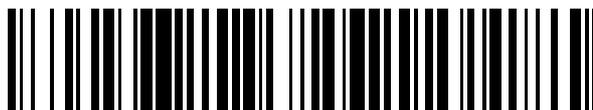


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 136**

51 Int. Cl.:
C07D 239/557 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05852866 .2**
96 Fecha de presentación: **02.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1819683**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2007**

54 Título: **SAL DE POTASIO DE UN INHIBIDOR DE LA INTEGRASA DEL VIH.**

30 Prioridad:
03.12.2004 US 633132 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.12.2011

73 Titular/es:
Merck Sharp & Dohme Corp.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065, US

72 Inventor/es:
PYE, Philip;
ANGELAUD, Remy y
MANCHENO, Danny

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 370 136 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

Sal de potasio de un inhibidor de la integrasa del VIH

Campo de la invención

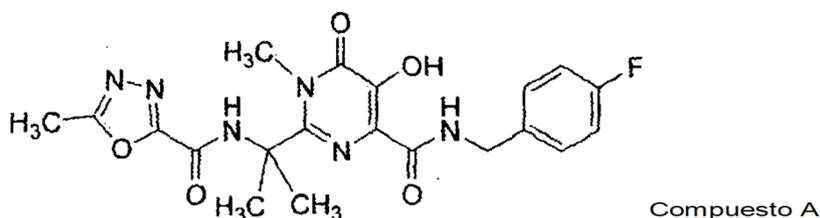
La presente invención se refiere al procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula Q como se define más adelante:

Antecedentes de la invención

El retrovirus del VIH es el agente causante del SIDA. El retrovirus del VIH 1 usa principalmente el receptor CD4 (una proteína transmembrana de 58 kDa) para entrar en células mediante interacciones de alta afinidad entre la glicoproteína de la envuelta vírica (gp 120) y una región específica de la molécula CD4 encontrada en linfocitos T y linfocitos T cooperadores CD4 (+) (Lasky L.A. y col., Cell 1987, 50: 975-985). La infección por VIH se caracteriza por un periodo asintomático inmediatamente tras la infección que carece de manifestaciones clínicas en el paciente. La destrucción progresiva inducida por el VIH del sistema inmunitario conduce entonces a un aumento de la susceptibilidad a infecciones oportunistas que eventualmente producen un síndrome llamado ARC (complejo relacionado con el SIDA) caracterizado por síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso, seguido de SIDA declarado.

Después de la entrada del retrovirus en una célula, el ARN vírico se convierte en ADN, que luego se integra en el ADN de la célula huésped. La integración del ARN vírico es una etapa esencial en el ciclo vital vírico. Se cree que la integración está mediada por la integrasa, una enzima de 32 kDa, en tres etapas: ensamblaje de un complejo de nucleoproteína estable con secuencias de ADN vírico; escisión de dos nucleótidos a partir del extremo 3' del ADN provírico lineal; y unión covalente de los extremos 3'-OH empotrados del ADN provírico en un corte en bisel hecho en el sitio diana huésped. La cuarta etapa en el procedimiento, síntesis por reparación del hueco resultante, puede llevarse a cabo mediante enzimas celulares.

El compuesto *N*-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino)etil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxamida (denominado en lo sucesivo "Compuesto A") es un potente inhibidor de la integrasa del VIH. La estructura del Compuesto A es del siguiente modo:



El Compuesto A se desvela en la publicación internacional nº WO 03/035077.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula Q.

Descripción detallada de la invención

La presente invención desvela sales de potasio del Compuesto A, composiciones farmacéuticas que contienen las sales y procedimientos de preparación y uso de las sales. Las sales de potasio del Compuesto A y las composiciones farmacéuticas que contienen las sales son útiles para inhibir la integrasa del VIH, la profilaxis de infección por VIH, el tratamiento de infección por el VIH, el retraso de la aparición del SIDA, la profilaxis del SIDA y el tratamiento del SIDA, en adultos, niños o lactantes. El retraso de la aparición del SIDA, la profilaxis del SIDA, el tratamiento del SIDA o el tratamiento o la profilaxis de infección por el VIH se entiende que incluye, pero no se limita a, tratar una amplia gama de estados de infección por el VIH: SIDA, ARC, tanto sintomáticos como asintomáticos, y exposición real o potencial al VIH. Por ejemplo, sales de potasio del Compuesto A y composiciones farmacéuticas de las mismas desveladas son útiles en el tratamiento de infección por el VIH después de la presunta exposición pasada al VIH por, por ejemplo, transfusión de sangre, intercambio de fluidos corporales, mordeduras, pinchazo accidental por aguja o exposición a sangre de paciente durante cirugía. Las sales de la invención también pueden usarse en el tratamiento "de último recurso", es decir, una sal de potasio del Compuesto A puede usarse para tratar infección por el VIH, SIDA o ARC en sujetos positivos al VIH cuya carga vírica logró niveles indetectables mediante terapias convencionales (por ejemplo, terapias usando inhibidores de proteasas conocidos en combinación con uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa conocidos), y luego recuperación debido a la emergencia de mutantes del VIH resistentes a los inhibidores conocidos.

El Compuesto A es un inhibidor de la integrasa del VIH. El Compuesto A se ha probado en un ensayo de inhibición de integrasa en el que la transferencia de cadenas es catalizada por integrasa recombinante, y se ha encontrado que es un potente inhibidor. El ensayo de transferencia de cadenas se describe en el ejemplo 193 del documento WO 02/30930. También se ha encontrado que el Compuesto A es activo en un ensayo para la inhibición de infección aguda por el VIH de células linfoides T realizado según Vacca y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91: 4096-4100.

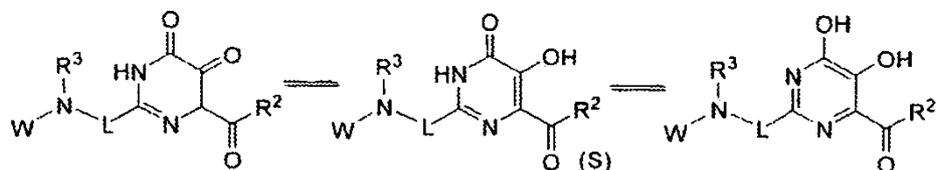
Como se usa en este documento, el término "siembra" y variantes del mismo (por ejemplo, "sembrado") significa poner en contacto una solución de una sal de potasio del Compuesto A con una sal de potasio cristalina del Compuesto A (por ejemplo, la forma 1 cristalina), tanto por sí misma como una suspensión en un disolvente adecuado con el fin de inducir y/o ayudar en la cristalización de la sal en la solución.

El término "envejecimiento" y variantes del mismo (por ejemplo, "envejecido") significa permitir que los reactivos (por ejemplo, base de potasio y Compuesto A) permanezcan en contacto durante un tiempo y en condiciones eficaces para completar la reacción (por ejemplo, formación de la sal de K).

Una referencia en este documento a "equivalente" o "equivalentes" significa equivalente(s) molar(es).

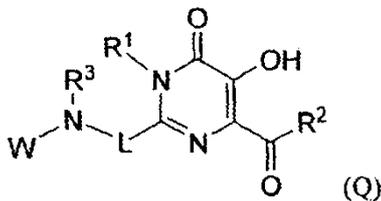
El término "sustancial" (o "sustancialmente") como se usa en este documento significa al menos aproximadamente el 60 %, preferentemente al menos aproximadamente el 80 % y más preferentemente al menos aproximadamente el 90 % (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %). Por tanto, por ejemplo, una porción sustancial de un periodo de tiempo significa durante al menos aproximadamente el 60 % del tiempo, preferentemente al menos aproximadamente el 80 %, etc. Como otro ejemplo, cuando una porción sustancial de un sistema de disolventes binario es el disolvente A, entonces al menos aproximadamente el 60 %, preferentemente al menos aproximadamente el 80 %, etc., del disolvente en el sistema de disolventes es el disolvente A. Como todavía otro ejemplo, una reacción sustancialmente completa está completa al menos aproximadamente el 60 % (es decir, se ha producido al menos el 60 % de conversión de los reactivos en producto deseado y/o subproducto), preferentemente está completa al menos aproximadamente el 80 %, etc.

Ciertos de los compuestos desvelados y representados en este documento tienen formas tautómeras. Por ejemplo, el compuesto de fórmula S (véase a continuación) tiene formas tautómeras que incluyen las siguientes:

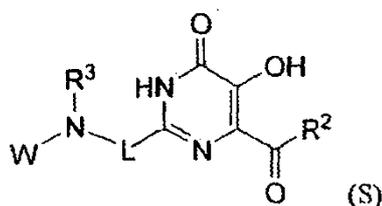


Hasta el punto que tales compuestos formen parte de la presente invención, se entiende que la invención incluye todas las formas tautómeras del mismo, individualmente y en mezclas.

La presente invención también incluye un procedimiento (alternativamente denominado en este documento el "procedimiento P6") para preparar un compuesto de fórmula Q:



que comprende hacer reaccionar un haluro de alquilo de fórmula R¹X con un compuesto de fórmula S:

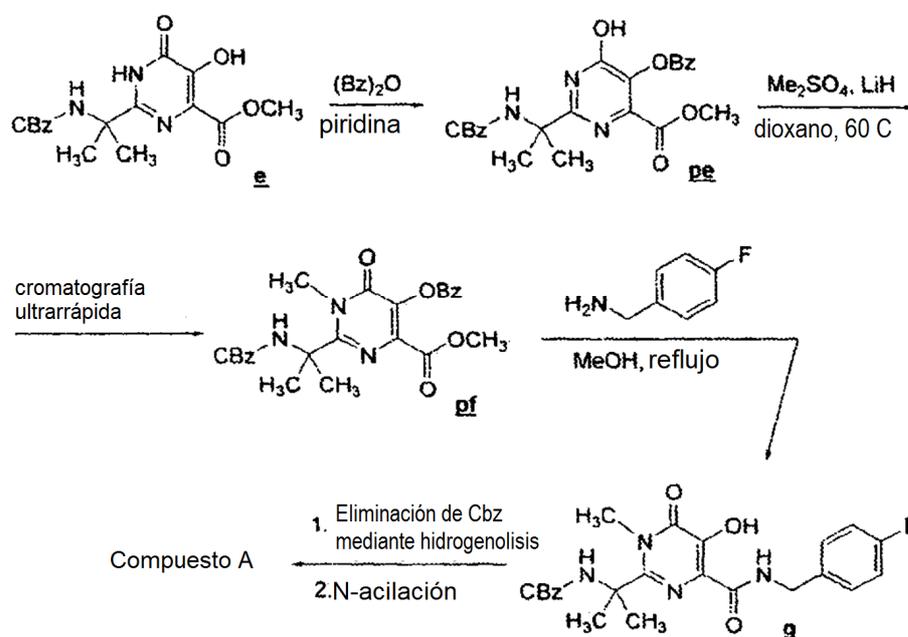


en un disolvente aprótico polar y en presencia de una base seleccionada de una base de magnesio y una base de calcio; en las que:

- 5
 R¹ es alquilo C₁₋₆;
 R² es O-alquilo C₁₋₆ o N(R^A)R^B en la que R^A y R^B son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₆;
 R³ es H o alquilo C₁₋₆;
 L es alquileno C₁₋₆;
 W es un grupo protector de amina; y
 X es halógeno.

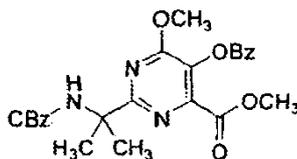
10 Los compuestos englobados por la fórmula Q pueden usarse como productos intermedios en la preparación de sustancias farmacológicamente activas que incluyen el Compuesto A y otros compuestos de 1-alkil-2-aminoalkil-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-carboxamida descritos en el documento WO 03/035077, en el que los compuestos son inhibidores de la integrasa del VIH. Las rutas preparativas descritas en el documento WO 03/035077 para estos compuestos implican la protección del grupo 5-hidroxi antes de la N1-alkilación de la pirimidina. La preparación del Compuesto A desvelada en el documento WO 03/035077 y representada en el
 15 siguiente Esquema 1 es representativa:

Esquema 1



20 El procedimiento constituye una mejora con respecto al procedimiento de alquilación análogo expuesto en el documento WO 031035077 debido a que el procedimiento no requiere una etapa de protección para el grupo 5-hidroxi. La inclusión de una etapa de protección es una desventaja, debido a que la etapa adicional puede aumentar la complejidad y el coste del procedimiento (particularmente para operaciones a gran escala) y también puede reducir el rendimiento del alquilato intermedio y el rendimiento global del compuesto deseado, en comparación con un procedimiento similar que no tiene etapa de protección. La etapa 5 del Ejemplo I de más adelante ilustra el procedimiento de alquilación de la presente invención. El procedimiento de la etapa 5 del Ejemplo I proporcionará normalmente producto intermedio N1-alkilado (Compuesto **f**) con un rendimiento igual a o mejor que el rendimiento
 25 del producto intermedio N1-alkilado (Compuesto **pf**) obtenido en el procedimiento del documento WO 03/035077 representado en el Esquema 1.

30 Además, se ha encontrado que no es adecuado el uso de combinaciones de disolvente-base distintas de LiH -dioxano en el Esquema 1. Más particularmente, se ha encontrado que otras combinaciones (por ejemplo, combinaciones de uno de NaH , Cs_2CO_3 , $LiO-t-Bu$, tetrametilguanidina, Li_2CO_3 y Na_3PO_4 con uno de DME, diglima, triglima, DMP, THF, tolueno, 1,3-dioxolano, DMAC, acetato de isopropilo, $EtOH$ y $MeCN$) conducen a la desprotección del grupo protector de benzoilo y/u O-metilación que favorece la selectividad, es decir, favoreciendo la selectividad:



El LiH en el procedimiento del Esquema I presenta una cuestión de seguridad ya que su uso puede producir la liberación de gas hidrógeno combustible. El dioxano es carcinógeno y está sometido a estrictas limitaciones de emisiones. Por consiguiente, el uso de la combinación de LiH y dioxano, especialmente a gran escala, sería complejo, costoso y altamente poco atractivo. A diferencia, el procedimiento usa bases distintas de LiH y no requiere el uso de dioxano. El procedimiento usa en su lugar bases y puede usar disolventes, habiéndose encontrado ejemplos representativos de los mismos que favorecen la N-metilación con respecto a la O-metilación del grupo 6-hidroxi. Esta selectividad observada para la N-metilación con respecto a la O-metilación del grupo 5-hidroxi hace innecesaria la protección del grupo 5-hidroxi.

La base usada en el procedimiento P6 puede ser una base que contiene magnesio o una base que contiene calcio. Las bases de magnesio y de calcio adecuadas para su uso en el procedimiento incluyen aquellas de fórmula $M(R^X)_2$ en la que M es Mg o Ca, y cada R^X es independientemente H u -O-alquilo C_{1-6} . Bases a modo de ejemplo incluyen MgH_2 , $Mg(OMe)_2$, $Mg(OH)_2$, $Mg(OEt)_2$, $MgHOME$, $MgHOEt$, CaH_2 , $Ca(OMe)_2$ y $Ca(OEt)_2$. La base es preferentemente una base de magnesio. En una realización, el procedimiento P6 es como se expuso originalmente con anterioridad, comprendiendo la base una base de magnesio de fórmula $Mg(R^X)_2$ en la que R^X es como se define anteriormente. En un aspecto de esta realización, la base es $Mg(O\text{-alquilo } C_{1-4})_2$. En otro aspecto de esta realización, la base es $Mg(OMe)_2$.

La base puede usarse en cualquier proporción con respecto al compuesto S y al haluro de alquilo que produce la formación de al menos algunos de los compuestos N-alquilados deseados de fórmula Q, pero la base se usa normalmente en una proporción que, bajo las condiciones de reacción (por ejemplo, temperatura) usadas, puede optimizar la conversión del compuesto S en el compuesto Q. La base se usa adecuadamente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 equivalentes por equivalente del compuesto S, se usa normalmente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 equivalentes por equivalente del compuesto S, y se usa más normalmente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes (por ejemplo, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2 equivalentes) por equivalente del compuesto S.

El haluro de alquilo usado en el procedimiento P6 es adecuadamente de fórmula R^1X en la que R^1 es alquilo C_{1-6} y X es halógeno (es decir, F, Cl, Br o I). En una realización, el procedimiento P6 es como se expuso originalmente con anterioridad o como se expuso en una realización precedente en la que el haluro de alquilo es de fórmula R^1X en la que R^1 es alquilo C_{1-4} y X es cloruro, bromuro o yoduro. En un aspecto de esta realización, X es yoduro. En otro aspecto de esta realización, el haluro de alquilo es MeI o EtI, y en una característica de este aspecto el haluro de alquilo es MeI.

El haluro de alquilo puede usarse en cualquier proporción con respecto a la base y el compuesto S que produce la formación de al menos algunos de los compuesto N-alquilados deseados de fórmula Q, pero el haluro se usa normalmente en una proporción que, bajo las condiciones de reacción (por ejemplo, temperatura) usadas, optimizará la conversión del compuesto S en el compuesto Q. El haluro de alquilo se usa adecuadamente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 equivalentes por equivalente del compuesto S, y se usa normalmente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 equivalentes por equivalente del compuesto S. El haluro de alquilo se usa más normalmente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 equivalentes (por ejemplo, de aproximadamente 1 a 5 equivalentes) por equivalente del compuesto S. El haluro de alquilo se usa preferentemente en exceso con respecto al compuesto S, tal como en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 equivalentes (por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes, o aproximadamente 4 equivalentes) por equivalente del compuesto S.

El disolvente usado en el procedimiento P6 puede ser cualquier disolvente aprótico polar que en las condiciones usadas esté en la fase líquida, sea químicamente inerte y disolverá, suspenderá y/o dispersará los reactivos de manera que los ponga en contacto y permita la formación del compuesto deseado Q. El disolvente es preferentemente uno que en las condiciones usadas en el procedimiento favorece la N-alquilación dando el compuesto deseado Q con respecto a la O-alquilación dando un subproducto O-alquilado. El disolvente aprótico polar es adecuadamente un alcano halogenado, un éter, un éster, una amida terciaria, una N-alquilpirrolidona, un sulfóxido o un nitrilo; y es normalmente una amida terciaria, una N-alquilpirrolidona o un sulfóxido. En una realización, el procedimiento P6 es como se expuso originalmente con anterioridad o como se expuso en una realización precedente, en la que el disolvente aprótico polar comprende una N,N-di-(alquil C_{1-6})-alquil C_{1-6} -amida, una N-(alquil C_{1-6})pirrolidona o un di-(alquil C_{1-6})sulfóxido. En un aspecto de esta realización, el disolvente aprótico polar comprende una N,N-di-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -amida, una N-(alquil C_{1-3})pirrolidona o un di-(alquil C_{1-3})sulfóxido.

En otro aspecto de esta realización, el disolvente aprótico polar es DMF, DMAC, N-metilpirrolidona, N-etilpirrolidona o DMSO. En una característica de este aspecto, el disolvente aprótico polar es DMSO.

El procedimiento P6 puede realizarse a cualquier temperatura a la que pueda detectarse la reacción (N-alquilación) que forma el compuesto Q. La reacción puede realizarse adecuadamente a una temperatura en un intervalo de aproximadamente -20 a aproximadamente 100 °C, se realiza normalmente a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 100 °C, y se realiza más normalmente a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 80 °C. En una realización del procedimiento P6, la temperatura está en un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 °C, en la que la etapa de procedimiento se realiza inicialmente a aproximadamente 20 °C y posteriormente se calienta a una temperatura de aproximadamente 60 °C.

Los grupos protectores de amina adecuados para su uso como W en el procedimiento P6 (además de agentes y condiciones para su eliminación) son muy conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellos descritos en Green y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, (Wiley-Interscience, 1999), pág. 494-653; y en McOmie, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Plenum, 1973), pág. 44-74. En una realización, el procedimiento P6 es como se expuso originalmente con anterioridad o como se expuso en una realización precedente en la que W se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) Alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo en el que el arilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -NO₂, -alquilo C₁₋₄ u -O-alquilo C₁₋₄,
- (2) C(=O)-alquilo C₁₋₄,
- (3) C(=O)-haloalquilo C₁₋₄,
- (4) C(=O)-alquilen C₁₋₄-arilo en el que el arilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -NO₂, -alquilo C₁₋₄ u -O-alquilo C₁₋₄,
- (5) C(=O)-O-alquilo C₁₋₄,
- (6) C(=O)-O-(CH₂)₀₋₁-CH=CH₂, y
- (7) C(=O)-O-alquilen C₁₋₄-arilo en el que el arilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -NO₂, -alquilo C₁₋₄ u -O-alquilo C₁₋₄.

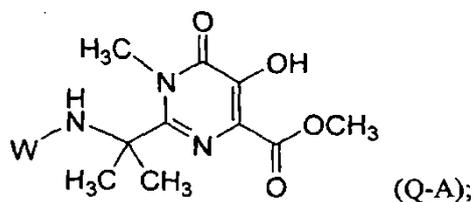
En un aspecto de la realización precedente, W se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) -CH₂-fenilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -NO₂, -alquilo C₁₋₄ u -O-alquilo C₁₋₄,
- (2) -C(=O)-alquilo C₁₋₄,
- (3) -C(=O)-CF₃,
- (4) -C(=O)-CCl₃,
- (5) -C(=O)-CH₂-fenilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -NO₂, -alquilo C₁₋₄ u -O-alquilo C₁₋₄,
- (6) -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄,
- (7) -C(=O)-O-CH₂-CH=CH₂, y
- (8) -C(=O)-O-CH₂-fenilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -NO₂, -alquilo C₁₋₄ u -O-alquilo C₁₋₄.

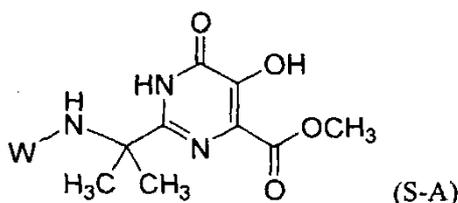
En otro aspecto de la realización precedente, W es bencilo, acetilo, t-butiloxicarbonilo (es decir, Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Alloc), p-nitrobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo o 2,4-diclorobenciloxicarbonilo. En una característica de este aspecto, W es Cbz.

Una realización del procedimiento P6 es el procedimiento que se expuso originalmente con anterioridad en el que R¹ es alquilo C₁₋₃; R² es O-alquilo C₁₋₃; R³ es H o alquilo C₁₋₃; L es alquilen C₁₋₃; W es -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-O-CH₂-CH=CH₂ o -C(=O)-O-CH₂-fenilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -NO₂, -alquilo C₁₋₄ u -O-alquilo C₁₋₄; y X es cloro, bromo o yodo. En un aspecto de esta realización, R¹ es alquilo C₁₋₃; R² es O-alquilo C₁₋₃; R³ es H o alquilo C₁₋₃; L es CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃) o C(CH₃)₂; W es Boc, Alloc o Cbz; y X es yodo.

Otra realización del procedimiento P6 es el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula Q-A:



que comprende hacer reaccionar un haluro de metilo con un compuesto de fórmula (S-A):



en un disolvente aprótico polar y en presencia de una base de magnesio.

Aspectos de la realización precedente incluyen el procedimiento que se acaba de describir, incorporando una o más de las siguientes características (i) a (vii):

- 5 (i) la base de magnesio comprende MgH_2 o $Mg(O\text{-alquilo } C_{1-3})_2$ (o es $Mg(OMe)_2$);
 (ii) el disolvente aprótico polar es una N,N-di-(alquilo C_{1-3})-alquilo C_{1-3} -amida, una N-(alquilo C_{1-3})pirrolidona o un di-(alquilo C_{1-3})sulfóxido (por ejemplo, el disolvente es DMF, DMAC, N-metilpirrolidona, N-etilpirrolidona o DMSO; o el disolvente es DMSO);
 10 (iii) la reacción se realiza a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 100 °C (o de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 °C);
 (iv) el haluro de metilo es cloruro de metilo, bromuro de metilo o yoduro de metilo (o es yoduro de metilo);
 (v) el haluro de metilo se usa en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes (o de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes) por equivalente del compuesto S-A;
 15 (vi) la base de magnesio se usa en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes (o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2 equivalentes) por equivalente del compuesto S-A; y
 (vii) W es bencilo, acetilo, Boc, Cbz, Alloc, p-nitrobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo o 2,4-diclorobenciloxicarbonilo (o W es Cbz, de manera
 20 que el compuesto S-A sea el compuesto e y el compuesto Q-A sea el compuesto f).

Otra realización del procedimiento P6 es el procedimiento que se expuso originalmente con anterioridad o como se ha descrito en una realización precedente que comprende además recuperar el compuesto Q del medio de reacción. El procedimiento P6 puede producir la formación del subproducto O-alquilado que puede separarse del producto N-alquilado deseado (es decir, el compuesto Q) mediante procedimientos conocidos en la técnica tales como lavando
 25 los sólidos precipitados con disolventes adecuados o mediante cromatografía. Por ejemplo, el compuesto e puede separarse del subproducto O-alquilado correspondiente lavando los sólidos con MTBE-MeOH.

El progreso de cualquier etapa de reacción de cualquier procedimiento químico expuesto en este documento, que incluye los procedimientos P1 a P6, puede seguirse monitorizando la desaparición de un reactivo (por ejemplo, el compuesto S) y/o la aparición del producto deseado (por ejemplo, el compuesto Q) usando técnicas analíticas tales
 30 como CCF, HPLC, IR, RMN o CG.

Abreviaturas usadas en este documento incluyen las siguientes:

- SIDA = síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
 ARC = complejo relacionado con el SIDA
 35 AUC = área bajo la curva para una representación de concentración en plasma frente al tiempo hasta el último muestreo (por ejemplo, 24 horas)
 Bz = benzoilo
 $C_{máx}$ = máxima concentración en plasma
 DIEA = diisopropiletilamina
 DMAC = N,N-dimetilacetamida
 40 DMADC = dicarboxilato de dimetilacetileno
 DME = 1,2-dimetoxietano
 DMF = N,N-dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 DSC = calorimetría diferencial de barrido
 45 eq. = equivalente(s)
 EtOAc = acetato de etilo
 EtOH = etanol
 VIH = virus de la inmunodeficiencia humana
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
 50 i-Pr = isopropilo
 IPA = alcohol isopropílico
 KF = valoración de Karl Fisher para agua
 KOEt = etóxido de potasio

CL = cromatografía líquida
 LCAP = porcentaje en área de CL
 LCWP = porcentaje en peso de CL
 Me = metilo
 MeCN = acetonitrilo
 MeOH = metanol
 MSA = ácido metanosulfónico
 MTBE = éter metil terc-butílico
 MW = peso molecular
 NMM = N-metilmorfolina
 NMP = N-metilpirrolidona
 RMN = resonancia magnética nuclear
 t-Bu = terc-butilo
 TG = termogravimétrico
 THF = tetrahidrofurano
 XRPD = difracción de rayos X en polvo

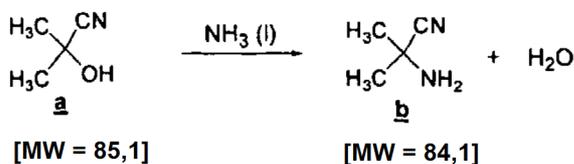
A menos que se establezca expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en este documento son incluyentes. Por ejemplo, un intervalo de temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 80 °C significa que la temperatura puede ser aproximadamente 15 °C, o aproximadamente 80 °C, o cualquier valor entremedias.

Los siguientes ejemplos sólo sirven para ilustrar la invención y su práctica. Los ejemplos no deben interpretarse como limitaciones al alcance o al espíritu de la invención.

Ejemplo 1

Preparación del Compuesto A y su forma 1 de sal de potasio cristalina

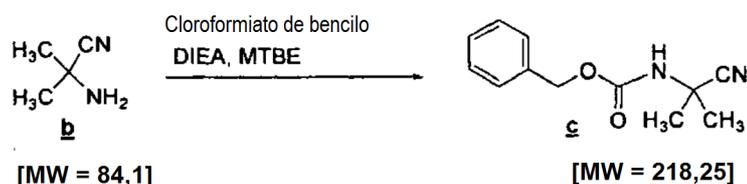
Etapa 1: Formación de la amina de Strecker



Material	MW	Eq.	Moles	Masa	Volumen	Densidad (g/ml)
Cianohidrina de acetona (a)	85,1	1,0	129,3	11,0 kg	11,8 l	0,932
MTBE		4,0			44 l	
Amoniaco (g)	17,03	1,5	193,9	3,30 kg	4,9 l	0,674

Se cargó cianohidrina de acetona (11,5 kg, 12,3 l) a un autoclave de 5 galones (18,9 l) y el recipiente se colocó bajo 5 psi (34,5 KPa) de presión de nitrógeno. El autoclave se enfrió a 10 °C y se alimentó gas amoniaco (~3,44 kg), presurizado a 30 psi (206,8 kPa), en el recipiente hasta que la reacción alcanzó la conversión completa como se ha determinado por ensayo de CG (menos del 0,5 % de a). La suspensión resultante se transfirió a una jarra con medidas y el autoclave se aclaró con MTBE (aproximadamente 17 l). La mezcla de reacción y el aclarado se cargaron luego a un extractor de 100 l seguido de MTBE (15 l), la mezcla se agitó y las fases se separaron cuidadosamente. La fase acuosa se retroextrajo con MTBE (5 l) y las fases se separaron cuidadosamente. Las fases orgánicas se combinaron y se cargaron a un matraz de 100 l, equipado con un concentrador por lotes, a través de un filtro en línea, y el lote se concentró (15-20 °C, bajo vacío) a aproximadamente 20 l para eliminar cualquier amoniaco en exceso. El aminonitrilo se obtuvo con un rendimiento de ensayo del 97 % (11,1 kg) por RMN como una solución en MTBE.

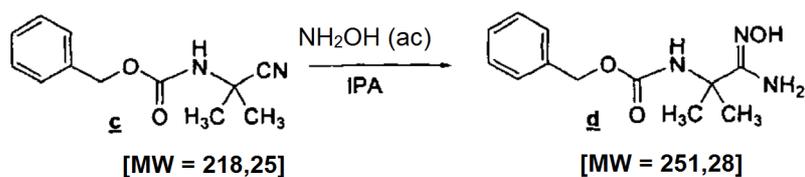
Etapa 2: Adición del grupo protector de benciloxycarbonilo (CBz)



Material	MW	Eq.	Moles	Masa	Volumen
Aminonitrilo (b)	84,1		52,85	4,44 kg de ensayo	
Cloroformiato de bencilo	170,6	1,2	63,4	10,8 kg	
DIEA	129,25	1,3	68,7	8,88	
MTBE					62,5 l

5 A un matraz de 100 l visualmente limpio que contenía un embudo de adición de 5 l, termopar y entrada de nitrógeno se cargó una solución del 59 % en peso de cianoamina b en MTBE (4,44 kg de ensayo). La solución se diluyó adicionalmente con MTBE (62,5 l) para llevar la concentración a aproximadamente 15 ml/g. Luego se cargó cloroformiato de bencilo (1,20 equiv, 10,42 kg, 61,10 moles) durante 15 minutos mediante el embudo de adición a una tasa tal que se mantuviera la temperatura del lote por debajo de 35 °C. Luego se añadió DIEA (1,3 equiv, 8,88 kg, 68,70 moles) durante 1,5 horas a la suspensión amarilla mientras que se mantenía la temperatura del lote por debajo de 35 °C. La suspensión se volvió ligeramente más soluble que cuando se añadió la DIEA, pero se observaron dos fases cuando se detuvo la agitación. La mezcla de reacción se envejeció durante 16 horas a 20-25 °C, después de lo cual se cargó agua DI (20 l, 4,5 ml/g) en el lote. Entonces, el lote se transfirió a un reactor de 100 l y las fases se separaron. Entonces, la fase orgánica se lavó con 3 x 10 l de agua y luego 15 l de salmuera. La fase orgánica se transfirió mediante un filtro en línea de 10 µm a un matraz de fondo redondo de 100 l y posteriormente el disolvente se cambió a 90:10 de heptano:MTBE. La cristalización se produjo durante el cambio de disolvente y el producto cristalino blanco resultante se filtró y se lavó con 3 x 5 l de 90:10 de heptano:MTBE. Se obtuvo un total de 10,1 kg de producto (rendimiento del 88 %) con más del 99 % de A por HPLC. Se obtuvo un total de 26,7 kg de producto en 3 lotes con un rendimiento aislado promedio del 86 %.

Etapa 3: Formación de amidoxima



20

Material	MW	Eq.	Masa	Volumen
Aminonitrilo protegido (c)	218,25	1	15 g	
NH ₂ OH (50 % en peso de agua)		1,2		5,05 ml
IPA				40 ml + 10 ml
n-Heptano				40 ml + 50 ml

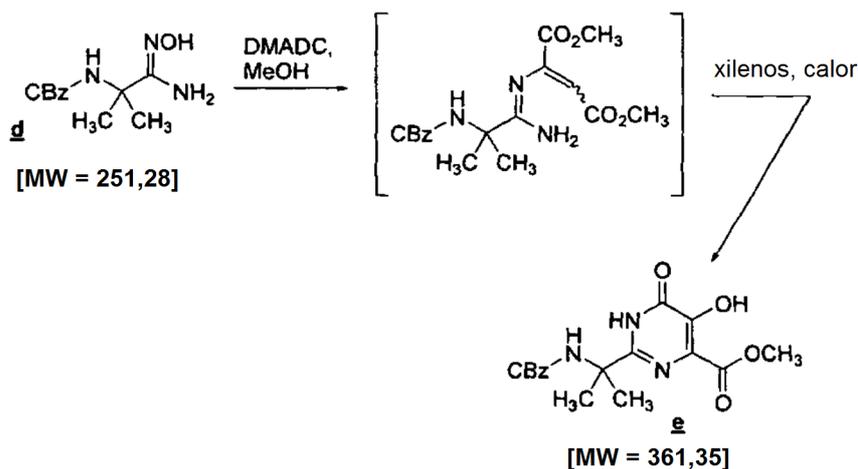
25

Una solución de aminonitrilo (15 g) en IPA (40 ml) se calentó hasta 60 °C con agitación y se añadió NH₂OH en agua (5,05 ml) a esta temperatura durante el transcurso de 20 minutos. Entonces, la mezcla clara se envejeció a 60 °C durante 3 horas en las que el producto empezó a cristalizar en la solución a esta temperatura después de 2 horas. Entonces, la suspensión se enfrió a 0 °-5 °C y se añadió gota a gota n-heptano (40 ml) durante 20 minutos. Después

de agitar durante 2 horas a 0 °-5 °C, la suspensión se filtró y la torta se lavó con una solución al 20 % de IPA en heptano (60 ml) y luego se secó a vacío con una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente dando la amidoxima pura con un rendimiento del 88 %.

Etapa 4: Formación de hidroxipirimidinona

5

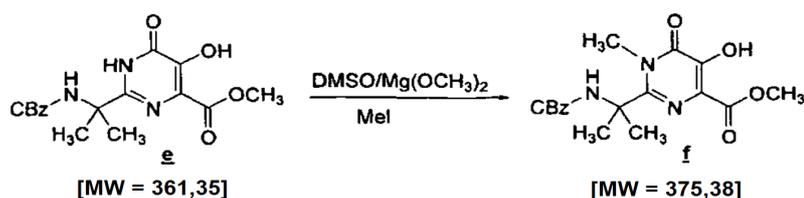


Material	MW	Eq.	Masa	Volumen	Densidad (g/ml)
Amidoxima (d)	251,28	1	2,9 kg		
DMADC	142,11	1,08	1,77		1,16
MeOH				12 l + 6 l	
Xilenos				15 l	
MTBE				9 l	

10 A una suspensión de amidoxima (2,90 kg) en metanol (12 l) se añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (1,77 kg) durante 20 minutos. Siguió una exotermia lenta de forma que la temperatura de la suspensión aumentó de 20 °C a 30 °C durante 15-20 minutos. Después de 1,5 horas, la HPLC indicó una conversión superior al 95 % en los aductos cis/trans intermedios. Entonces, el disolvente se cambió a xilenos a presión reducida (temperatura máxima = 50 °C), añadiéndose 2 volúmenes [2 x 7,5 l] y reduciéndose a un volumen final de 7,5 l. Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas mientras que el MeOH restante se lavaba con un barrido de nitrógeno. Entonces, la temperatura aumentó en incrementos de 10 °C durante 3,5 horas a 125 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. Entonces, la temperatura se aumentó finalmente a 135 °C durante 5 horas. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a 60 °C y se añadió MeOH (2,5 l). Después de 30 minutos se añadió lentamente MTBE (9 l) para formar un lecho de siembra. Entonces, el lote se enfrió a 0 °C durante 14 horas y luego se enfrió adicionalmente a -5 °C y se envejeció 1 hora antes de la filtración. Los sólidos se lavaron con desplazamiento con 10 % de MeOH/MTBE (6 l, luego 4 l; pre-enfriado a 0 °C) y se secaron sobre la vasija de filtración bajo un barrido de nitrógeno proporcionando 2,17 kg (rendimiento corregido del 51,7 %; 99,5 % en peso).

25 Procedimiento de HPLC: columna: Zorbax C-8 de 4,6 mm x 250 mm; 40 % de ACN/60 % de H₃PO₄ al 0,1 % al 90 % de ACN/10 % de H₃PO₄ al 0,1 % durante 12 minutos, se mantuvo 3 minutos, luego de nuevo a 40 % de ACN durante 1 minuto. Tiempos de retención: amidoxima **d** - 2,4 minutos, DMAD - 6,7 minutos, aductos intermedios - 8,4 y 8,6 minutos (el pico de 8,4 minutos se cicla más rápido), producto **e** - 5,26 minutos, xilenos - varios picos alrededor de 10,4 -10,7 minutos.

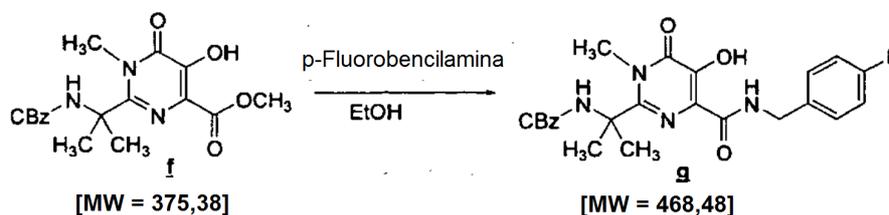
Etapa 5: N-Metilación



Material	MW	Eq.	Masa	Volumen
Pirimidindiol (e)	361,35	1	2 kg	
Mg(OMe) ₂ , 8 % en peso en MeOH		2	11,95 kg	13,4 l
Mel		4	3,14 kg	1,38 l
DMSO				16 l
HCl 2 M				20 l
MeOH				14 l
5 % en peso de bisulfito de Na en agua				2 l
Agua				60 l

- 5 A una solución del pirimidindiol **e** (2 kg) en DMSO (16 l) se añadió una solución de Mg(OMe)₂ en MeOH (11,95 kg), después de lo cual el MeOH en exceso se evaporó a vacío (30 mm Hg) a 40 °C durante 30 minutos. Entonces, la mezcla se enfrió a 20 °C, después de lo cual se añadió MeI (1,38 l) y la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 2 horas, y luego a 60 °C durante 5 horas bajo presión en un matraz cerrado. La HPLC mostró que la reacción estaba completa. Entonces, la mezcla se enfrió a 20 °C, después de lo cual se añadió MeOH (14 l), seguido por la lenta adición de HCl 2 M (20 l) [exoterma] durante 60 minutos. Entonces se añadió bisulfito de sodio (5 % en peso, 2 l) para extinguir el I₂ en exceso, volviéndose la solución blanca. Entonces se añadió agua (40 l) durante 40 minutos y la suspensión se agitó durante 40 minutos en un baño de hielo, y luego se filtró. La torta de filtración se lavó primero con agua (20 l) y luego con MTBE:MeOH 9/1 (30 l) para eliminar el subproducto O-metilado. La HPLC mostró menos del 0,5 % de A de producto O-metilado después de lavar. El sólido se secó durante la noche a temperatura ambiente a vacío con una corriente de N₂ dando 1,49 kg de N-metilpirimidona (rendimiento del 70 %, corregido para la pureza de material de partida y producto).
- 10
- 15

Etapa 6: Acoplamiento de amina



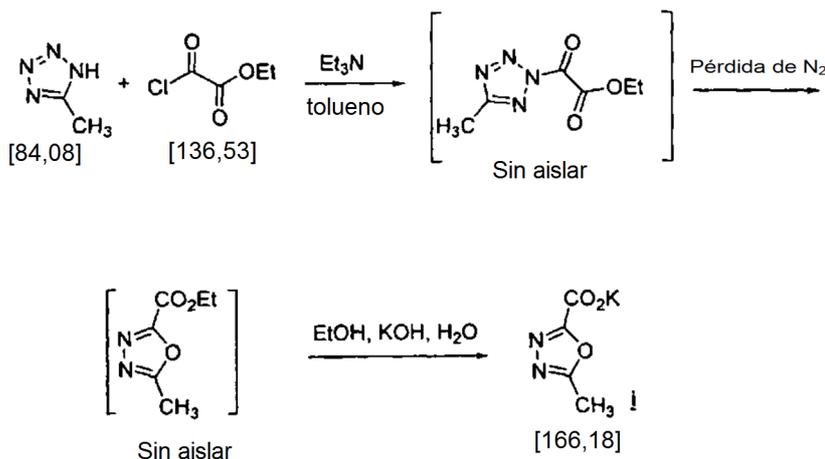
Material	MW	Eq.	Masa	Volumen
N-metilpirimidinona (f)	375,38	1	1,4 kg	
4-Fluorobencilamina	125,15	2,2	1,05 kg	
EtOH				14 l
Agua				14 l
Ácido acético				0,55 l

Procedimiento de HPLC B (pureza del producto): columna: YMC-basic de 25 cm x 4,6 mm; fase móvil: A = 25 mmoles de KH₂PO₄ ajustado a pH = 6,1, B = CH₃CN, 0 minutos (90 % de A/10 % de B), 30 minutos (30 % de A/70 % de B), 35 minutos (30 % de A/70 % de B); flujo: 1 ml/minuto; longitud de onda: 210 nm; temperatura de la columna: 30 °C; tiempos de retención: des-fluoroamina - 9,1 minutos, amina - 10,1 minutos, tolueno - 24,2 minutos, Cbz-amida - 25,7 minutos.

5

Etapa 8: Acoplamiento de oxadiazol

Parte A: Preparación de la sal de K de oxadiazol



Material	Eq.	Moles	Masa	Volumen	Densidad
5-Metiltetrazol	1,0	28,54	2,5 kg		
(96 % en peso)			(2,4 kg)		
Cloruro de etiloxalilo	1,03	29,4	4,014 kg	3,29 l	1,22
Trietilamina	1,05	29,97	3,033 kg	4,21 l	0,72
Tolueno				74 l	
EtOH (muy preciso)				61 l	
MTBE				15 l	
KOH ac. *20 % en peso)				8 l	
10 % de salmuera				5 l	

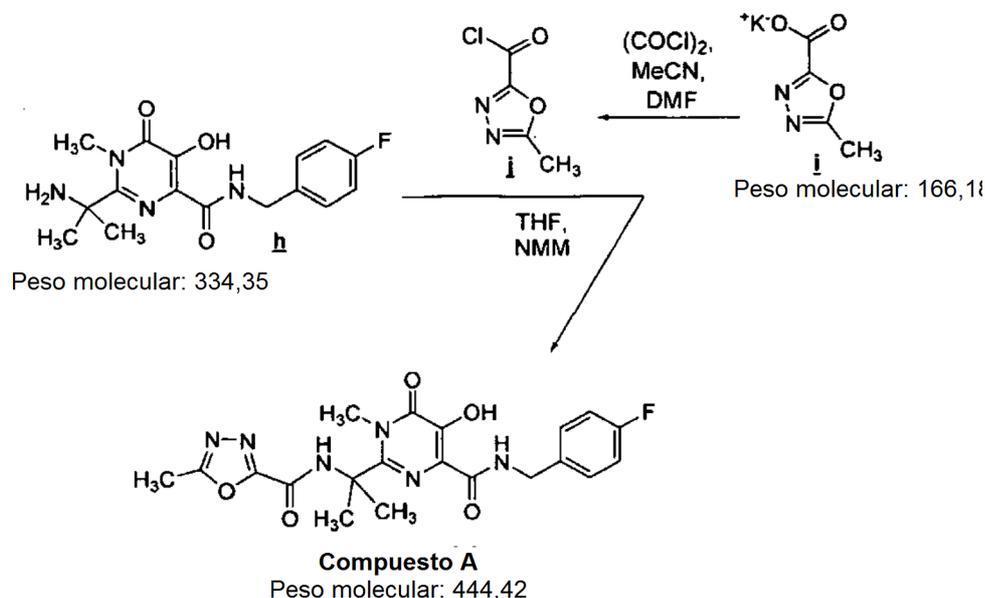
10

Se añadió cloruro de etiloxalilo (4,01 kg) lentamente a una mezcla de 5-metiltetrazol (2,50 kg), trietilamina (3,03 kg) en tolueno (32 l) a 0 °C a una tasa tal que la temperatura permaneciera por debajo de 5 °C. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 0-5 °C, luego se separó por filtración la trietilamina/sal de HCl. El sólido se lavó con 27 l de tolueno frío (5 °C). Los filtrados combinados se mantuvieron a 0 °C y se añadieron lentamente a una solución caliente de tolueno (50 °C, 15 l) durante 40-50 minutos (desprendimiento de gas N₂), entonces la solución se envejeció a 60-65 °C durante 1 hora. Después de enfriarse a 20 °C, la solución de tolueno se lavó con 5 l de 10 % de salmuera, luego se cambió el disolvente a etanol (se redujo a 8 l, luego se añadieron 17 l de EtOH, luego se concentró a 8 l, luego se añadieron 33 litros de EtOH para ajustar el volumen final de 41 l). La solución de etanol se enfrió a 10 °C y se añadió KOH ac. (8,0 l) durante 30 minutos, y entonces la suspensión densa resultante se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente mientras que cristalizaba la sal de K de oxadiazol. El sólido se separó por filtración, se lavó con 11 l de EtOH y finalmente con 15 l de MTBE. El sólido se secó durante la noche a vacío a 20 °C con una corriente de nitrógeno dando 4,48 kg (90,8 %) de la sal de K i.

15

20

Parte B: Acoplamiento de oxadiazol



Reactivo	Masa	ml	Moles	Eq.
Sal de K de oxadiazol i	33,8 g (96,1 % en peso)		0,20	2,2
MeCN		280 ml		
DMF	0,33			
Cloruro de oxalilo	23,7 g	16,3 ml	0,19	2,1
Amina libre h	30 g (99 % en peso)		0,089	1
THF		821 ml		
NMM	21,56 g	23,4 ml	0,21	2,4
NH ₄ OH (30 % en H ₂ O)	62,3 g	69 ml	0,53	6
HCl (2 N)		500 ml		
IPA		920 ml		
Agua		400 ml		
MeOH		300 ml		

- 5 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con la sal de K de oxadiazol **i** (33,8 g) seguido de MeCN (280 ml) y DMF (0,33 ml) con agitación fuerte. Entonces, la suspensión resultante se enfrió a 0-5 °C y se añadió cloruro de oxalilo (23,7 g) durante el transcurso de 20 minutos con el fin de mantener la temperatura interna a menos de 5 °C. Entonces, la suspensión que contenía cloruro de acilo resultante se envejeció durante 1 hora.

- 10 A un matraz de fondo redondo de 2 l se añadió la amina libre **h** (30 g) seguido de THF (821 ml). La suspensión resultante se enfrió a 0-5 °C, después de lo cual se añadió NMM (21,56 g) y la suspensión así obtenida se agitó durante 10 minutos a la temperatura fría. La suspensión que contenía cloruro de acilo previamente preparada se añadió lentamente a la suspensión de amina libre durante el transcurso de 20 minutos de forma que la temperatura no superara 5 °C. Entonces, la suspensión se envejeció durante 1,5 horas a 0-5 °C. En este momento, la HPLC no mostró más amina **h** (<0,5 % de LCAP, conversión del 100 %). Entonces, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄OH (30 % en agua) (69 ml) que se añadió durante el transcurso de 3 minutos. La suspensión amarilla resultante se agitó durante una hora adicional a temperaturas inferiores a 10 °C. Entonces, la suspensión amarilla se acidificó
- 15

- 5 hasta pH 2-3 con HCl (2 N) (500 ml). A la solución de color vino tinto resultante se añadió IPA (920 ml). Entonces, los disolventes orgánicos de bajo punto de ebullición se evaporaron a presión reducida (40 torr (5,3 kPa)) a temperatura ambiente a un volumen de solución final de 1100 ml, volumen al que el Compuesto A cristalino empezó a precipitar. Entonces se añadió agua (400 ml) a esta nueva suspensión durante el transcurso de 10 minutos, y la suspensión se envejeció durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión envejecida se filtró y el sólido obtenido se lavó con agua (170 ml), seguido de un lavado de borboteo con MeOH frío (300 ml, previamente enfriado en un baño de hielo), y finalmente de un lavado de borboteo con agua (700 ml). El sólido así obtenido se secó durante la noche a vacío y con corriente de nitrógeno dando 35,5 g del Compuesto A (rendimiento del 91 %).

Etapa 9: Formación de una sal de potasio cristalina del Compuesto A

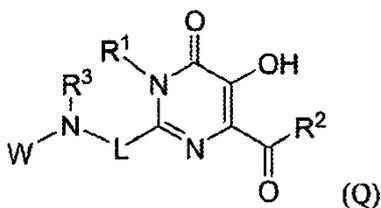
- 10 Se cargaron acetonitrilo (50 ml) y el Compuesto A anhidro (5,8 g, 97,4 % en peso) a temperatura ambiente a un matraz de fondo redondo de 125 ml con camisa equipado con un agitador mecánico y equipado con una entrada de nitrógeno (es decir, la cristalización se realizó bajo nitrógeno). La suspensión resultante se agitó a 45 °C hasta que los sólidos estuvieron completamente en solución. Entonces, la forma 1 cristalina de la sal de K del Compuesto A se cargó a la solución como semilla (0,184 g, 3 % en peso con respecto a la sal de K teórica). Entonces se añadió
- 15 solución de KOH al 30 % en peso/volumen (0,98 eq., 2,33 ml, 0,0125 moles) con el siguiente perfil de carga mientras que se mantenía un lote a 45 °C:

0,466 ml durante 5 horas, 0,0932 ml/h (20 % en moles)
1,864 ml durante 7 horas, 0,2663 ml/h (80 % en moles)

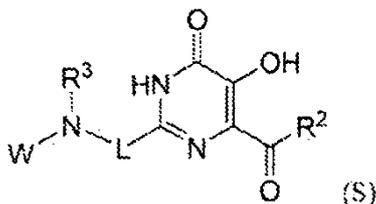
- 20 La suspensión resultante se enfrió a 20 °C y se envejeció a 20 °C hasta que se midió que la concentración del Compuesto A en las aguas madres era inferior a 4 g/l. El lote se filtró, la torta se lavó con MeCN (3 x 12 ml) y luego se secó a vacío a 45 °C, con un pequeño barrido con nitrógeno, hasta que la cantidad de MeCN y agua presentes como se ha determinado por análisis termogravimétrico fue inferior al 1 % en peso. La sal de K del Compuesto A se obtuvo con >99 % de A por análisis por HPLC.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula Q:



que comprende hacer reaccionar un haluro de alquilo de fórmula R¹X con un compuesto de fórmula S:



5

en un disolvente aprótico polar y en presencia de una base seleccionada de una base de magnesio y una base de calcio; en los que

- 10
- R¹ es alquilo C₁₋₆;
 - R² es O-alquilo C₁₋₆ o N(R^A)R^B en la que R^A y R^B son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₆;
 - R³ es H o alquilo C₁₋₆;
 - L es alquileno C₁₋₆;
 - W es un grupo protector de amina; y
 - X es halógeno.