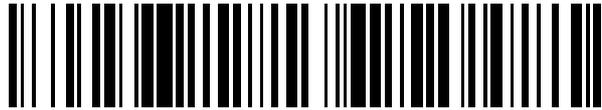


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 754**

51 Int. Cl.:

C07D 239/69 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2011 PCT/EP2011/066531**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012 WO12041764**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2011 E 11761348 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 2621909**

54 Título: **Proceso para preparar monohidrato de bosentán y sus productos intermedios**

30 Prioridad:

01.10.2010 EP 10185950

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

29.05.2019

73 Titular/es:

**ZACH SYSTEM S.P.A. (100.0%)
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (Milano), IT**

72 Inventor/es:

**COTARCA, LIVIUS;
VERZINI, MASSIMO;
MELOTTO, ELISA;
MICHIELETTO, IVAN;
MELLONI, ALFONSO;
MARAGNI, PAOLO;
VOLPICELLI, RAFFAELLA;
ANDRETTO, MAURO y
COLLI, CORRADO**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 714 754 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

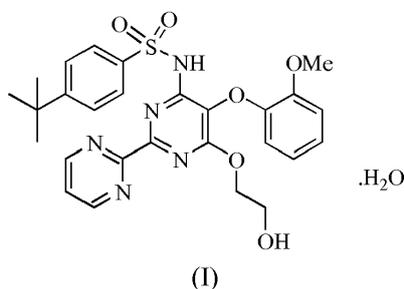
Proceso para preparar monohidrato de bosentán y sus productos intermedios.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un proceso para preparar monohidrato de bosentán. En particular, la presente invención se refiere a la preparación de la nueva sal sódica de 4-terc-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-pirimidinil)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida como solvato de etilenglicol (solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán), que es útil para obtener monohidrato de bosentán en forma pura.

15 **Antecedentes de la invención**

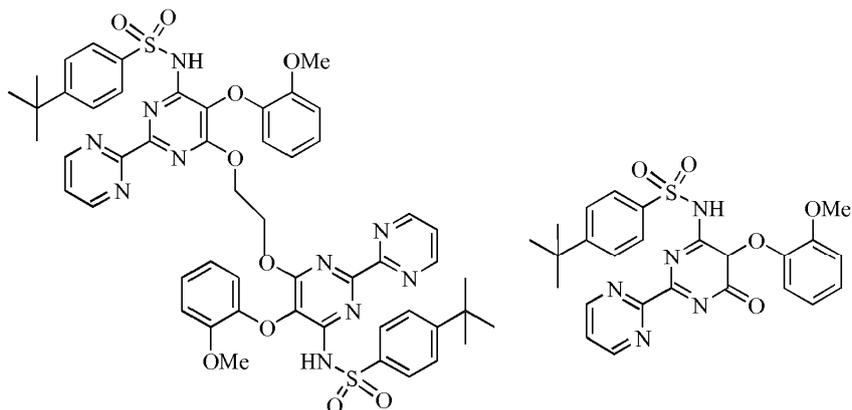
El monohidrato de bosentán, el principio activo del producto farmacéutico Tracleer®, es un antagonista del receptor de endotelina que pertenece a una clase de derivados de pirimidina altamente sustituidos, que tiene la denominación química de monohidrato de 4-terc-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-pirimidinil)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida y la fórmula estructural (I) siguiente:



20 El monohidrato de bosentán se desarrolló para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Hoffmann La-Roche, documento EP 526 708, divulga la preparación de sal sódica de bosentán bruta, que implica el acoplamiento de 4-terc-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-pirimidinil)pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida y etilenglicolato sódico en etilenglicol como disolvente a una temperatura de 100°C. Un proceso similar se divulga en el documento WO 2009/004375.

La formación de la impureza dimérica de fórmula (Ia) y de la impureza de pirimidinona de fórmula (Ib)



30 (Ia)

(Ib)

es un inconveniente conocido del denominado proceso de primera generación (ver Harrington *et al.*, Organic Process Research & Development 2002, vol. 6, 120-124).

35 El control de las impurezas es actualmente una cuestión fundamental para el fabricante de fármacos, que está obligado por las autoridades reguladoras a incluir en la presentación de la autorización de comercialización de un producto farmacológico datos analíticos que demuestren que no se encuentran impurezas en el principio farmacéutico activo (API) en el momento de la fabricación, o que estas están presentes en niveles aceptables.

5 Por lo tanto, la formación de cualquier impureza y en particular, en el presente caso, la formación de impurezas diméricas y de pirimidinona identificadas anteriormente requiere etapas de separación costosas y laboriosas para aislar un monohidrato de bosentán farmacéuticamente adecuado. Por ejemplo, según el artículo de Harrington citado anteriormente, se requieren al menos dos cristalizaciones del producto final a partir de metanol-acetato de isopropilo para reducir dichos niveles de impurezas.

10 Para evitar la formación de la impureza dimérica no deseada, en el documento EP 1 254 121, por Hoffmann La-Roche, se realizó una variación de la etapa final utilizando, en lugar de etilenglicol sódico, un etilenglicol monoprotectado, tal como etilenglicol (mono)protectado con terc-butiléter. Después de acoplar el etilenglicol protegido con terc-butiléter con el producto intermedio 6-cloro-sulfonamida, el grupo terc-butilo se hidroliza con ácido fórmico para obtener un derivado de formilo, que se elimina con hidróxido de sodio (NaOH) para producir bosentán.

15 Como se deduce de la técnica anterior mencionada anteriormente, existe la necesidad de un proceso para preparar monohidrato de bosentán en una forma pura mediante un procedimiento eficaz, que pueda aplicarse a la producción industrial a gran escala.

Sumario de la invención

20 En el contexto de la presente invención se ha identificado un procedimiento alternativo práctico que permite descargar fácilmente impurezas diméricas e impurezas de pirimidinona no deseadas y proporciona un proceso eficaz para preparar monohidrato de bosentán aceptable para su administración a humanos y susceptible de uso a escala industrial. El procedimiento de la presente invención comprende la utilización de sal sódica de bosentán, obtenida en una forma de solvato de etilenglicol no divulgada previamente.

25 En un primer aspecto, la presente invención se refiere, por lo tanto, a un nuevo solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán, que puede utilizarse en la producción de una forma pura de monohidrato de bosentán.

30 En un aspecto particular, la presente invención se refiere a una forma cristalina de un nuevo solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán.

En un aspecto más particular, la presente invención se refiere a la forma cristalina del nuevo solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán, caracterizada por el patrón de XRPD de la figura 1.

35 Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un nuevo solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán.

40 En otro aspecto, la presente invención comprende además la utilización de sal sódica de bosentán como un solvato de etilenglicol para la preparación de monohidrato de bosentán.

En otro aspecto, la presente invención proporciona además un procedimiento para preparar monohidrato de bosentán con alta pureza, utilizando solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

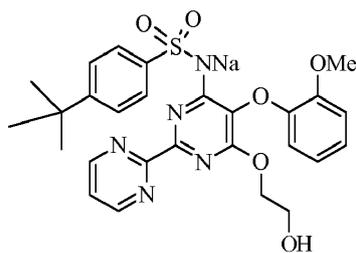
45 La figura 1 es un patrón característico de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para el solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán.

50 La figura 2 es un patrón característico de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para la sal sódica de bosentán pura.

La figura 3 es un patrón característico de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para monohidrato de bosentán.

55 Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un nuevo solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán de fórmula (IV)



(IV)

El solvato de etilenglicol de la sal sódica de bosentán de fórmula (IV) se puede utilizar en la producción de una forma pura de monohidrato de bosentán de fórmula (I).

5

En un aspecto particular, la presente invención se refiere a la forma cristalina de un nuevo solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán, que presenta un XRPD que comprende picos expresados en los siguientes valores de grados dos theta: 6.4, 8.4, 9.0, 9.9, 12.0, 18.2 y 20.4, más o menos 0.2 grados.

10

En un aspecto más particular, la presente invención se refiere a la forma cristalina de un nuevo solvato de etilenglicol de la sal sódica de bosentán bruta caracterizado por el patrón de XRPD de la figura 1.

15

En la presente memoria también se divulga la sal sódica de bosentán pura, es decir, la sal sódica de bosentán sustancialmente exenta de impurezas diméricas y de pirimidona, que no forma parte de la invención y que presenta un XRPD que comprende picos expresados en los siguientes valores de grados dos theta: 6.6, 7.8, 9.0, 10.2 y 25.2, más o menos 0.2 grados, como en el patrón XRPD de la figura 2.

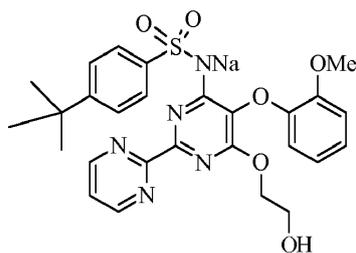
20

Tal como se usa en la presente memoria, "sal sódica de bosentán pura" significa sal sódica de bosentán sustancialmente exenta de impurezas diméricas y de pirimidona, es decir, se refiere a la sal sódica de bosentán en la que el contenido total de dichas impurezas es inferior a aproximadamente 0.3% p/p, medido mediante cromatografía líquida de alto rendimiento ("HPLC"), y el contenido de cada impureza individual es inferior a aproximadamente 0.15% p/p, medido mediante HPLC; más específicamente, el contenido total de dichas impurezas es inferior a aproximadamente 0.2% p/p medido mediante HPLC, y el contenido de cada impureza individual es inferior a aproximadamente 0.1% p/p medido mediante HPLC; aún más específicamente, el contenido total de dichas impurezas es inferior a aproximadamente 0.1% p/p medido mediante HPLC, el contenido de cada impureza individual es inferior a aproximadamente 0.05% p/p medido mediante HPLC; y de la forma más específica está esencialmente exenta de dichas impurezas.

25

30

Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un nuevo solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán de fórmula (IV)

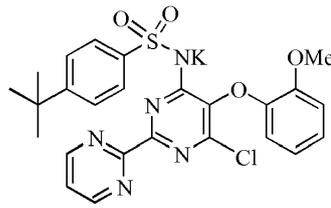


(IV)

que comprende

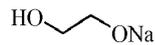
35

- a) acoplar sal potásica de 4-terc-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxy)-2-(2-pirimidinil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida de fórmula (II)



(II)

con etilenglicolato sódico de fórmula (III)



(III)

5

operando en etilenglicol como disolvente, calentando la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre 65°C y 75°C;

10

- b) permitir o promover la precipitación de la sal sódica de bosentán deseada como solvato de etilenglicol; y
- c) recuperarla de la mezcla de reacción.

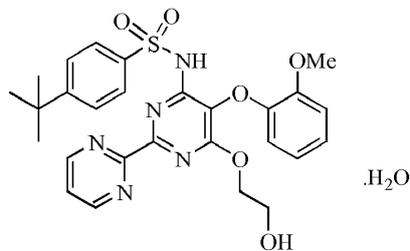
15

En otro aspecto, la presente invención comprende también la utilización de solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán tal como se ha definido anteriormente para la preparación de monohidrato de bosentán de fórmula (I).

20

En otro aspecto, la presente invención proporciona también un procedimiento para preparar monohidrato de bosentán de fórmula (I) utilizando el solvato de etilenglicol de bosentán sódico de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona además un procedimiento para preparar monohidrato de bosentán de fórmula (I)



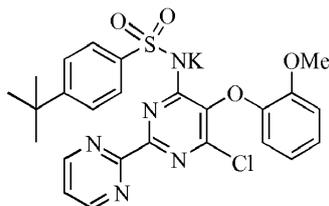
(I)

25

que comprende:

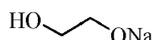
30

- a) acoplar la sal potásica de 4-terc-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-pirimidinil)pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida de fórmula (II)



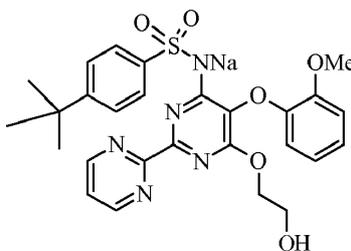
(II)

con etilenglicolato sódico de fórmula (III)



(III)

- 5 operando en etilenglicol como disolvente, calentando la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre 65°C y 75°C para obtener la sal sódica de bosentán de fórmula (IV) como un solvato de etilenglicol.



(IV)

- 10 b) permitir o promover la precipitación de la sal sódica de bosentán como solvato de etilenglicol de la mezcla de reacción;
- c) recuperar la sal sódica de bosentán como solvato de etilenglicol de la mezcla de reacción;
- 15 d) proporcionar una solución de solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán de fórmula (IV) en etanol solo o en una mezcla con acetona y/o ciclohexano a una temperatura comprendida entre 65°C y 75°C;
- e) permitir o promover la cristalización de la sal sódica de bosentán de fórmula (IV) a partir de la solución;
- 20 f) recuperar la sal sódica de bosentán de fórmula (IV); y
- g) convertir la sal sódica de bosentán en monohidrato de bosentán de fórmula (I); dicho proceso se caracteriza por que la impureza dimérica de fórmula (Ia) y la impureza de pirimidinona de fórmula (Ib), tal como se han definido anteriormente, que pueden generarse al realizar las etapas de reacción a) a d),
- 25 permanecen en la solución sobrenadante cuando se obtiene la sal sódica de bosentán en las etapas de reacción e) y f); es decir, la sal sódica de bosentán recuperada en la etapa f) está sustancialmente exenta de dichas impurezas.

30 El monohidrato de bosentán de fórmula (I) obtenido según el proceso de la presente invención se encuentra en forma cristalina, presenta un XRDP como se expone en la figura 3, cuyos picos característicos coinciden con los datos de las celdas de monohidrato de bosentán tal como se describen por Harada *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry, Elsevier Science Ltd., Vol. 9, 1 de enero de 2001, 2955-2968, página 2967, parte superior de la segunda columna.

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término "solvato" significa una forma cristalina que incluye, como parte de su estructura cristalina, una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente a partir del que se ha precipitado el cristal.

40 Todos los reactivos están disponibles comercialmente y se utilizan sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario en la presente memoria descriptiva.

Según la presente invención, el acoplamiento según la etapa a) puede llevarse a cabo calentando la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre 65°C y 75°C, preferentemente entre 68°C y 72°C, y manteniendo dicha temperatura hasta completar la formación del solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán.

45 Típicamente, la precipitación de la sal sódica de bosentán como solvato de etilenglicol en la etapa b) puede iniciarse espontáneamente en un recipiente de reacción sin utilizar una ayuda externa; alternatively, la precipitación de la sal sódica de bosentán como solvato de etilenglicol en la etapa b) puede iniciarse o promoverse sembrando la mezcla de reacción con "semillas" de sal sódica de bosentán como solvato de etilenglicol.

50 Típicamente, la recuperación de la sal sódica de bosentán como solvato de etilenglicol en la etapa c) se lleva a cabo mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la materia, tales como filtración, filtración al vacío, decantación, centrifugación o una combinación de los mismos, preferentemente mediante filtración.

Preferentemente, el solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán se recoge como una torta húmeda, en la que el etilenglicol residual es de 20% a 40%.

5 Como se ha expuesto anteriormente, el solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán obtenido según el proceso de la presente invención es estable, reproducible consecuentemente, y es particularmente adecuado para la preparación y la manipulación en masa. Además, el solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán mejora la gestión de las impurezas del proceso identificado anteriormente y es un producto intermedio útil en la preparación de monohidrato de bosentán de alta pureza.

10 Según la presente invención, la solución de solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán en la etapa d) se proporciona disolviendo solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán tal como se obtiene según la etapa c) en etanol solo o en una mezcla de etanol con acetona y/o ciclohexano como disolvente, preferentemente en una mezcla de etanol y acetona, a una temperatura comprendida entre 65°C y 75°C, preferentemente entre 68°C y 15 72°C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 2 horas, particularmente en una mezcla de etanol, acetona y ciclohexano. En un aspecto preferido, la solución de solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán se proporciona disolviendo solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán tal como se obtiene según la etapa c) en una mezcla de etanol, acetona y ciclohexano como disolvente, en la que, preferentemente, por lo menos aproximadamente 80%, más preferentemente por lo menos aproximadamente 85%, de forma adecuada por lo 20 menos aproximadamente 90% en peso del disolvente es etanol. Según la presente invención, la precipitación de la forma cristalina pura de la sal sódica de bosentán según la etapa e) puede iniciarse espontáneamente en un recipiente de reacción sin utilizar una ayuda externa, o alternativamente puede iniciarse o promoverse sembrando la mezcla de reacción con "semillas" de cristales de sal sódica de bosentán pura, para inducir la cristalización de la forma pura de sal sódica de bosentán. En un aspecto preferido, las "semillas" de cristales de 25 sal sódica de bosentán pura se cargan antes de añadir el disolvente.

Según la presente invención, la recuperación de la forma cristalina pura de la sal sódica de bosentán en la etapa f) se lleva a cabo separando el producto de la solución sobrenadante. Típicamente, la recuperación de la forma cristalina pura de la sal sódica de bosentán se lleva a cabo mediante cualquier procedimiento conocido por un experto en la materia, tal como filtración, filtración al vacío, decantación, centrifugación o una combinación de los 30 mismos. En una forma de realización preferida, la forma cristalina pura de la sal sódica de bosentán se recupera por filtración o centrifugación.

Si se desea, la forma cristalina pura de la sal sódica de bosentán obtenida mediante el proceso anterior se puede 35 secar adicionalmente para reducir la cantidad de disolventes residuales.

Según la presente invención, la conversión de la forma cristalina pura de la sal sódica de bosentán en monohidrato de bosentán de la etapa g) se puede llevar a cabo mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, siguiendo el procedimiento descrito en el documento EP 2072503. Alternativamente, la conversión de la 40 forma cristalina pura de la sal sódica de bosentán en monohidrato de bosentán se puede llevar a cabo, por ejemplo, en una mezcla de acetona/agua 1:1, ajustando el pH a 4-5 mediante la adición de ácido clorhídrico.

El compuesto de fórmula (II) es conocido y puede prepararse según procedimientos de la técnica anterior, por ejemplo, siguiendo el procedimiento descrito en el documento EP 1254121.

45 El compuesto de fórmula (III) es un compuesto conocido y se puede preparar según procedimientos de la técnica anterior, por ejemplo, siguiendo el procedimiento descrito en el documento EP 526708. Alternativamente, el compuesto de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente puede prepararse haciendo reaccionar metóxido de sodio (CH₃ONa) con etilenglicol.

50 Según otro aspecto de la presente invención, la preparación de sal sódica de bosentán como solvato de etilenglicol puede llevarse a cabo mediante un proceso que comprende la adición de sal potásica de 4-terc-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-pirimidinil)pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida de fórmula (II) directamente a la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (III) obtenida poniendo en contacto metóxido de sodio 55 (CH₃ONa) con etilenglicol.

En otro aspecto, la presente invención comprende también el uso de solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán tal como se ha definido anteriormente para la preparación de monohidrato de bosentán de fórmula (I).

60 Una ventaja particular de la presente invención es que la formación de sal sódica de bosentán como un solvato de etilenglicol proporciona, inesperadamente, la posibilidad de disolver completamente la misma en el disolvente junto con las impurezas no identificadas anteriormente, y por lo tanto inducir la precipitación de la sal sódica de bosentán pura insoluble a partir de la mezcla de reacción, y dejar dichas impurezas en la solución sobrenadante.

65 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1Preparación de solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán

5 Se añadieron 86.3 g (153 mmol) de sal potásica de 4-terc-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-pirimidinil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida (II) a una solución de etilenglicolato sódico (10 eq) en etilenglicol (1650 g). La mezcla se dejó calentar a 70°C durante aproximadamente 15 horas. Cuando se completó la reacción, la mezcla se enfrió a 50°C y se sembró solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán, proporcionando la precipitación. Se continuó enfriando a temperatura ambiente y la mezcla se envejeció
10 adicionalmente a esa temperatura durante 3 horas antes de recoger el sólido por filtración. Se obtuvieron 124.7 g del producto bruto deseado como material húmedo.

Ejemplo 2Preparación de solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán

15 Se añadieron 19.4 g (358.5 mmol) de metóxido de sodio en metanol a etilenglicol (381 g). La mezcla se calentó a 85°C y se retiró el metanol por destilación a presión reducida. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se añadieron 20.2 g (35.8 mmol) de sal potásica de 4-terc-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-pirimidinil)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida (II). La mezcla se dejó calentar a 70°C durante
20 aproximadamente 15 horas. Cuando se completó la reacción, la mezcla se enfrió a 50°C, se cargaron 17.4 g de agua desmineralizada y se sembró solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán, proporcionando la precipitación. Se continuó enfriando a temperatura ambiente y la mezcla se envejeció adicionalmente a esa temperatura durante 3 horas antes de recoger el sólido por filtración. Se obtuvieron 26,4 g del producto bruto
25 deseado como material húmedo.

Ejemplo 3Preparación de sal sódica de bosentán pura sustancialmente exenta de impurezas diméricas y de pirimidinona

30 A una mezcla del 92% de etanol, 5% de acetona y 3% de ciclohexano (300 g) se añadieron semillas de bosentán sódico cristalino puro. Se inició la agitación y se proporcionaron a la suspensión 124.7 g de solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán bruto húmedo obtenido en el ejemplo 1. La mezcla se calentó a 70°C durante aproximadamente 2 horas y a continuación se enfrió a 20°C en aproximadamente 1 hora. Este procedimiento se
35 repitió y finalmente la suspensión se envejeció a aproximadamente 20°C durante 5 horas adicionales. El sólido se filtró y la torta se lavó con una mezcla del 92% de etanol, 5% de acetona y 3% de ciclohexano (115 g). Se obtuvieron 71.2 g de la sal sódica de bosentán cristalina pura después de secar a 50°C al vacío durante la noche.

40 Contenido de impureza dimérica: 0.04% medido por HPLC

Contenido de impureza de pirimidinona: 0.05% medido por HPLC

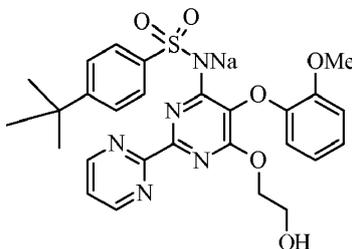
Ejemplo 4Preparación de monohidrato de bosentán

45 Se disolvieron 40 g de sal sódica de bosentán en acetona (353 g) y se añadieron 8.48 g de ácido clorhídrico. Las sales precipitadas se retiraron por filtración y la solución transparente se concentró por destilación hasta un volumen residual de 190 ml. La mezcla se enfrió a 55°C y se añadió lentamente gota a gota agua desmineralizada (58 g) manteniendo la temperatura a 55°C. Después de 2 horas de envejecimiento, la temperatura se redujo a 20°C en 1 hora y se agitó durante 2 horas adicionales a esa temperatura. El sólido precipitado se recogió por filtración y la torta se lavó con agua-acetona 1:1 (38 g). Se obtuvieron 39.4 g del
50 producto deseado después de secar al vacío.

55

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina de sal sódica de bosentán de fórmula (IV)



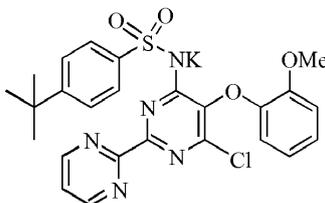
(IV)

5 caracterizada por que la forma de cristal incluye, como parte de su estructura cristalina, una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de etilenglicol.

- 10 2. Forma cristalina de solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán según la reivindicación 1, que presenta un XRPD que comprende unos picos expresados en los valores de grados dos theta siguientes: 6.4, 8.4, 9.0, 9.9, 12.0, 18.2 y 20.4, más o menos 0.2 grados.

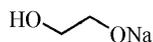
- 15 3. Proceso para preparar sal sódica de bosentán como solvato de etilenglicol según la reivindicación 1 o 2, que comprende:

- a) acoplar la sal potásica de 4-terc-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-pirimidin-il)-pirimidin-4-il]bencenosulfonamida de fórmula (II)



(II)

20 con etilenglicolato sódico de fórmula (III)



(III)

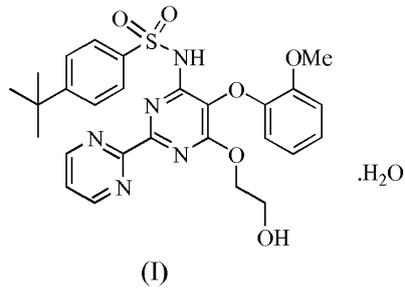
25 operando en etilenglicol como disolvente, calentando la mezcla de reacción a una temperatura que varía de 65°C a 75°C;

- 30 b) permitir o promover la precipitación de la sal sódica de bosentán deseada como solvato de etilenglicol; y
c) recuperarla de la mezcla de reacción.

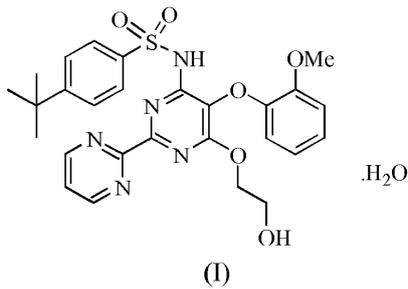
- 35 4. Proceso según la reivindicación 3, en el que el solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán se recoge como una torta húmeda, en el que el etilenglicol residual es de 20% a 40%.

5. Proceso para preparar sal sódica de bosentán como solvato de etilenglicol según la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula (III) se obtiene haciendo reaccionar metóxido de sodio (CH₃ONa) con etilenglicol.

- 40 6. Utilización de la forma cristalina de solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán según la reivindicación 1 o 2, en la producción de monohidrato de bosentán de fórmula (I)

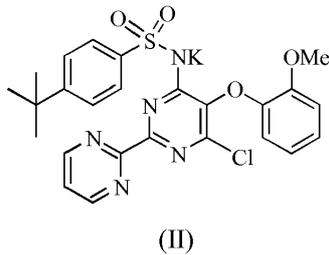


7. Proceso para preparar monohidrato de bosentán de fórmula (I)

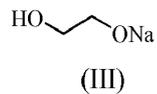


5 que comprende:

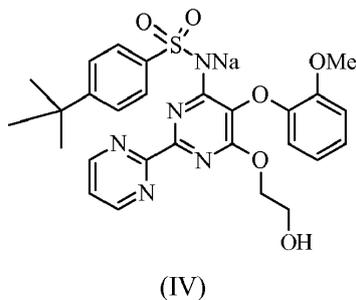
a) acoplar una sal potásica de 4-terc-butil-N-[6-cloro-5-(2-metoxi-fenoxi)-2-(2-pirimidin-il)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida de fórmula



con etilenglicolato sódico de fórmula (III)



operando en etilenglicol como un disolvente, calentando la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre 65°C y 75°C para proporcionar la sal sódica de bosentán de fórmula (IV) como un solvato de etilenglicol



b) permitir o promover la precipitación de la sal sódica de bosentán como solvato de etilenglicol a partir de la mezcla de reacción;

c) recuperar la sal sódica de bosentán como solvato de etilenglicol a partir de la mezcla de reacción;

d) proporcionar una solución de solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán de fórmula (IV) en etanol solo o en una mezcla con acetona y/o ciclohexano a una temperatura comprendida entre 65°C y 75°C;

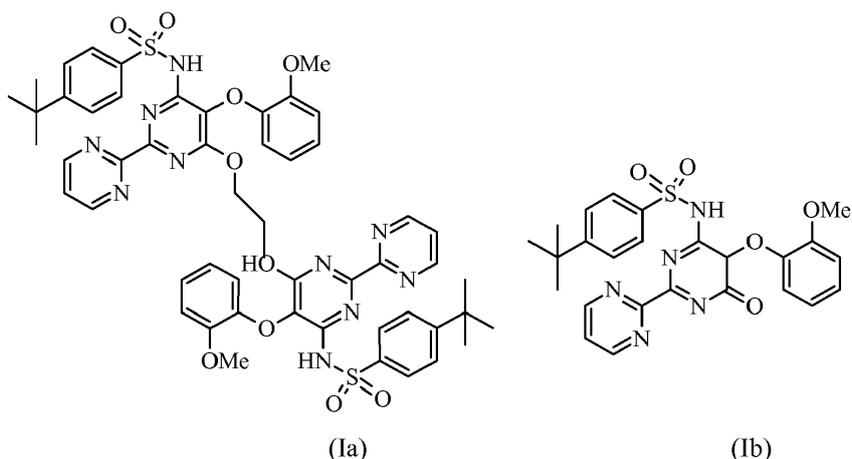
5 e) permitir o promover que cristalice la sal sódica de bosentán pura de fórmula (IV) a partir de la solución;

f) recuperar la sal sódica de bosentán pura de fórmula (IV); y

g) convertir la sal sódica de bosentán pura en monohidrato de bosentán de fórmula (I);

10

caracterizado por que la impureza de dímero de fórmula (Ia) y la impureza de pirimidinona de fórmula (Ib) a continuación,



15

que pueden generarse cuando se realizan las etapas de reacción a) a d), permanecen en la solución sobrenadante cuando se obtiene la sal sódica de bosentán en las etapas de reacción e) y f).

20

8. Proceso según la reivindicación 7, en el que la solución de solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán de la etapa c) se proporciona disolviendo solvato de etilenglicol de sal sódica de bosentán como se obtiene según la etapa b) en una mezcla de etanol, acetona y ciclohexano como un disolvente, en el que por lo menos 80% en peso del disolvente es etanol.

25

9. Proceso según la reivindicación 7, en el que la precipitación de la forma pura cristalina de la sal sódica de bosentán según la etapa e) se inicia o promueve sembrando la mezcla de reacción con "semillas" de cristales de sal sódica de bosentán pura, para inducir la cristalización de la forma pura de la sal sódica de bosentán.

30

10. Proceso según la reivindicación 9, en el que las "semillas" de cristales de sal sódica de bosentán pura se cargan antes de añadir el disolvente.

Figura 1

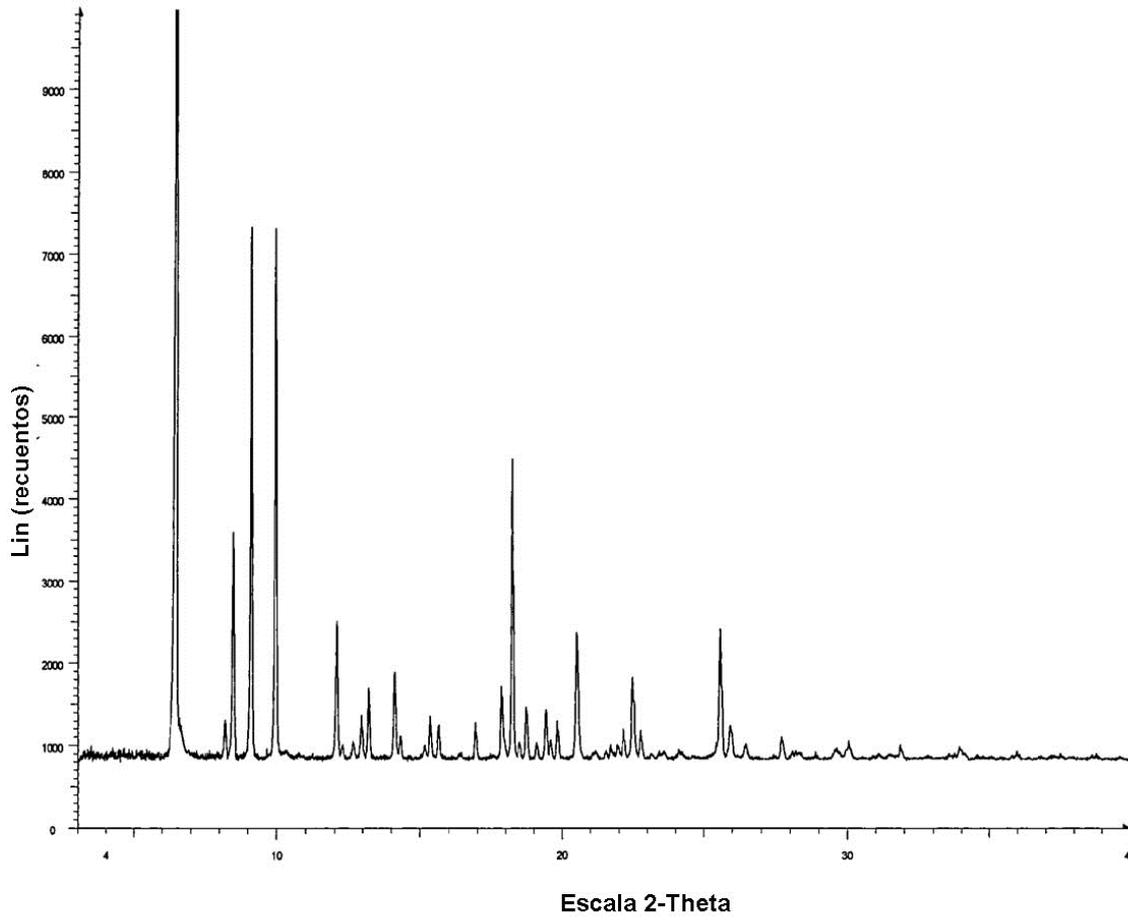


Figura 2

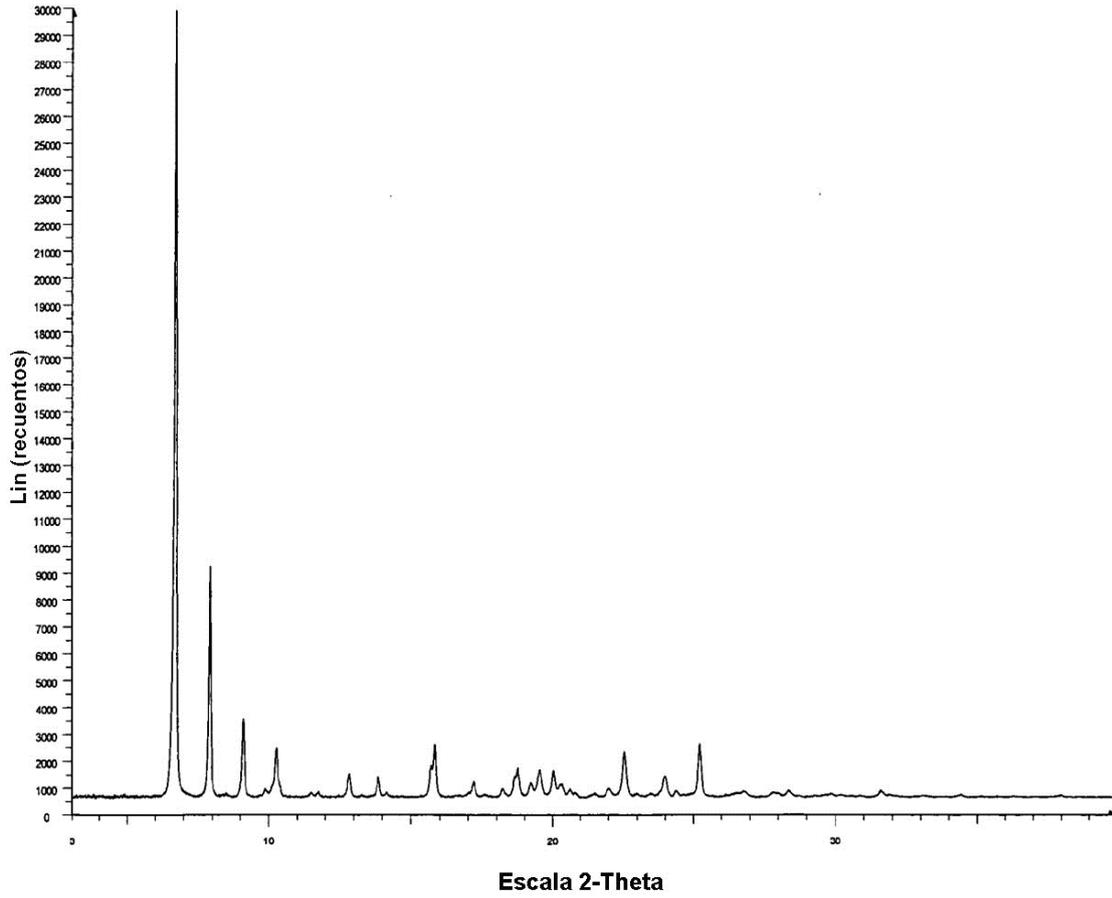


Figura 3

