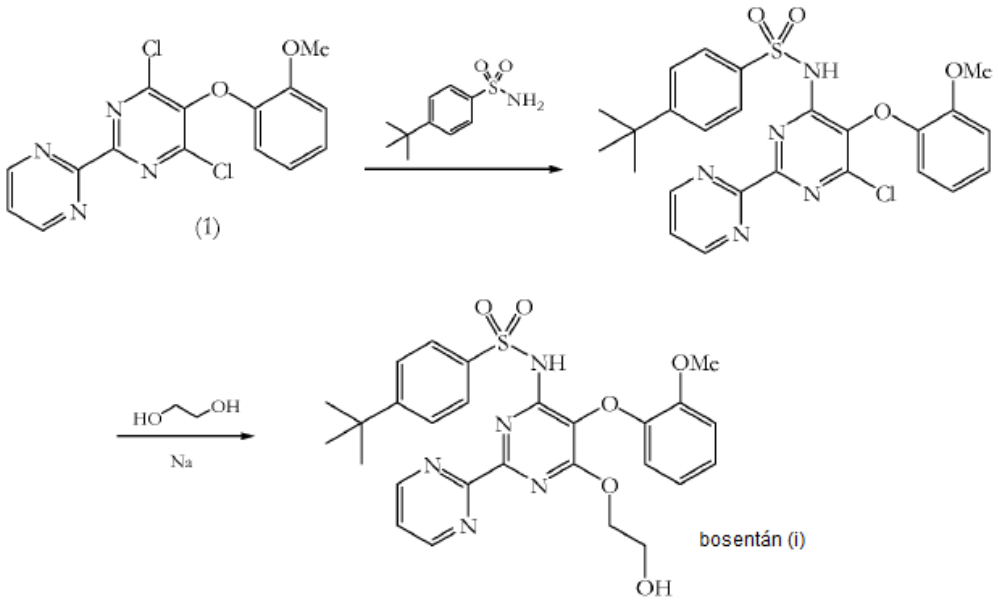
Antecedentes de la invención

Bosentán, representado por la fórmula estructural (i) y químicamente llamado 4-tert-butil-*N*-[6-(2-hidroxietoxi)-5-(2-metoxifenoxi)-2-(2-pirimidinil)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida es un antagonista del receptor de endotelina. Se utiliza para el tratamiento de trastornos que están asociados con actividades de endotelina, en particular trastornos circulatorios y cardiovasculares tales como hipertensión, isquemia, hipertensión pulmonar, vasoespasmo y angina de pecho. El producto comercializado que comprende bosentán, Tracleer®, está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) para mejorar la capacidad de ejercicio y los síntomas en pacientes con estado funcional de grado III.



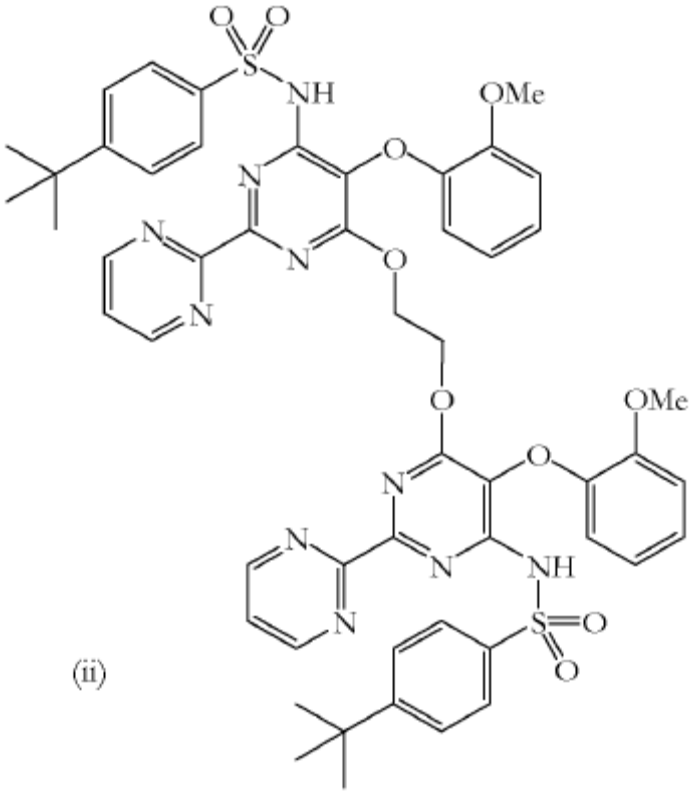
(i)

El bosentán se describió por primera vez en el documento US 5292740. El método de preparación implica dos etapas (como se muestra en el esquema 1) a partir del compuesto de dicloro, 4,6-dicloro-5-(o-metoxifenoxi)-2,2'-bipirimidina (1). La segunda etapa de reacción se lleva a cabo en etilenglicol con metal de sodio usado como base a una temperatura de 100-110 °C.



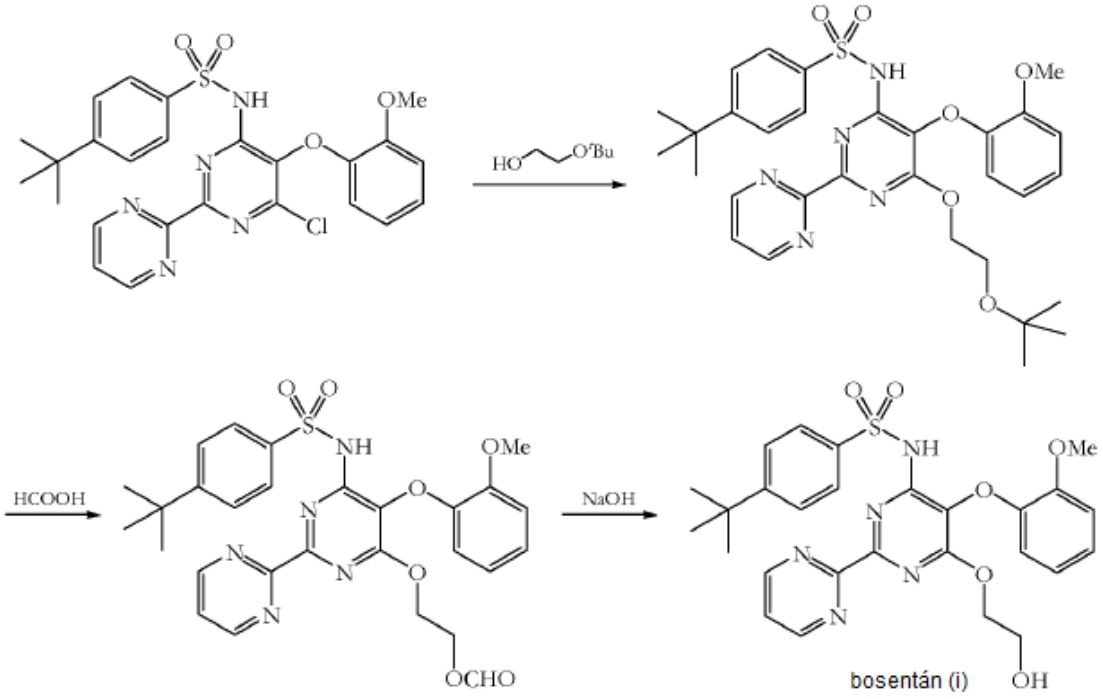
Esquema 1

Una de las desventajas de este procedimiento es la formación de un dímero de etilenglicol bis-sulfonamida indeseado que tiene la fórmula (ii) en la que dos moléculas de la molécula de monohaluro de pirimidina están acopladas con una molécula de etilenglicol. La eliminación de esta impureza requiere etapas de separación costosas y laboriosas. Para minimizar la formación de esta impureza, se usa un gran exceso de etilenglicol. Sin embargo, usar un exceso grande de etilenglicol no es práctico en una escala industrial grande, porque el etilenglicol es tóxico y su alto punto de ebullición significa que su eliminación por destilación consume energía y tiempo.



Se han descrito muchos otros procedimientos para la preparación del bosentán, sin embargo, todos son procedimientos de múltiples etapas que requieren procedimientos de purificación engorrosos para obtener el producto puro.

El documento US 6136971 describe un procedimiento (como se muestra en el esquema 2) para la preparación de bosentán con alta pureza por HPLC (99.1%) y resuelve el problema de la formación de dímeros usando un anión de 1,2-diheteroetileno monoprotegido. En un aspecto particularmente preferido de la invención descrita, el grupo protector es un grupo tert-butilo usado para proteger un grupo hidroxilo de etilenglicol como un éter. El grupo protector se elimina luego con ácido fórmico para producir un derivado de etilenglicol sulfonamida protegido con formiloxi. El tratamiento de este compuesto con una base, preferiblemente hidróxido de sodio produce luego un derivado de etilenglicol sulfonamida que contiene un grupo hidroxi libre, a saber, bosentán.



Esquema 2

A la vista de las desventajas anteriores asociadas con la técnica anterior, existe la necesidad de un procedimiento mejorado para la preparación de bosentán que sea económico y de alto rendimiento y que proporcione el bosentán con un alto grado de pureza.

Resumen de la invención

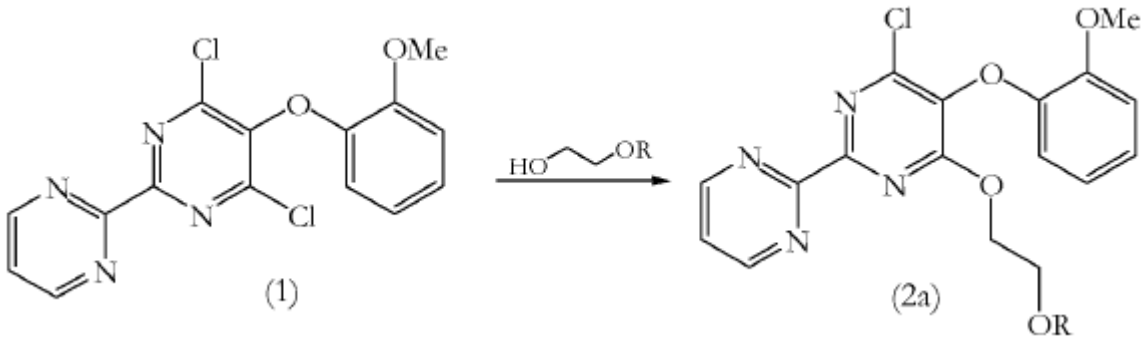
Los presentes inventores han descubierto que el acoplamiento de un compuesto de dicloro, 4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)- 2,2'-bipirimidina (1), con un etilenglicol monoprotegido de fórmula $HOCH_2CH_2OR$, donde R es una unidad estructural de protección de hidroxilo, seguido de la introducción de un grupo sulfonamida en la siguiente etapa proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de bosentán con una pureza muy alta. Este procedimiento tiene la ventaja única y sorprendente de requerir menos sulfonamida que los procedimientos de la técnica anterior, que es una materia prima costosa en comparación con el derivado de etilenglicol.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una síntesis eficiente y económica de bosentán, que es de alto rendimiento y proporciona el producto con muy alta pureza a escala comercial.

Los presentes inventores han descubierto que el acoplamiento del compuesto dicloro (1) con el componente de etilenglicol monoprotegido primero y luego la introducción de la unidad estructural sulfonamida en una segunda etapa en oposición a los procedimientos de la técnica anterior donde la unidad estructural sulfonamida se acopla al compuesto de dicloro (1) primero y el etilenglicol monoprotegido se adiciona en una segunda etapa, proporciona un procedimiento con un número de ventajas sorprendentes. En particular, el procedimiento, que proporciona además un intermedio novedoso que tiene la fórmula (2a) según la invención, da como resultado que el bosentán tenga una pureza de más de 99.70%,

preferiblemente más de 99.8%, y más preferiblemente más de 99.9%. Dichos niveles de pureza no se han visto anteriormente en la técnica anterior.



De acuerdo con lo anterior, un primer aspecto según la invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de bosentán usando un compuesto de fórmula (2a). En una realización según la invención, el procedimiento comprende las etapas de:

(a) adicionar un compuesto de dicloro de fórmula (1) a un etilenglicol monoprotegido de fórmula $HOCH_2CH_2OR$, en donde R es una unidad estructural de protección de hidroxilo, dando como resultado una mezcla de reacción que comprende un compuesto de fórmula (2a);

(b) acoplar el compuesto (2a) con 4-tert-butil fenil sulfonamida;

(c) eliminar la unidad estructural de protección R; y

(d) aislar el bosentán de la mezcla obtenida en la etapa (c).

En una realización particularmente preferida, R es estable en condiciones básicas y levemente ácidas. Por supuesto, experto se dará cuenta de que hay un número de grupos adicionales que pueden servir como unidades estructurales de protección del etilenglicol, de hecho, cualquier grupo protector de hidroxilo que sea estable en condiciones básicas y levemente ácidas será apropiado para su uso en el funcionamiento de la invención. Se pueden encontrar ejemplos de dichos grupos protectores en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (3rd ed., John Wiley & Sons, 1999). De acuerdo con lo anterior, los grupos R particularmente preferidos se pueden seleccionar del grupo que comprende unidades estructurales alquilo, arilo, arilalquilo, alilo, sililo, benzoato y pivalato. En una realización particularmente preferida, R es tert-butilo.

Una temperatura de reacción preferida para este acoplamiento del etilenglicol monoprotegido y la 4,6-dicloro- 5-(2-metoxifenoxi)-2,2'-bipirimidina (1) es desde aproximadamente 15 °C a aproximadamente 90 °C, más preferiblemente desde aproximadamente 30 °C a aproximadamente 90 °C, y más preferiblemente desde aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C. Un tiempo de reacción preferido es aproximadamente 1-10 horas, más preferiblemente aproximadamente 1-5 horas, y más preferiblemente aproximadamente 1-3 horas. Preferiblemente se usan desde aproximadamente 1 equivalentes (eq) a aproximadamente 10 equivalentes (eq) de etilenglicol monoprotegido con respecto a 4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-2,2'-bipirimidina (1), más preferiblemente aproximadamente 1 eq a aproximadamente 5 eq, y más preferiblemente aproximadamente 3 eq. En realizaciones particularmente preferidas, el etilenglicol monoprotegido se hace reaccionar con la 4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-2,2'-bipirimidina (1) en presencia de una base. Preferiblemente, la base se selecciona del grupo que comprende hidróxidos de metal alcalino (tales como hidróxido de litio e hidróxido de sodio), hidróxidos de metal alcalinotérreo, metal de sodio, DBU, DBN, dimetilaminopiridina (DMAP) y piridina. Más preferiblemente, la base es un hidróxido de metal alcalino y una base particularmente preferida es hidróxido de sodio. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico, que preferiblemente es tolueno, pero los solventes alternativos se pueden seleccionar del grupo que comprende tolueno, xileno, dimetilsulfóxido (DMSO), tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida.

En la etapa (b), el compuesto (2a) se acopla con 4-tert-butil fenil sulfonamida. Preferiblemente se usan aproximadamente 1 eq a aproximadamente 2 eq de 4-tert-butil fenil sulfonamida con respecto al compuesto (2a), preferiblemente aproximadamente 1 eq. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, tal como carbonato de potasio. Una temperatura de reacción preferida es desde aproximadamente 100 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente aproximadamente 120 °C. Un tiempo de reacción preferido es aproximadamente 8-15 horas, preferiblemente aproximadamente 10 horas. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico, tal como DMSO.

En una realización adicional, la unidad estructural de protección de etilenglicol se puede eliminar por cualquier medio conocido en la técnica. Por ejemplo, los inventores han descubierto que la acidificación seguida de tratamiento con una base es particularmente eficaz para eliminar el grupo protector. Las condiciones de eliminación particularmente preferidas implican el tratamiento con ácido fórmico seguido de tratamiento con hidróxido de sodio, particularmente en la realización preferida en la que el grupo protector es una unidad estructural de éter tert-butílico.

En otra realización preferida, el bosentán se aísla en la etapa (d) por filtración y se seca a presión reducida hasta que se consigue un peso constante.

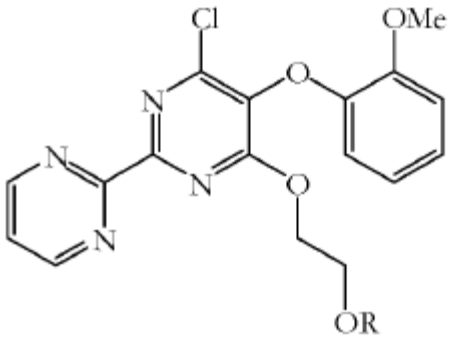
El procedimiento de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención se lleva a cabo preferiblemente a escala industrial, preferiblemente proporcionando bosentán en lotes de aproximadamente 500g, 1kg, 2kg, 5kg, 10kg, 50kg, 100kg o más.

El procedimiento de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención proporciona preferiblemente bosentán con un rendimiento molar de 30%, 40%, 50%, 60% o más a partir del compuesto de dicloro de fórmula (1).

El procedimiento de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención se lleva a cabo preferiblemente sin el uso de cromatografía.

El bosentán obtenido por el procedimiento de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención preferiblemente tiene una pureza de HPLC de 97% o más, preferiblemente 98% o más, preferiblemente 99% o más, preferiblemente 99.3% o más, preferiblemente 99.5% o más, preferiblemente 99.7% o más, preferiblemente 99.8% o más, preferiblemente 99.9% o más. Preferiblemente, el bosentán comprende menos de aproximadamente 0.1%, preferiblemente menos de aproximadamente 0.05% de la impureza del dímero (ii) (medida por HPLC).

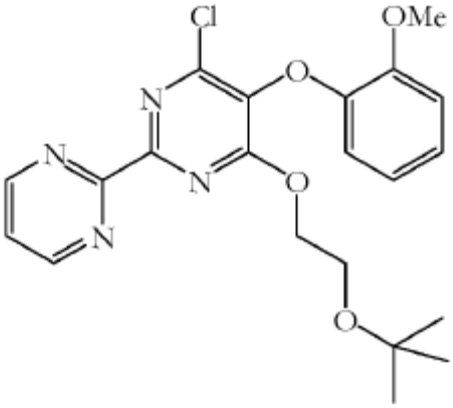
De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un nuevo compuesto de fórmula (2a) o sales o formas cristalinas del mismo:



(2a)

,

en la que R es una unidad estructural de protección de hidroxilo seleccionada del grupo que comprende unidades estructurales alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, alquilarilo, alquenilarilo, alquinilarilo, alilo, sililo, benzoato y pivalato. Preferiblemente, R es tertbutilo, que proporciona un compuesto que tiene estructura (2):



(2)

Se ha encontrado que este compuesto es útil en la preparación de ciertos compuestos de sulfonamida, en particular bosentán. Por supuesto, será evidente para el experto que se pueden utilizar diferentes formas del nuevo intermedio en el funcionamiento de la invención. Pueden comprender formas de sal, diferentes formas cristalinas o formas amorfas, o isómeros. Los inventores han descubierto que las sales seleccionadas del siguiente grupo son particularmente útiles, comprendiendo dicho grupo: una sal tartrato, succinato, oxalato, pimelato, adipato, acetato, suberato, salicilato, mesilato, malato, malonato, maleato, canforsulfonato, mandelato, clorhidrato, sulfato de hidrógeno, sulfato, bromhidrato, besilato, benzoato, dihidrogenofosfato, glutarato o citrato. De nuevo se entenderá que las sales se pueden preparar por cualquier medio conocido en la técnica, en particular por reacción con el ácido correspondiente.

En un tercer aspecto según la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (2a) que comprende acoplar un compuesto de dicloro de fórmula (1) a un etilenglicol monoprotegido que tiene la fórmula $HOCH_2CH_2OR$, en la que R es como se describió anteriormente. Preferiblemente R es estable en condiciones básicas y levemente ácidas, particularmente preferido en el que R se puede seleccionar del grupo que comprende unidades estructurales alquilo, arilo, arilalquilo, alilo, sililo, benzoato y pivalato, pero más preferiblemente R es tert-butilo. El experto sabrá que hay un número de grupos adicionales que pueden servir como unidades estructurales de protección en el etilenglicol como se describió previamente en relación con el primer aspecto de la presente invención.

Una temperatura de reacción preferida para este acoplamiento es desde aproximadamente 15 °C a aproximadamente 90 °C, más preferiblemente desde aproximadamente 30 °C a aproximadamente 90 °C, y más preferiblemente desde aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C. Un tiempo de reacción preferido es aproximadamente 1-10 horas, más preferiblemente aproximadamente 1-5 horas, y más preferiblemente aproximadamente 1-3 horas. Preferiblemente, se usan desde aproximadamente 1 equivalentes (eq) a aproximadamente 10 equivalentes (eq) de etilenglicol monoprotegido con respecto al compuesto dicloro de fórmula (1), más preferiblemente aproximadamente 1 eq a aproximadamente 5 eq, y más preferiblemente aproximadamente 3 eq. En realizaciones particularmente preferidas, el etilenglicol monoprotegido se hace reaccionar con la 4,6-dicloro-5-(2-metoxifenoxi)-2,2'-bipirimidina (1) en presencia de una base. Preferiblemente, la base se selecciona del grupo que comprende hidróxidos de metal alcalino (tal como hidróxido de litio y de sodio), hidróxidos de metal alcalinotérreo, metal de sodio, DBU, DBN, DMAP y piridina. Más preferiblemente, la base es un hidróxido de metal alcalino y una base particularmente preferida es hidróxido de sodio. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico, que preferiblemente es tolueno, pero los solventes alternativos se pueden seleccionar del grupo que comprende tolueno, xileno, dimetilsulfóxido (DMSO), tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida.

La preparación del derivado de etilenglicol pirimidina monoprotegido de fórmula (2a) o (2) usando un derivado de etilenglicol monoprotegido evita la formación del compuesto de etilenglicol bis-sulfonamida no deseado de fórmula (ii). Sin estar ligado a ninguna teoría, se cree que en algunos procedimientos descritos en la técnica anterior tal como por ejemplo el documento US 5292740, el grupo hidroxi de algunos de los derivados de etilenglicol formados inicialmente reacciona con etilenglicol sódico ($NaOCH_2CH_2OH$) sin reaccionar u otras bases que pueden estar presentes en la mezcla de reacción para formar un anión que luego reacciona con otra molécula de monohaluro de pirimidina para producir el derivado de etilenglicol bis-sulfonamida no deseado. Al usar el derivado de etilenglicol pirimidina monoprotegido (2a) o (2), la presente invención elimina cualquier posibilidad de formar dicho anión, eliminando de este modo por completo la producción del derivado de etilenglicol blisulfonamida no deseado. Esta eliminación de la producción del derivado de etilenglicol bis-sulfonamida indeseable da como resultado un mayor rendimiento global del producto y una purificación del producto más sencilla.

El procedimiento de acuerdo con el tercer aspecto de la presente invención se lleva a cabo preferiblemente a escala industrial, proporcionando preferiblemente el compuesto (2a) en lotes de aproximadamente 500g, 1kg, 2kg, 5kg, 10kg, 50kg, 100kg o más.

El procedimiento de acuerdo con el tercer aspecto de la presente invención proporciona preferiblemente el compuesto (2a) con un rendimiento molar de 80%, 85%, 90% o más a partir del compuesto de dicloro de fórmula (1).

El procedimiento de acuerdo con el tercer aspecto de la presente invención se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 90 ° C, 80 ° C, 70 ° C, 60 ° C o menos.

El procedimiento de acuerdo con el tercer aspecto de la presente invención se lleva a cabo preferiblemente sin el uso de cromatografía.

En todos los aspectos de la presente invención descritos anteriormente, R es una unidad estructural de protección de hidroxilo. Preferiblemente, R se selecciona del grupo que comprende unidades estructurales alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, alquilarilo, alquenilarilo, alquinilarilo, alilo, sililo, benzoato y pivalato. Preferiblemente, R se selecciona del grupo que comprende unidades estructurales alquilo, arilo, arilalquilo, alilo, sililo, benzoato y pivalato.

Las unidades estructurales alquilo, alquenilo y alquinilo comprenden preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Una unidad estructural alquilo preferida es tert-butilo.

Preferiblemente, una unidad estructural arilo comprende de 4 a 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono. Una unidad estructural arilo típica es fenilo.

Las unidades estructurales arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, alquilarilo, alquenilarilo y alquinilarilo preferiblemente comprenden de 5 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 7 a 15 átomos de carbono. Una unidad estructural arilalquilo típica es bencilo.

Preferiblemente, una unidad estructural alilo es un grupo $-CH_2-CH=CH-R'$, donde R' es hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, alquilarilo, alquenilarilo o alquinilarilo. Preferiblemente, R' es hidrógeno.

Preferiblemente, una unidad estructural sililo es un grupo $-SiR'_3$, donde R' se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, alquilarilo, alquenilarilo o alquinilarilo. Las unidades estructurales sililo típicas son trimetilsililo (TMS), trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietildisopropilsililo, dimetil-t-hexilsililo, t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo (TPS), difenilmetilsililo (DPMS), y t-butilmetoxifenilsililo (TBMPS).

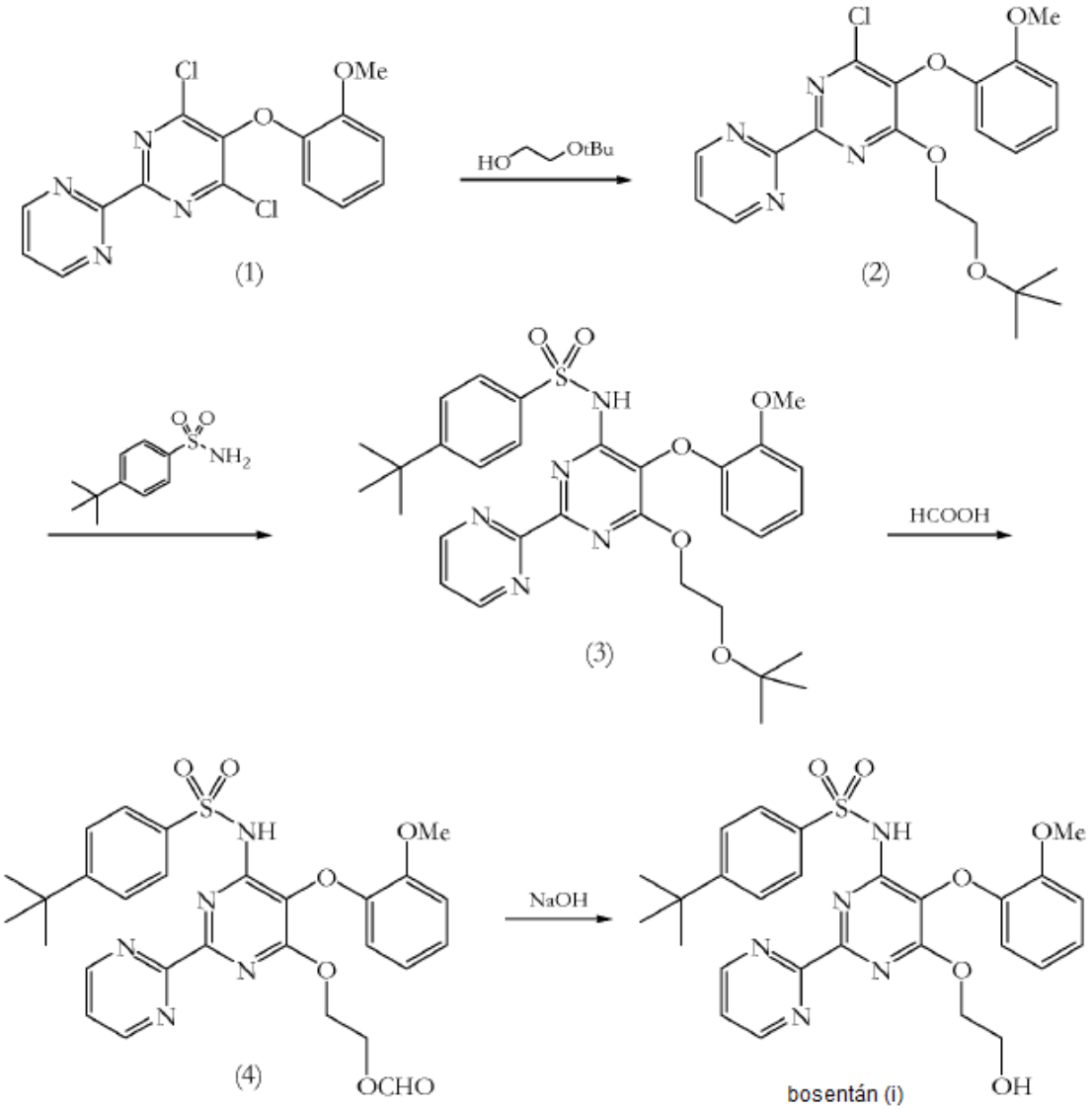
El bosentán preparado mediante un procedimiento según la invención se puede usar para proporcionar una composición farmacéutica. Preferiblemente, la composición es una composición sólida, más preferiblemente una composición de comprimido o cápsula.

Los detalles de la invención, sus objetos y ventajas se explican a continuación en mayor detalle en relación con ilustraciones de ejemplo.

Ejemplos

Preparación de bosentán

Un procedimiento según la invención se representa a continuación como un diagrama esquemático. Las descripciones de los números compuestos se refieren a los compuestos numerados en el diagrama esquemático.



Procedimiento para la conversión del compuesto (1) en (2) (etapa 1)

Se adicionó hidróxido de sodio (1 eq) a etilenglicol mono tert-butil éter (3 eq) en tolueno (7 vol). Se adicionó el compuesto (1) (1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 55 ºC, durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se acidificó con una mezcla 1:1 de HCl concentrado y agua (0.4 vol) a pH 2. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (5 vol). El tolueno se separó por destilación a 40 ºC al vacío (10 mbar) y el producto (compuesto (2)) se obtuvo como un sólido de color marrón claro (rendimiento molar = 90%).

Procedimiento para la conversión del compuesto (2) en 3 (etapa 2)

Se calentó una mezcla de DMSO, (10 vol), carbonato de potasio (1.2 eq), 4-tert-butil fenil sulfonamida (1 eq) y compuesto (2) (1 eq) a 120 °C, durante 10 horas. Una vez completada la reacción, se adicionó agua (25 vol) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se acidificó con una solución de ácido tartárico (1,8 eq) en agua (25 vol) a pH 3, y el sólido precipitado se filtró a vacío y se secó al vacío (10 mbar) a 50 °C, durante 2 horas. El producto (compuesto (3)) se obtuvo como un sólido de color marrón claro (rendimiento molar = 100%).

Procedimiento para la conversión del compuesto (3) en (4) (etapa 3)

El compuesto (3) (1 eq) en ácido fórmico (2 vol) se calentó a 85 °C, durante 4 horas. Se adicionó tolueno (8.3 vol) a la mezcla de reacción y el ácido fórmico se destiló azeotrópicamente usando tolueno a vacío (10 mbar) a 50 ºC. El aceite espeso de color marrón obtenido se recogió en etanol (3.3 vol) y se calentó a reflujo. La solución clara se enfrió a 25-30

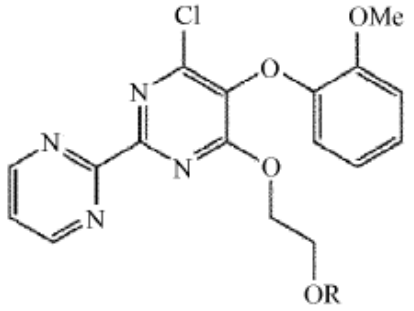
°C, se agitó durante 3 horas y el sólido resultante se filtró. El sólido húmedo se mezcló con etanol (1.6 vol), se calentó a reflujo y se enfrió a 25-30 °C. El sólido resultante (compuesto (4)) se filtró a continuación (rendimiento molar = 47%).

Procedimiento para la conversión del compuesto (4) en bosentán (i) (etapa 4)

El compuesto (4) (1 eq) se tomó en etanol (2.5 vol) y se adicionó a una solución de hidróxido de sodio (3 eq) en agua (2 vol). Se adicionó agua (6 vol) a la solución clara y se agitó a 25-30 °C, durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó con HCl concentrado (0.33 vol) a pH 5.5, se adicionó agua (10 vol) y la mezcla se agitó durante 1 hora y se filtró. Se obtuvo un sólido de color blanco que se secó al vacío durante 4 horas. El bosentán resultante tenía una pureza de HPLC = 99.71% (rendimiento molar = 93%).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación del bosentán usando un compuesto de fórmula (2a):



(2a) ,

en la que R es una unidad estructural de protección de hidroxilo.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R es:

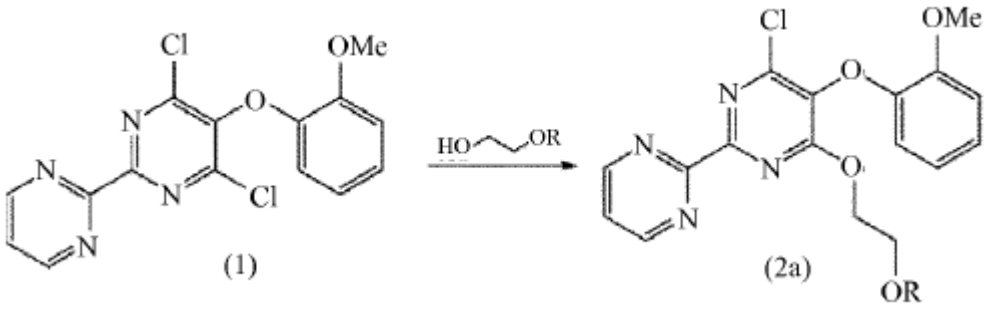
(i) estable en condiciones básicas y levemente ácidas; y/o

(ii) seleccionado del grupo que comprende unidades estructurales alquilo, arilo, arilalquilo, alilo, sililo, benzoato y pivalato; y/o

(iii) tert-butilo.

3. Un procedimiento de preparación del bosentán que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de dicloro de fórmula (1) con un etilenglicol monoprotegido de fórmula $HOCH_2CH_2OR$, en la que R es una unidad estructural de protección de hidroxilo, para proporcionar un compuesto de fórmula (2a):



(1) (2a) ;

(b) acoplar el compuesto (2a) con 4-tert-butil fenil sulfonamida;

(c) eliminar la unidad estructural de protección R; y

(d) aislar el bosentán de la mezcla obtenida en la etapa (c).

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que R es:

(i) estable en condiciones básicas y levemente ácidas; y/o

(ii) seleccionado del grupo que comprende unidades estructurales alquilo, arilo, arilalquilo, alilo, sililo, benzoato y pivalato; y/o

(iii) tert-butilo; y/o

(iv) tert-butilo, y en el que el grupo tert-butilo se elimina por tratamiento con ácido fórmico seguido de tratamiento con hidróxido de sodio.

5. Un procedimiento según la reivindicación 3 o 4, en el que en la etapa (a) el compuesto de dicloro de fórmula (1) y el etilenglicol monoprotegido se hacen reaccionar en presencia de:

(i) una base; y/o

(ii) una base seleccionada del grupo que comprende hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalinotérreo, metal de sodio, DBU, DBN, DMAP y piridina; y/o

(iii) un hidróxido de metal alcalino; y/o

(iv) hidróxido de litio o sodio; y/o

(v) hidróxido de sodio.

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en el que:

(i) el procedimiento se lleva a cabo en un solvente orgánico; y/o

(ii) la etapa (a) se lleva a cabo en un solvente orgánico seleccionado del grupo que comprende tolueno, THF, xileno, DMF, DMSO, acetonitrilo y dimetilacetamida; y/o

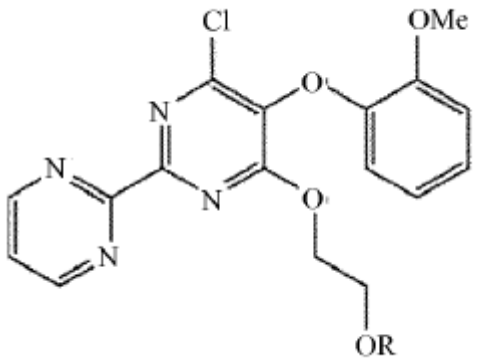
(iii) la etapa (a) se lleva a cabo en tolueno; y/o

(iv) la mezcla de reacción en la etapa (a) se calienta entre aproximadamente 30-90ºC; y/o

(v) la mezcla de reacción en la etapa (a) se calienta entre aproximadamente 50-60ºC; y/o

(vi) el bosentán se aísla en la etapa (d) por filtración y luego se seca a presión reducida hasta que se alcanza un peso constante.

7. Un compuesto que tiene la estructura que se muestra en la fórmula (2a) o una sal o forma cristalina del mismo:



(2a)

en la que R es una unidad estructural de protección de hidroxilo seleccionada del grupo que comprende unidades estructurales alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, alquilarilo, alquenilarilo, alquinilarilo, alilo, sililo, benzoato y pivalato.

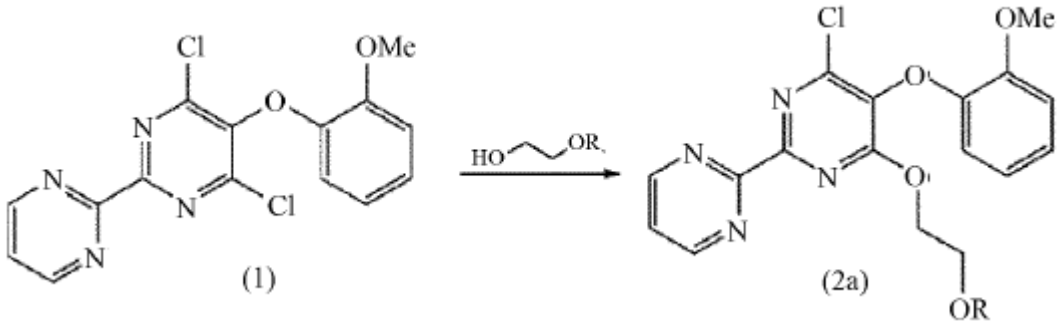
8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R es:

(i) seleccionado del grupo que comprende unidades estructurales alquilo, arilo, arilalquilo, alilo, sililo, benzoato y pivalato; y/o

(ii) tert-butilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 7 u 8, en el que la sal se selecciona del grupo que comprende: una sal tartrato, succinato, oxalato, pimelato, adipato, acetato, suberato, salicilato, mesilato, malato, malonato, maleato, canforsulfonato, mandelato, clorhidrato, hidrogenosulfato, sulfato, bromhidrato, besilato, benzoato, dihidrogenofosfato, glutarato o citrato.

10. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (2a) que comprende acoplar un compuesto de dicloro de fórmula (1) a un etilenglicol monoprotegido de fórmula $HOCH_2CH_2OR$, en la que R es una unidad estructural de protección de hidroxilo, para proporcionar un compuesto de fórmula (2a):



11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que R es

(i) estable en condiciones básicas y levemente ácidas; y/o

(ii) seleccionado del grupo que comprende unidades estructurales alquilo, arilo, arilalquilo, alilo, sililo, benzoato y pivalato; y/o

(iii) tert-butilo.

12. Un procedimiento según la reivindicación 10 u 11, en el que el compuesto de dicloro de fórmula (1) está acoplado al etilenglicol monoprotegido en presencia de:

(i) una base; y/o

(ii) una base seleccionada del grupo que comprende hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalinotérreo, metal de sodio, DBU, DBN, DMAP y piridina; y/o

(iii) un hidróxido de metal alcalino; y/o

(iv) hidróxido de litio o sodio; y/o

(v) un solvente orgánico; y/o

(vi) un solvente orgánico seleccionado del grupo que comprende tolueno, THF, xileno, DMF, DMSO, acetonitrilo y dimetilacetamida; y/o

(vii) tolueno.

13. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en el que la mezcla de reacción se calienta a:

(i) entre aproximadamente 30-90 °C; y/o

(ii) entre aproximadamente 50-60 °C.