



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 654**

51 Int. Cl.:
C07C 303/38 (2006.01)
C07C 311/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08749718 .6**
96 Fecha de presentación : **25.04.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2152667**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

54 Título: **Métodos para la preparación de derivados de N-isobutil-N-(2-hidroxi-3-amino-4-fenilbutil)-p-nitrobenzenosulfonilamida.**

30 Prioridad: **27.04.2007 EP 07107177**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2011

73 Titular/es: **TIBOTEC PHARMACEUTICALS
Eastgate Village Eastgate Little Island
Co Cork, IE**

72 Inventor/es: **Zinser, Hartmut Burghard y
Hölzle, Peter Hermann**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 360 654 T3

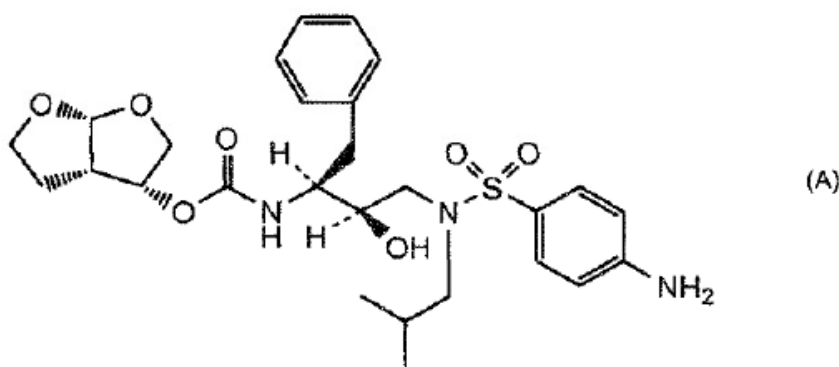
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

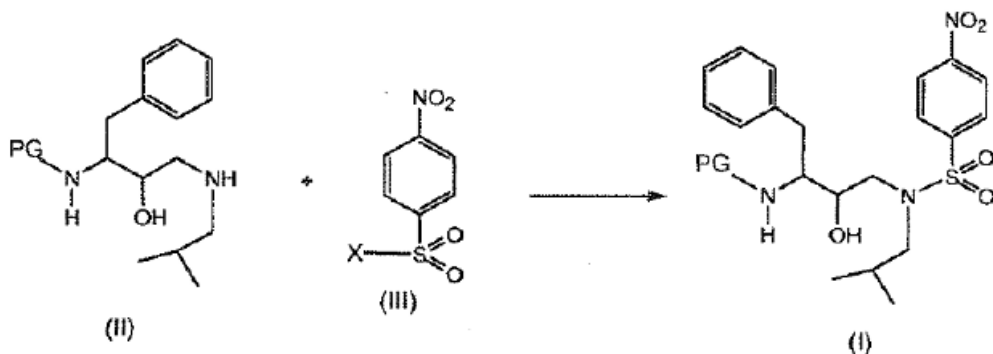
Métodos para la preparación de derivados de N-isobutil-N-(2-hidroxi-3-amino-4-fenilbutil)-p-nitrobenzenosulfonilamida

La presente invención se refiere a métodos para la preparación de derivados de N-isobutil-N-(2-hidroxi-3-amino-4-fenilbutil)-p-nitrobenzenosulfonilamida y especialmente derivados protegidos en 3N.

Los derivados de N-isobutil-N-(2-hidroxi-3-amino-4-fenilbutil)-p-nitrobenzenosulfonilamida y especialmente los derivados protegidos en 3N tales como el derivado de terc-butiloxicarbonilo son compuestos intermedios importantes en la síntesis de inhibidores de proteasas retrovirales tales como los descritos en WO 99/65870, WO 99/67254, WO 99/67417, WO 00/47551, WO 00/76961, WO 05/063770 y EP 0 715 618. Un inhibidor de proteasas de este tipo que ha sido aprobado en los Estados Unidos para su uso clínico en humanos para el tratamiento de infecciones retrovirales y que tiene el resto estructural arriba indicado es el compuesto que tiene el nombre aprobado por la USAN darunavir, con el nombre químico ácido [(1S,2R)-3-[[[4-aminofenil]sulfonyl](2-metilpropil)-amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil) propil]-carbámico, (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il-éster y la estructura de fórmula (A):



Derivados protegidos en N(3) de los derivados de N-isobutil-N-(2-hidroxi-3-amino-4-fenilbutil)-p-nitrobenzenosulfonilamida de la fórmula (I) siguiente se pueden preparar por la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un haluro de p-nitrofenilsulfonylo de fórmula (III) como se muestra en el esquema de reacción siguiente:

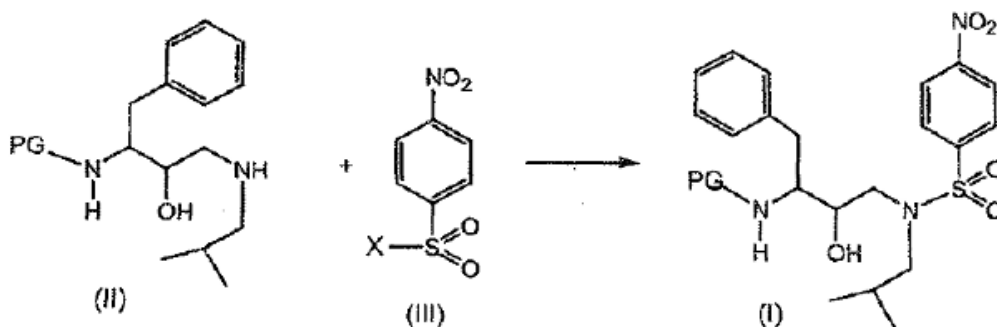


en donde PG representa un grupo protector y X representa un átomo de halógeno.

Ejemplos de la reacción del tipo anterior que implica la reacción de una amina secundaria con un derivado haluro de fenilsulfonylo se describen en EP 810209, EP 885887 y WO 01/46120. En estas publicaciones, dichas reacciones se efectúan convencionalmente en un sistema disolvente que comprende un disolvente aprótico tal como tolueno, diclorometano o acetato de etilo. Además del disolvente, se emplea un eliminador de ácidos tal como trietilamina se emplea. Para el aislamiento del compuesto de fórmula (I), el procedimiento de elaboración incluye usualmente un paso de lavado seguido por evaporación del disolvente y cristalización subsiguiente del producto. Una desventaja importante de este procedimiento es que el producto deseado de fórmula (I), especialmente cuando PG es un grupo terc-butiloxicarbonilo, tiene sólo una pequeña solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos. Para hacer posible la realización de un paso de lavado, el producto tiene que mantenerse en solución. La elección de los disolventes viene determinada por consiguiente por a) su idoneidad para uso en la reacción y b) su necesidad de ser inmisible con el agua, dado que en caso contrario no puede realizarse la extracción. Sin embargo, con el uso de los disolventes de la técnica anterior arriba mencionados, es necesario utilizar grandes volúmenes de disolvente para asegurar la solubilización del producto, lo cual es desventajoso por razones tanto económicas como ambientales.

En contraste con el uso de los disolventes anteriores, se ha encontrado ahora un procedimiento en el cual la reacción se conduce en ciertos disolventes que proporcionan ventajas significativas sobre los disolventes anteriores. Así, se ha encontrado que el uso de ciertos disolventes miscibles con el agua hace posible que el producto de fórmula (I) se aisle fácilmente con rendimiento y pureza satisfactorios, sin el uso de los volúmenes excesivos de disolvente requeridos en los procesos anteriores. En particular, el uso de un alcohol secundario o terciario como disolvente en la reacción anterior proporciona ventajas importantes descritas con mayor detalle más adelante.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona por tanto un proceso para la preparación de derivados de N-isobutil-N-(2-hidroxi-3-amino-4-fenilbutil)-p-nitrobenzenosulfonilamida de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente que comprende un alcohol secundario o terciario:



en el cual PG es un grupo protector y X es un átomo de halógeno.

En una realización preferida del proceso anterior de acuerdo con la invención, el grupo protector PG es ventajosamente un grupo alquilo, arilo o arilalquilooxicarbonilo, prefiriéndose un grupo C₁₋₄-alquilo, especialmente el grupo terciutiloxicarbonilo. El átomo de halógeno X es preferiblemente un átomo de cloro.

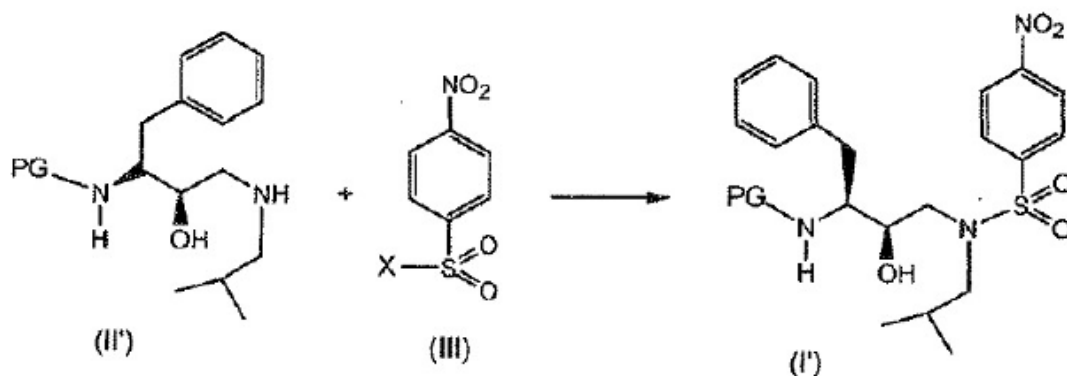
El alcohol secundario o terciario es preferiblemente un alcohol C₁₋₅, por ejemplo un C₃₋₅-alcohol tal como 2-butanol, 2,2-dimetil-1-propanol (alcohol neopentílico) o 2-metil-2-butanol (alcohol terc-amílico), pero especialmente un propanol, siendo especialmente preferido isopropanol. Alternativamente, puede utilizarse con ventaja terc-butanol.

a reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un agente de barrido de ácidos tal como una base amínica terciaria, siendo especialmente preferida trietilamina. Otras bases adecuadas incluyen N-metilmorfolina y diisopropil-etilamina (base de Hunig), así como bases inorgánicas, por ejemplo una base fosfato tal como hidrogenofosfato disódico.

La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura elevada, por ejemplo 40 a 80°C, especialmente 50 a 70°C.

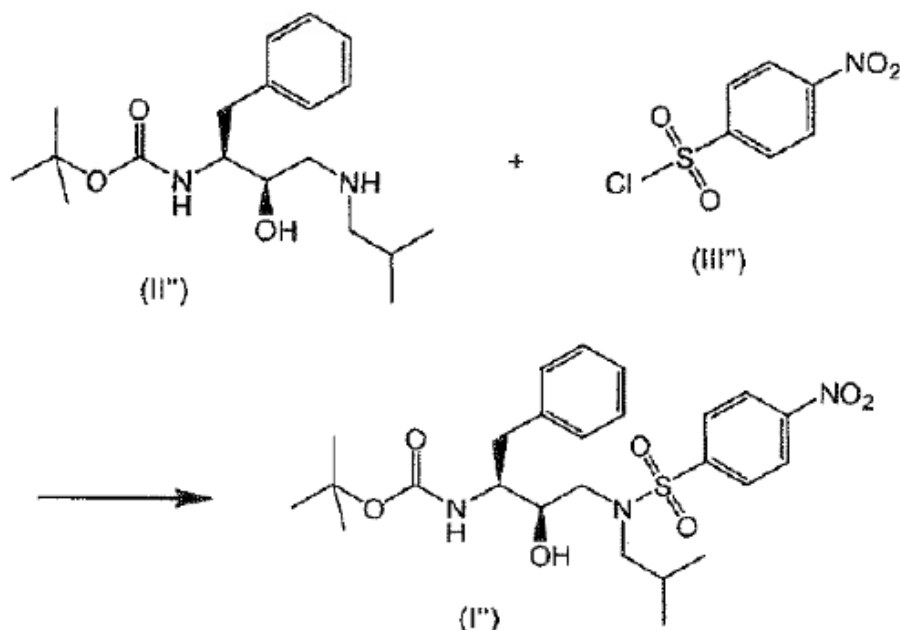
Por el uso de un alcohol secundario o terciario como disolvente de reacción, el producto deseado de fórmula (I) cristaliza de la solución, lo que permite que el mismo se separe fácilmente de la mezcla de reacción. Por lo general, se añade seguidamente agua a la mezcla de reacción para formar una suspensión con el disolvente orgánico de reacción a fin de eliminar los sub-productos de reacción solubles en agua o impurezas tales como las sales de adición de ácido formadas por la reacción del agente de barrido de ácidos y el compuesto haluro de la fórmula (III). El compuesto cristalizado puede separarse luego por filtración de la suspensión orgánico/acuosa y purificarse opcionalmente, por ejemplo por lavado con una mezcla agua/isopropanol.

Con objeto de proporcionar un compuesto de fórmula (I) que tenga la configuración estereoquímica (1S,2R) correspondiente al darunavir anterior, se proporciona la realización preferida siguiente de la invención, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II') con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente que comprende un alcohol secundario o terciario a fin de proporcionar un compuesto de fórmula (I')



En una realización especialmente preferida de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un derivado de N-isobutil-N-(2-hidroxi-3-amino-4-fenilbutil)-p-nitrobenzenosulfonamida de fórmula (I') que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II') con un compuesto de fórmula (III') en un disolvente que comprende un alcohol secundario o terciario:

5



El producto resultante de fórmula (I) puede obtenerse con alto rendimiento, por ejemplo al menos 90% y con una pureza muy elevada, por ejemplo al menos 99%.

10 El término "alquilo", solo o en combinación con cualquier otro término hace referencia, excepto donde se especifique otra cosa, a radicales hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal o de cadena ramificada o, en el supuesto de que al menos estén presentes tres átomos de carbono, radicales hidrocarbonados alifáticos cíclicos saturados, que contienen 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, o aún más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen, pero sin carácter limitante, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, n-hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y análogos.

15

El término "arilo", solo o en combinación con cualquier otro término, hace referencia a un resto carbocíclico aromático e incluye radicales monocíclicos, bicíclicos y otros policíclicos. Ejemplos de radicales arilo incluyen pero sin carácter limitante radicales fenilo y naftilo.

El término "halógeno" hace referencia a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

20 La presente invención incluye también las formas estereoisómeras de los compuestos empleados en el proceso de acuerdo con la invención, con inclusión de materiales de partida y compuestos preparados subsiguientemente a partir de compuestos que se preparan a su vez de acuerdo con la presente invención.

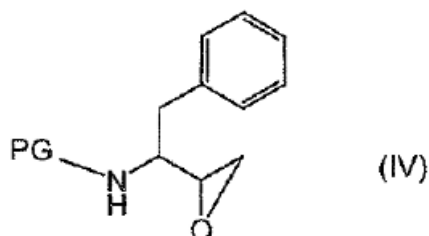
El término "formas estereoisómeras", como se utiliza en esta memoria, define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de la presente invención. A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de un compuesto abarca la mixtura de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles que puede poseer dicho compuesto. Dicha mixtura puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Excepto donde se especifique, todas las formas estereoisómeras de los compuestos empleados en la presente invención, tanto en forma pura como en mixtura entre ellas, deben considerarse abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Las formas estereoisómeras puras de los compuestos mencionados en esta memoria, es decir en los casos en que se especifica una forma estereoisómera particular, se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o compuestos intermedios. En particular, el término 'estereoquímicamente puro' concierne a compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso de estereoisómero de al menos 80% (es decir como mínimo 90% de un isómero y como máximo 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso de estereoisómero de 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), de modo más particular, compuestos que tienen un exceso de estereoisómero de 90% hasta 100%, de modo aún más particular que tienen un exceso de estereoisómero de 94% hasta 100%, y de modo muy particular que tienen un exceso de estereoisómero de 97% a 100%.

Las formas estereoisómeras puras de los compuestos mencionados en esta memoria pueden obtenerse por aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse unos de otros por la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos ópticamente activos. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción transcurra estereoselectivamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoselectivos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

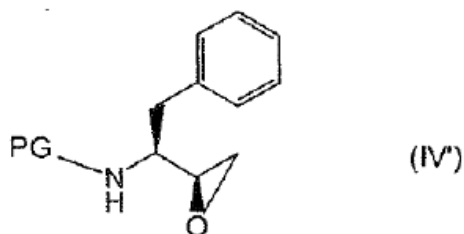
Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar de manera convencional, por ejemplo por métodos descritos en la bibliografía, por ejemplo el descrito en WO 05/063770 que incluye la síntesis descrita a continuación.

Así, se puede preparar un compuesto de fórmula (II) por introducción de un grupo isobutilamino en un compuesto de fórmula (IV):

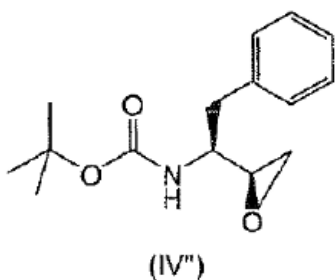


para obtener un compuesto de fórmula (II).

Para la preparación de un compuesto de fórmula (II) se introduce un grupo isobutilamino en un compuesto de fórmula (IV):

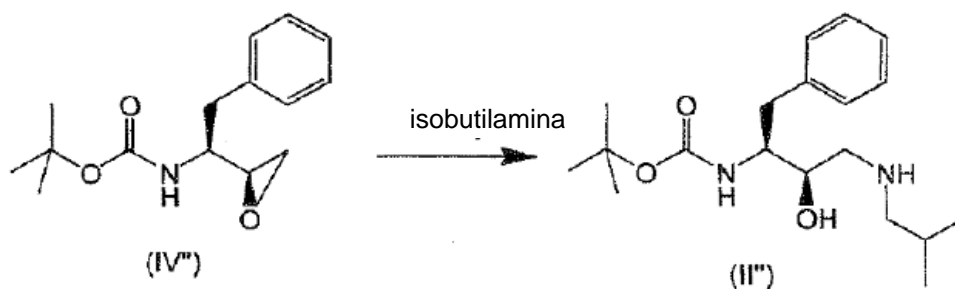


Preferiblemente, el compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (IV'') como se muestra a continuación, en donde PG es un grupo terc-butiloxicarbonilo o "Boc". Los compuestos de fórmula (IV), (IV') y (IV'') están disponibles comercialmente y se pueden preparar de diversas maneras disponibles en la bibliografía, por ejemplo como se describe en WO 95/06030 (Searle & Co.), como ha sido descrito por Kaneka Corporation en EP0754669, EP1029856 y EP1067125, y como ha sido descrito por Ajinomoto KK en EP1081133 y EP1215209:



La aminación en isobutilo del compuesto de fórmula (IV) puede realizarse de diversas maneras disponibles en la bibliografía, por ejemplo como se describe en WO 95/06030.

5 En una realización preferida, el compuesto de fórmula (IV'') se hace reaccionar con isobutilamina para dar el compuesto de fórmula (II''):



La aminación de los epóxidos se describe por ejemplo en March, *Advanced Organic Chemistry* 368-69 (3ª edición, 1985) y McManus et al., *Synth. Comm.* 177 (1973). Convenientemente, los compuestos de las fórmulas (II), (II') y (II'') se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 97/18205.

10 El agente de aminación, isobutilamina, puede funcionar también como disolvente, en cuyo caso se añadirá un exceso de isobutilamina. En otras realizaciones, el proceso de aminación se realiza en presencia de uno o más disolventes distintos de isobutilamina. En una realización preferida, dichos disolventes se utilizan en la elaboración de los compuestos de fórmulas (II), (II') y (II'').

15 En una realización de la invención, la reacción de aminación se lleva a cabo en presencia de aproximadamente 15 equivalentes de isobutilamina, utilizando tolueno como disolvente, y calentando a reflujo a aproximadamente 79°C.

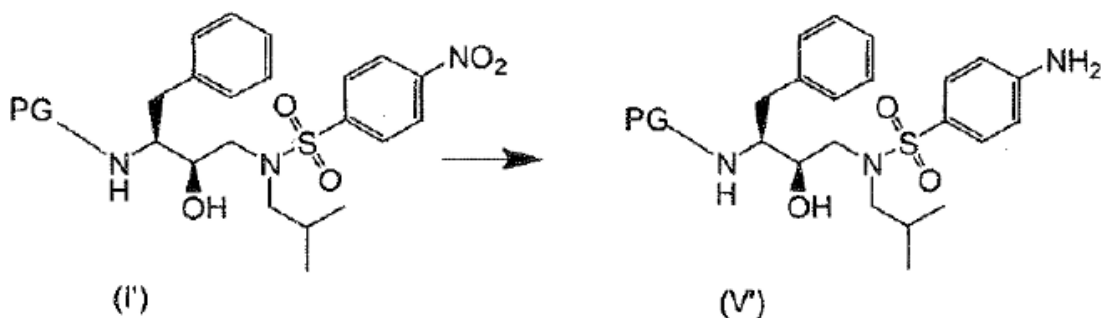
Los compuestos de fórmula (I) y en particular los compuestos de fórmulas (I') y (I'') anteriores son útiles en la preparación de medicamentos. De acuerdo con una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) que incluyen los compuestos de fórmulas (I') y (I'') se utilizan como precursores en la preparación de fármacos antivirales, en particular fármacos anti-HIV, y de modo particular inhibidores de la proteasa de HIV.

20 El compuesto de fórmula (I) y todos los compuestos intermedios que conducen a la formación de dichos compuestos presentan interés particular en la preparación de inhibidores de la proteasa de HIV como se describe en WO 99/65870, WO 99/67254, WO 99/67417, WO 00/47551, WO 00/76961, WO 05/063770 y EP 0 715 618, y en particular, el inhibidor de la proteasa de HIV: ácido [(1S,2R)-3-[[4-(4-aminofenil)sulfonyl]-(2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenil-metil)propil]-carbámico, (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il-éster, a saber darunavir, al que se ha
25 hecho referencia anteriormente.

Así, la presente invención se refiere también al inhibidor de la proteasa de HIV darunavir siempre que se obtiene por utilización de un compuesto de fórmula (I), particularmente un compuesto de fórmula (I') o (I''), preparado de acuerdo con la presente invención en la síntesis química de dichos inhibidores de la proteasa de HIV. Dicha síntesis química se describe en la bibliografía, por ejemplo en las referencias anteriores de patentes y artículos bibliográficos.

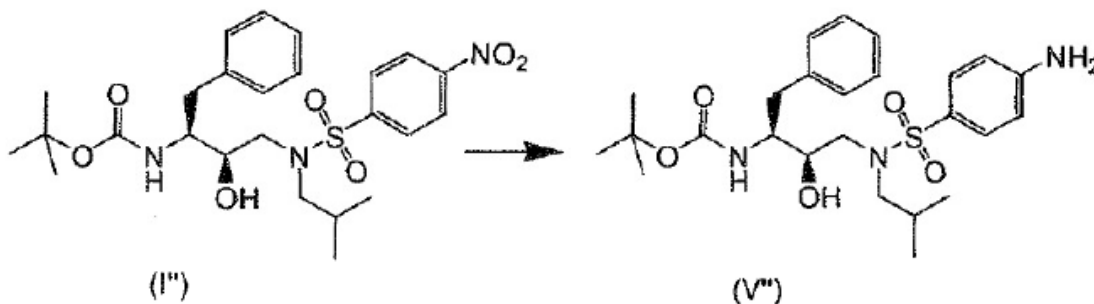
30 Los compuestos de las fórmulas (I) anteriores, que incluyen compuestos de fórmula (I') o (I''), pueden utilizarse, después de formación de un derivado activado, para sintetizar el inhibidor de la proteasa darunavir de fórmula (A) anterior, como se describe por ejemplo en WO 2005/063770.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I') puede reducirse para convertir el grupo nitro en un grupo amino a fin de formar un compuesto de fórmula (V'):

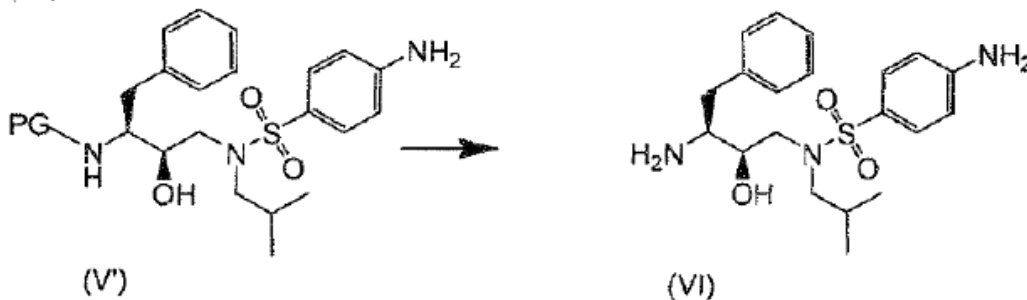


5 Los agentes reductores adecuados para reducción del resto nitro son reactivos metálicos reductores tales como complejos de borano, diborano, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de sodio-LiCl, hidruro de litio y aluminio, o hidruro de diisobutilaluminio; metales tales como hierro, cinc, estaño y análogos; y metales de transición tales como paladio-carbono, óxido de platino, níquel Raney, rodio, rutenio y análogos. Cuando se aplica reducción catalítica, puede utilizarse como la fuente de hidrógeno formiato de amonio, dihidrogenofosfato de sodio, o hidracina.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (I') se reduce para formar un compuesto de fórmula (V'):



10 El compuesto de fórmula (V') se puede desproteger luego para formar un compuesto de fórmula (VI):

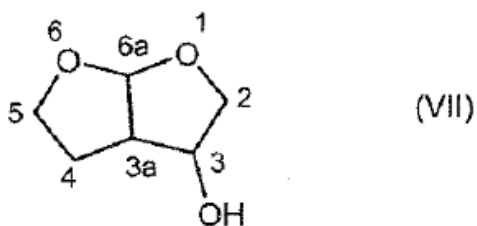


La eliminación del grupo amino-protector puede conseguirse utilizando condiciones que no afecten a la porción restante de la molécula. Estos métodos son bien conocidos en la técnica e incluyen hidrólisis con ácidos, hidrogenólisis y análogos, utilizando por tanto ácidos comúnmente conocidos en disolventes adecuados.

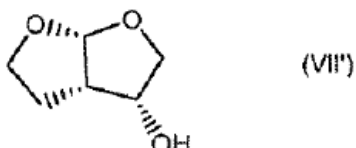
15 Ejemplos de reactivos y métodos de desprotección de aminas a partir de grupos amino-protectores pueden encontrarse adicionalmente en *Protective Groups in Organic Synthesis* por Theodora W. Greene, Nueva York, John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Como reconocerán los expertos en la técnica, la elección del grupo amino-protector empleado en un paso previo del proceso dictará los reactivos y procedimientos utilizados en la eliminación de dicho grupo amino-protector.

20 El compuesto de fórmula (VI) se acopla luego con un derivado de hexahidrofuro-[2,3-b]-furan-3-ilo para obtener darunavir de fórmula (A). El derivado de hexahidrofuro-[2,3-b]-furan-3-ilo es ventajosamente un derivado activado de hexahidrofuro-[2,3-b]-furan-3-ol de fórmula (VII):



y en particular un derivado activado de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro-[2,3-b]-furan-3-ol de fórmula (VII):

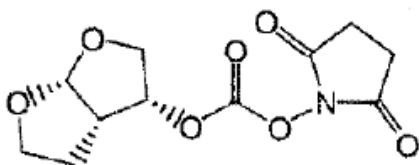


5 El compuesto de fórmula (VII) anterior puede prepararse de manera convencional por ejemplo como se describe en WO 03/022853, US 2004/0162340, WO 2004/033462, US 6867321, WO-2005/095410 y también en Ghosh *et al*, J. Org. Chem. 2004, 69, 7822-7829.

El compuesto de fórmula (VII) se activa adecuadamente con un agente de acoplamiento para generar un derivado de hexahidrofuro-[2,3-b]-furan-3-ilo que se somete luego a carbamoilación con el compuesto de fórmula (VI) para obtener el inhibidor de proteasa darunavir.

10 Ejemplos de agentes de acoplamiento utilizados en las reacciones de carbamoilación son carbonatos tales como bis-(4-nitrofenil)carbonato, carbonato de disuccinimidilo (DSC), y carbonil-diimidazol (CDI). Otros reactivos de acoplamiento incluyen cloroformatos, tales como cloroformato de p-nitrofenilo, fosgenos tales como fosgeno y trifosgeno.

15 En particular, cuando se hace reaccionar (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro-[2,3-b]-furan-3-ol con carbonato de disuccinimidilo, se obtiene 1-(((3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-iloxi)-carbonil)oxi)-2,5-pirrolidinadiona. Dicho compuesto es un derivado preferido de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro-[2,3-b]-furan-3-ilo:



20 La reacción del derivado de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro-[2,3-b]-furan-3-ilo con el compuesto de fórmula (VI) se llevará a cabo en presencia de disolventes adecuados, tales como tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano, diclorometano o cloroformo, y opcionalmente con bases, tales como trietilamina, aunque se contemplan también otras combinaciones de los disolventes y bases descritos anteriormente en esta memoria. Entre los disolventes, disolventes preferidos son disolventes apróticos tales como tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida, acetato de etilo, y análogos.

25 La reacción de carbamoilación anterior se lleva a cabo convenientemente a una temperatura comprendida entre -70°C y 40°C, con preferencia entre -10°C y 20°C.

30 De acuerdo con una característica particularmente preferida de la presente invención, se proporciona darunavir, es decir ácido [(1S,2R)-3-[[[(4-aminofenil)sulfonyl](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-carbámico, (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro-[2,3-b]furan-3-il-éster de fórmula (A), siempre que se sintetice utilizando un compuesto intermedio de fórmula (I), con inclusión de un compuesto intermedio de fórmula (I'), preparado de acuerdo con la presente invención.

El ejemplo que sigue es ilustrativo de la presente invención. El ejemplo se presenta para ilustrar la invención y no debe interpretarse como limitante del alcance de la invención.

Ejemplo

35 Se disuelven 7,5 g (22,3 mmoles) de ácido (1S,2R)-(1-bencil-2-hidroxi-2-isobutilamino-propil)-carbámico, terc-butil-éster y 2,7 g (26,8 mmoles, 1,2 equiv.) de trietilamina en 100 g de isopropanol y se calientan a 60-65°C. Se añaden en varias porciones 5,41 g (24,5 mmoles, 1,1 eq.) de cloruro de p-nitrofenilsulfonyl en el transcurso de 30 minutos. La mixtura de reacción se mantiene a 60°C durante otros 30 minutos. Se añaden 10 g de agua y la suspensión se agita durante 30 minutos adicionales a 60°C. La mixtura se enfría a 25°C en el transcurso de 90 min y el producto

se separa por filtración, se lava con una mezcla de isopropanol/agua (1:1 v/v) y se seca a vacío para dar 11,23 g (96,5%) de ácido (1S,2R)-{1-bencil-2-hidroxi-3-[isobutil-(4-nitro-bencenosulfonyl)-amino]-propil}-carbámico, terc-butil-éster, blanco.

Pureza por HPLC >99,8%, ninguna impureza simple >0,05%.

