(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 367 086**

(51) Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08750984 .0**
(96) Fecha de presentación : **14.05.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2158196**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2010**

(54) Título: **Un procedimiento mejorado para la preparación de nevirapina.**

(30) Prioridad: **22.05.2007 IN CH1073/07**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI: **28.10.2011**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **28.10.2011**

(73) Titular/es: **AUROBINDO PHARMA LIMITED**
Plot No. 2 Maitrivihar Ameerpet
Andhra Pradesh Hyderabad 500038, IN

(72) Inventor/es: **Sanapureddy, Jagan Mohan Reddy; Dandala, Ramesh y Meenakshisunderam, Sivakumaran**

(74) Agente: **De Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 367 086 T3

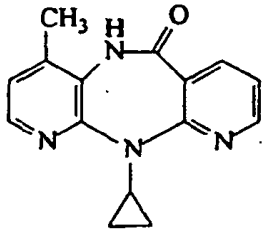
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Un procedimiento mejorado para la preparación de nevirapina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de 11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido [3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-ona de Fórmula I,

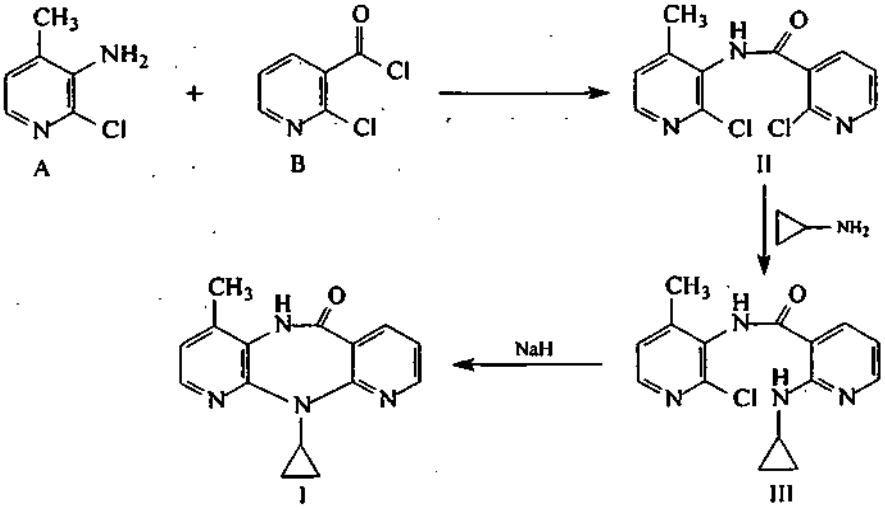


Fórmula I

Antecedentes de la invención

11-Ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido [3,2-b:2',3'-e] [1,4] diazepin-6-ona de Fórmula I que, de forma genérica, se conoce como nevirapina, es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido con actividad contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (HIV-1). Nevirapina se comercializa como comprimidos con el nombre comercial VIRAMUNE y Hemihidrato de Nevirapina como suspensión oral.

Nevirapina se divulgó por primera vez en el documento US 5.366.972. El documento US 5.366.972 divulga un procedimiento para la preparación de nevirapina, que se resume a continuación:



Se condensa 3-amino-2-cloro-4-metilpiridina de Fórmula A con cloruro de 2-cloronicotinoilo de Fórmula B para dar 2-cloro-N-(2-cloro-4-metil-3-piridinil)-3-piridin-carboxamida de Fórmula II que, a continuación, se hace reaccionar con ciclopropilamina para dar N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida de Fórmula III. Seguidamente, se cicló la N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida en presencia de hidruro sódico para dar nevirapina de Fórmula I. La desventaja del procedimiento anterior es el uso de gran cantidad de ciclopropilamina. Además, con el procedimiento anterior se obtienen subproductos no deseaos durante la reacción, lo que hace el producto impuro.

El documento US 5.569.760 divulga un procedimiento para la preparación de nevirapina, que comprende, la reacción de 2-cloro-N-(2-cloro-4-metil-3-piridinil)-3-piridin-carboxamida con ciclopropilamina se lleva a cabo en presencia de un agente neutralizante, que es un óxido o peróxido de un elemento del segundo grupo principal o segundo subgrupo de la tabla periódica. Preferentemente, se usa calcio.

De forma sorprendente, se ha encontrado ahora que se puede reducir el gran exceso de ciclopropilamina, relativamente cara, si la reacción se lleva a cabo en presencia de un reaccionante tal como fluoruro potásico o fosfato trisódico dodecahidratado.

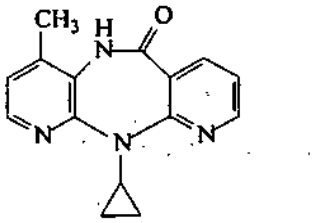
Objetivo de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de nevirapina con buena calidad y pureza.

Aun en otro objetivo de la presente invención se proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de nevirapina que es sencillo, tiene aplicación industrial y es económicamente viable.

Sumario de la invención

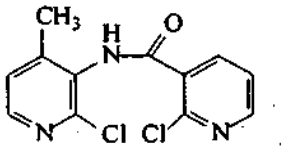
La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de 11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido [3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-ona de Fórmula I,



Fórmula I

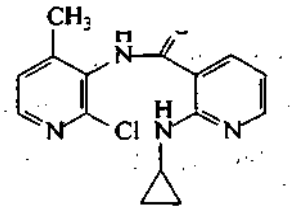
que comprende:

a) hacer reaccionar 2-cloro-N-(2-cloro-4-metil-3-piridinil)-3-piridin-carboxamida de Fórmula II,



Fórmula II

con ciclopropilamina en presencia de fluoruro potásico o fosfato trisódico dodecahidratado y disolvente para dar N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida de Fórmula III,



Fórmula III

b) ciclar el compuesto de Fórmula III para producir nevirapina;

c) aislar la nevirapina de Fórmula I.

Descripción detallada de la invención

El procedimiento para la preparación de nevirapina consiste en hacer reaccionar 2-cloro-N-(2-cloro-4-metil-3-piridinil)-3-piridin-carboxamida de Fórmula II con ciclopropilamina en presencia de un reaccionante tal como fluoruro potásico o fosfato trisódico dodecahidratado y un disolvente para dar N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida de Fórmula III, que luego se cicla en presencia de un agente de metalación y un disolvente para dar nevirapina. El agente de metalación tal como hidruro de litio, sodio y potasio, o un alquil litio tal como n-butil litio y un disolvente para la ciclación en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de glicol, éter dimetílico de dietilenglicol, éter dimetílico de trietilenglicol, dimetilformamida, piridina, xileno, benceno o anisol; disolventes apróticos dipolares tales como sulfolano y dimetilsulfona. El disolvente usado para la preparación de N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida se selecciona de éteres de cadena abierta o cíclicos, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de glicol, éter dimetílico de dietilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno o piridina; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol; disolventes apróticos dipolares como dimetilformamida; 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,3-dimetiltetrahidro-2(1H)-pirimidinona y sulfolano. Para atrapar el ácido formado durante la reacción se usan fluoruro potásico y fosfato trisódico dodecahidratado.

La 2-cloro-N-(2-cloro-4-metil-3-piridinil)-3-piridin-carboxamida de Fórmula II se prepara usando procedimientos conocidos en la técnica anterior.

La presente invención también comprende además, la conversión de la nevirapina aislada a sus hidratos.

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos, que se proporcionan únicamente a modo de ilustración y no se interpretarán como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida

Se suspendieron 2-cloro-N-(2-cloro-4-metil-3-piridinil)-3-piridin-carboxamida (10 g), fluoruro potásico (6,17 g) y ciclopropilamina (8,08 g) en o-xileno (30 ml) y se calentó hasta 130-140 ºC en autoclave durante 5-6 h. A continuación, la masa de reacción se enfrió hasta 25-30 ºC, se diluyó con o-xileno (50 ml) y luego se calentó la masa de reacción hasta 70-75 ºC. A continuación, se añadió agua DM (30 ml) y se agitó durante 10 min a 70-75 ºC. La fase acuosa se separó en caliente y la fase orgánica se lavó con agua DM (30 ml) a 70-75 ºC y la fase orgánica se concentró a 60-63 ºC a presión reducida. La masa concentrada se enfrió hasta 25-30 ºC y se agitó durante 15 min y luego se enfrió hasta 5-10 ºC y se agitó durante 30 min. El sólido obtenido se filtró y se lavó con o-xileno frío (10 ml, 5-10 ºC). El sólido obtenido se secó a 45-50 ºC a presión reducida.

Rendimiento - 9,85 g

Pureza por HPLC - 99,28 %

Ejemplo 2

Preparación de N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida

Se suspendieron 2-cloro-N-(2-cloro-4-metil-3-piridinil)-3-piridin-carboxamida (100 g), fluoruro potásico (22,62 g) y ciclopropilamina (80,85 g) en o-xileno (300 ml) y se calentó hasta 130-140 ºC en autoclave durante 5-9 h. A continuación, la masa de reacción se enfrió hasta 25-30 ºC, se diluyó con o-xileno (500 ml) y luego se calentó la masa de reacción hasta 70-75 ºC. A continuación, se añadió agua DM (300 ml) y se agitó durante 10 min a 70-75 ºC. La fase acuosa se separó en caliente y la fase orgánica se lavó con agua DM (300 ml) a 70-75 ºC y la fase orgánica se concentró a 60-63 ºC a presión reducida hasta que el peso del residuo obtenido fue aproximadamente 400 g. La masa concentrada se enfrió hasta 25-30 ºC y se agitó durante 15 min y luego se enfrió hasta 5-10 ºC y se agitó durante 30 min. El sólido obtenido se filtró y se lavó con o-xileno frío (100 ml, 5-10 ºC). El sólido obtenido se secó a 50-60 ºC a presión reducida.

Rendimiento - 97 g

Pureza por HPLC - 99,85 %

Ejemplo 3

Preparación de N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida

Se suspendieron 2-cloro-N-(2-cloro-4-metil-3-piridinil)-3-piridin-carboxamida (100 g), fluoruro potásico (41,13 g) y ciclopropilamina (80,85 g) en o-xileno (300 ml) y se calentó hasta 130-140 ºC en autoclave durante 5-9 h. A continuación, la masa de reacción se enfrió hasta 25-30 ºC, se diluyó con o-xileno (500 ml) y luego se calentó la masa de reacción hasta 70-75 ºC. A continuación, se añadió agua DM (300 ml) y se agitó durante 10 min a 70-75 ºC. La fase acuosa se separó en caliente y la fase orgánica se lavó con agua DM (300 ml) a 70-75 ºC y la fase orgánica se concentró a 60-63 ºC a presión reducida hasta que el peso del residuo obtenido fue aproximadamente 400 g. La masa concentrada se enfrió hasta 25-30 ºC y se agitó durante 15 min y luego se enfrió hasta 5-10 ºC y se agitó durante 30 min. El sólido obtenido se filtró y se lavó con o-xileno frío (100 ml, 5-10 ºC). El sólido obtenido se secó a 50-60 ºC a presión reducida.

Rendimiento - 95 g

Pureza por HPLC - 99,76 %

Ejemplo 4

Preparación de N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida

Se suspendieron 2-cloro-N-(2-cloro-4-metil-3-piridinil)-3-piridin-carboxamida (15 g), fosfato trisódico dodecahidratado (20,21 g) y ciclopropilamina (12,12 g) en o-xileno (45 ml) y se calentó hasta 130-140 ºC durante 6-8 h en un reactor de acero inoxidable con agitación ocasional. A continuación, la masa de reacción se enfrió hasta 70-75 ºC, se diluyó con o-xileno (75 ml) y agua DM (45 ml) y se agitó durante 10 min a 70-80 ºC. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua DM (45 ml) a 70-80 ºC. La fase orgánica se concentró a 60-65 ºC a presión reducida. La

masa concentrada se enfrió hasta 5-10 ºC y se agitó durante 30 min. El sólido obtenido se filtró y se lavó con o-xileno frío (15 ml, 5-10 ºC). El sólido obtenido se secó a 55-60 ºC a presión reducida.

Rendimiento - 14 g

Pureza por HPLC - 99 %

Ejemplo 5

Preparación de N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida

Se suspendieron 2-cloro-N-(2-cloro-4-metil-3-piridinil)-3-piridin-carboxamida (50 g), fluoruro potásico (30,85.g) y ciclopropilamina (40,43 g) en o-xileno (150 ml) y se calentó hasta 130-140 ºC en autoclave durante 5-8 h. A continuación, la masa de reacción se enfrió hasta 25-30 ºC, se diluyó con o-xileno (250 ml) y luego se calentó la masa de reacción hasta 70-75 ºC. A continuación, se añadió agua DM (150 ml) y se agitó durante 10 min a 70-75 ºC. La fase acuosa se separó en caliente y la fase orgánica se lavó con agua DM (150 ml) a 70-75 ºC y la fase orgánica se concentró a 60-63 ºC a presión reducida hasta que el peso del residuo obtenido fue aproximadamente 200 g. La masa concentrada se enfrió hasta 25-30 ºC y se agitó durante 15 min y luego se enfrió hasta 5-10 ºC y se agitó durante 30 min. El sólido obtenido se filtró y se lavó con o-xileno frío (50 ml, 5-10 ºC). El sólido obtenido se secó a 45-50 ºC a presión reducida.

Rendimiento - 46,5 g

Ensayo (por HPLC) - 99,9 %.

Ejemplo 6

Preparación de N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida

Se suspendieron 2-cloro-N-(2-cloro-4-metil-3-piridinil)-3-piridin-carboxamida (50 g), fosfato trisódico dodecahidratado (67,37 g) y ciclopropilamina (40,43 g) en o-xileno (150 ml) y se calentó hasta 130-140 ºC durante 6-8 h en autoclave. A continuación, la masa de reacción se enfrió hasta 70-75 ºC, se diluyó con o-xileno (250 ml) y agua DM (150 ml) y se agitó durante 10 min a 70-80 ºC. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua DM (150 ml) a 70-80 ºC. La fase orgánica se concentró a 60-65 ºC a presión reducida hasta que el peso del residuo obtenido fue aproximadamente 200 g. La masa concentrada se enfrió hasta 5-10 ºC y se agitó durante 30 min. El sólido obtenido se filtró y se lavó con o-xileno frío (50 ml, 5-10 ºC). El sólido obtenido se secó a 55-60 ºC a presión reducida.

Rendimiento - 46,5 g

Pureza por HPLC - 99,70%

Ejemplo 7

Preparación de nevirapina

Se suspensión hidruro sódico (9,15 g, 65 % p/p) en o-xileno (187,5 ml) a 25-30 ºC bajo atmósfera de nitrógeno y se calentó lentamente hasta 130-135 ºC. Se disolvió N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida (25 g) en Diglyme (50 ml) a 70-80 ºC y se añadió a la suspensión anterior durante un período de 10-20 min a 135-138 ºC y se agitó durante 1 h a 135-140 ºC. A continuación la mezcla de reacción se enfrió hasta 5 ºC y se añadió lentamente ácido acético (8,75 ml) a temperatura inferior a 15 ºC. Seguidamente, se añadió agua DM fría (100 ml) a la mezcla de reacción lentamente a temperatura inferior a 15 ºC y se ajustó el pH de la mezcla de reacción hasta 6,5 usando ácido acético (4,25 ml) a 5-10 ºC. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta 20-25 ºC y se agitó durante 1 h a 20-25 ºC y el producto cristalizó. El producto obtenido se filtró y se lavó con agua DM (75 ml) y luego con ciclohexano (50 ml) y se secó por succión el producto durante 10 min de succión. El producto húmedo (27,5 g) se suspendió en una mezcla de metanol (750 ml) y agua DM (175 ml) y se calentó hasta reflujo a 70 ºC, se formó una solución transparente. Se añadió carbón (2,5 g) y se agitó durante 30 min a reflujo. Se filtró el carbón en caliente y se lavó con metanol caliente (50 ml, 60-65 ºC). El filtrado se concentró a presión reducida a 50-55 ºC hasta que el peso del residuo obtenido fue aproximadamente 225 g. A continuación la masa concentrada se enfrió hasta 5-10 ºC y se agitó durante 30 min a 5-10 ºC. El producto obtenido se filtró y se lavó con agua DM fría (25 ml, 5-10 ºC), se secó con succión y se secó a 65-70 ºC a presión reducida.

Rendimiento - 17,5 g

Pureza por HPLC - 99,92 %

Contenido en humedad - 0,08 % p/p

Ejemplo 8

Preparación de hemihidrato de nevirapina

Se suspendió nevirapina anhidra (75 g) en agua DM (300 ml) a 20-25 ºC. La masa de reacción se enfrió hasta 18-22 ºC y se añadió HCl concentrado (86 ml) durante un período de 10 minutos a temperatura inferior a 30 ºC. A continuación, se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos a 25-30 ºC, se formó una solución transparente. Se añadió carbón (3,75 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 min a 23-25 ºC y se filtró el carbón y se lavó con agua DM (75 ml, 20-25 ºC). Se ajustó el pH del filtrado hasta 6,72 usando solución acuosa al 20 % p/p de hidróxido sódico a 25-30 ºC y se enfrió hasta 15-20 ºC y se agitó durante 30 min y cristalizó el producto. El producto así obtenido se filtró y se lavó con agua DM (2 x 112,5 ml, 20-25 ºC), se secó por succión y se secó a presión reducida a 40-45 ºC hasta que la humedad fue de 3,1-3,9 % p/p.

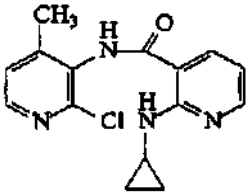
Rendimiento - 74,45 g

Pureza por HPLC - 99,96 %

Contenido en humedad - 3,54 % p/p

REIVINDICACIONES

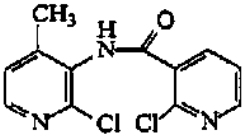
1.- Un procedimiento mejorado para la preparación de N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida de Fórmula III,



Fórmula III

que comprende:

a) hacer reaccionar 2-cloro-N-(2-cloro-4-metil-3-piridinil)-3-piridin-carboxamida de Fórmula II,



Fórmula II

con ciclopropilamina en presencia de fluoruro potásico o fosfato trisódico dodecahidratado y un disolvente.

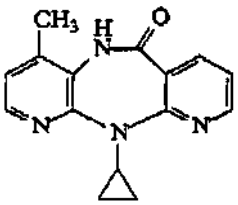
2.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente usado para la preparación de N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida se selecciona de éteres de cadena abierta o cíclicos, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de glicol, éter dimetílico de dietilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno o piridina; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol; disolventes apróticos dipolares como dimetilformamida; 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,3-dimetiltetrahidro-2(1H)-pirimidinona y sulfolano.

3.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente es xileno.

4.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el uso de N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida de Fórmula III, en la preparación de nevirapina y los hidratos de la misma.

5.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la nevirapina se aísla como una base o como un hidrato de la misma.

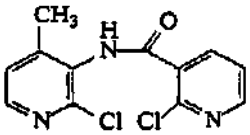
6.- Un procedimiento mejorado para la preparación de 11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido [3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-ona de Fórmula I,



Fórmula I

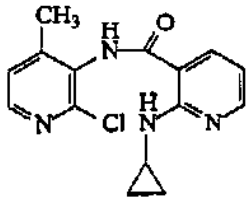
que comprende :

a) hacer reaccionar 2-cloro-N-(2-cloro-4-metil-3-piridinil)-3-piridin-carboxamida de Fórmula II,



Fórmula II

con ciclopropilamina en presencia de fluoruro potásico o fosfato trisódico dodecahidratado y un disolvente para dar N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida de Fórmula III,



Fórmula III

b) ciclar el compuesto de Fórmula III para producir nevirapina; y

c) aislar la nevirapina de Fórmula I.

7.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el disolvente usado para la preparación de N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-2-(ciclopropilamino)-3-piridin-carboxamida se selecciona de éteres de cadena abierta o cíclicos, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de glicol, éter dimetílico de dietilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno o piridina; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol; disolventes apróticos dipolares como dimetilformamida; 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,3-dimetiltetrahidro-2(1H)-pirimidinona y sulfolano.

8.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la ciclación se lleva a cabo usando un agente de metalación y un disolvente.

9.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el agente de metalación es tal como hidruros de litio, sodio y potasio o un alquil litio tal como n-butil litio.

10.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el disolvente para la ciclación es un disolvente inerte seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico de glicol, éter dimetílico de dietilenglicol, éter dimetílico de trietilenglicol, dimetilformamida, piridina, xileno, benceno o anisol; disolventes apróticos dipolares tales como sulfolano y dimetilsulfona

11.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la nevirapina se aísla como una base o como uno de los hidratos de la misma.