

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 516 916**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01)

C07C 69/675 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2011 E 11736707 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 2528923**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de darunavir e intermedios de darunavir**

30 Prioridad:

01.07.2010 WO PCT/IL2010/000533
28.01.2010 US 298941 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2014

73 Titular/es:

MAPI PHARMA LIMITED (100.0%)
16 Einstein Street Weizmann Science Park P.O.
Box 4113
74140 Ness Ziona, IL

72 Inventor/es:

MIZHIRITSKII, MICHAEL y
MAROM, EHUD

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 516 916 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de darunavir e intermedios de darunavir

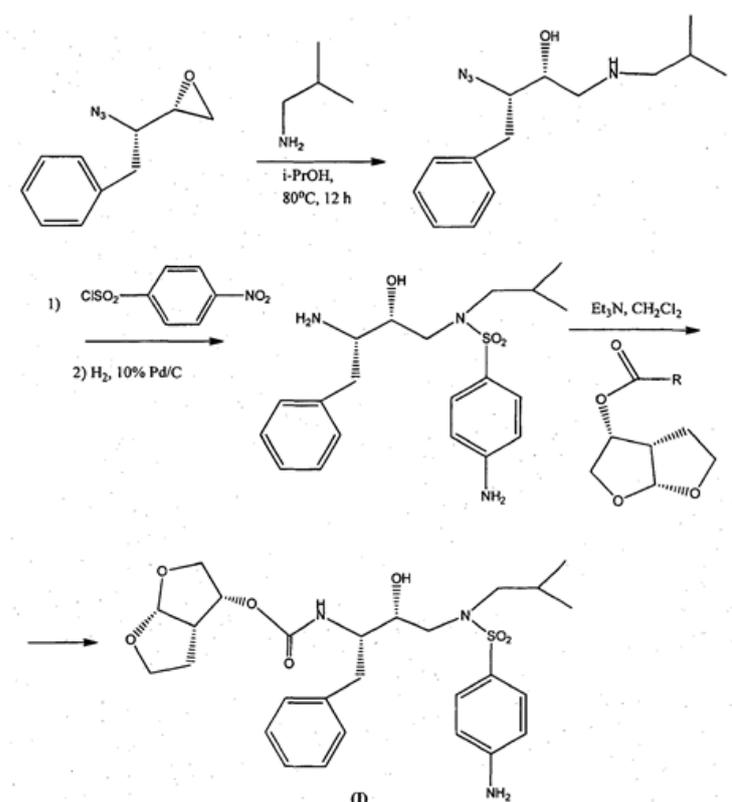
5 CAMPO DE LA INVENCÓN

10 [0001] La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de darunavir, un inhibidor de la proteasa (IP) no peptídico, útil para el tratamiento del VIH / SIDA en pacientes resistentes a múltiples fármacos que padecen variantes de VIH - 1 que no responden a la terapia existente previa, HAART. La presente invención se refiere, además, a procedimientos para la preparación de intermedios de darunavir, y para ciertos intermedios novedosos obtenidos a partir de dichos procesos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

15 [0002] El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH - 1) sigue siendo un importante problema de salud mundial debido a la aparición de cepas resistentes a los medicamentos. Por lo tanto, existe una necesidad continua de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento a largo plazo de la infección por el VIH y para la infección aguda por VIH - 1 debido a cepas resistentes a los medicamentos. Se ha demostrado que los inhibidores de la proteasa (IP) del VIH - 1 son adiciones eficaces para las terapias antirretrovirales existentes. Sin embargo, a pesar del éxito de estos agentes, la aparición de mutantes que confieren resistencia a múltiples fármacos (MDR) sigue siendo un problema crítico. El darunavir es un IP no peptídico de última generación que muestra una actividad antiviral potente con baja toxicidad tanto *in vitro* como *in vivo*. El agente conserva su actividad contra cepas resistentes y tiene una capacidad baja de desarrollar resistencia. Darunavir fue aprobado por la FDA con el nombre PREZISTA™, y se administra junto a una dosis baja de ritonavir y otros agentes activos anti - VIH.

25 [0003] La primera síntesis de darunavir se describió en AK Ghosh et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8 (1998) 687 - 690. El epóxido de azida se hizo reaccionar con isobutilamina en 2 - propanol a 80 °C durante 12 h para proporcionar alcohol de azida. El tratamiento del alcohol de azida con cloruro de p - nitrobenzenosulfonilo en presencia de NaHCO₃ acuoso dio lugar a la azida correspondiente, que se hidrogenó en Pd - C al 10 % en acetato de etilo para dar lugar a la amina (rendimiento del 75 - 78 %). Esta amina se transformó a darunavir (I) tras la reacción con derivado de hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ilo en cloruro de metileno en presencia de 3 equivalentes de trietilamina a 23 °C durante 12 h con un rendimiento global del 60 al 65 % según el siguiente esquema:



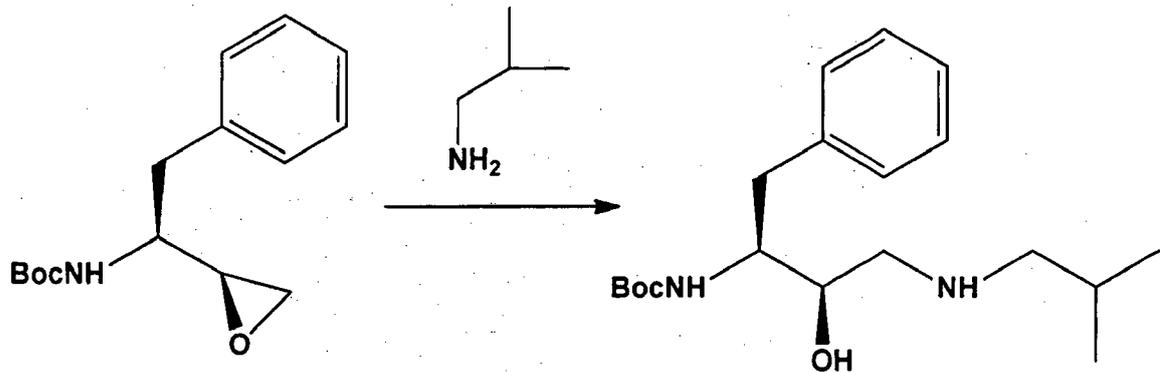
35

[0004] El mismo método se describe en la patente WO 99 / 067254.

[0005] El epóxido de azida es un compuesto peligroso, que no se encuentra disponible comercialmente. Debido a esto, se han propuesto diferentes enfoques para sustituir este compuesto con análogos disponibles más fácilmente. Por ejemplo las solicitudes de patente PCT WO 2005/063770 y WO 2008/132154 describen:

5

(i) la amidación de éster de terc - butilo del ácido (1 - oxiranil - 2 fenil - etil) carbámico con isopropilamina según el siguiente esquema:



10

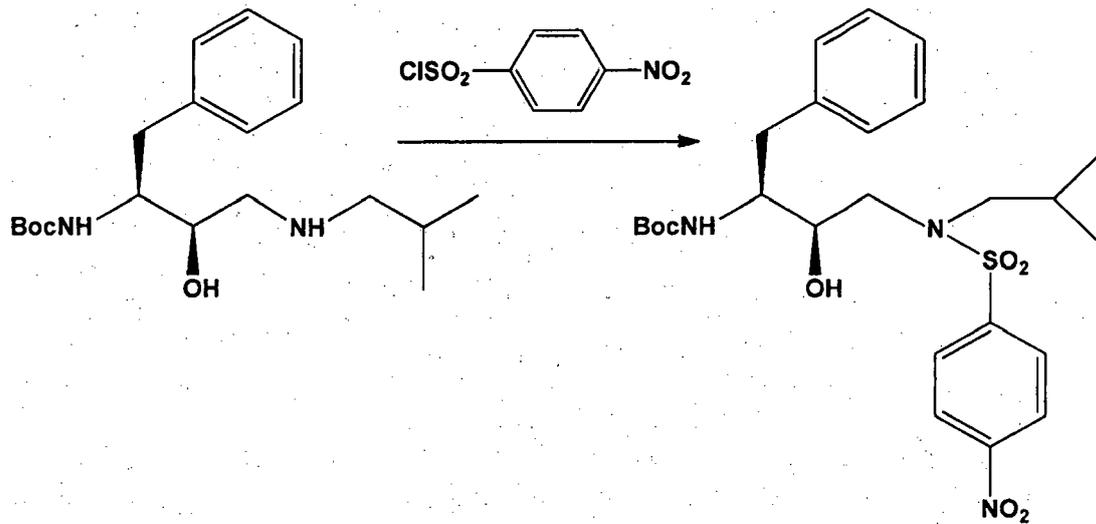
(ii) La introducción de un grupo p - nitrofenilsulfonilo en el compuesto resultante de la etapa (i) según el siguiente esquema:

15

20

25

30

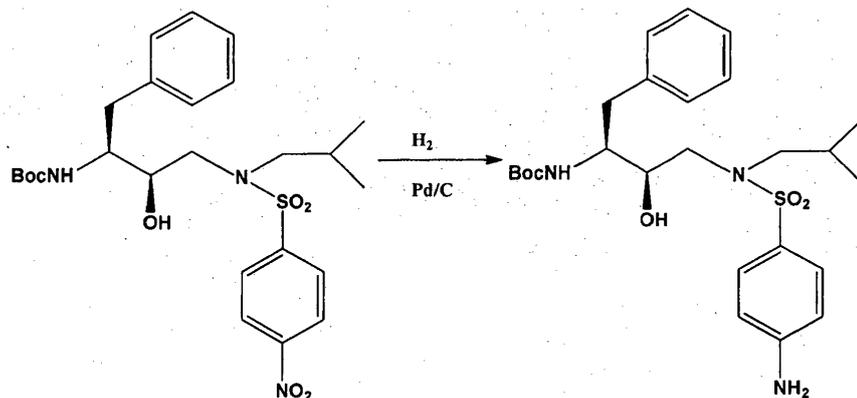


(iii) La reducción del resto nitro del compuesto resultante de la etapa (ii) según el siguiente esquema:

35

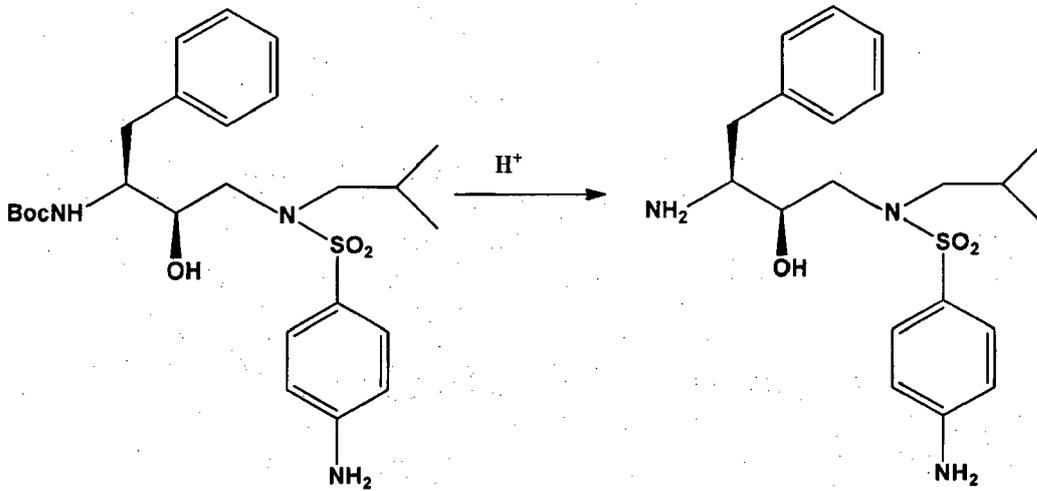
40

45

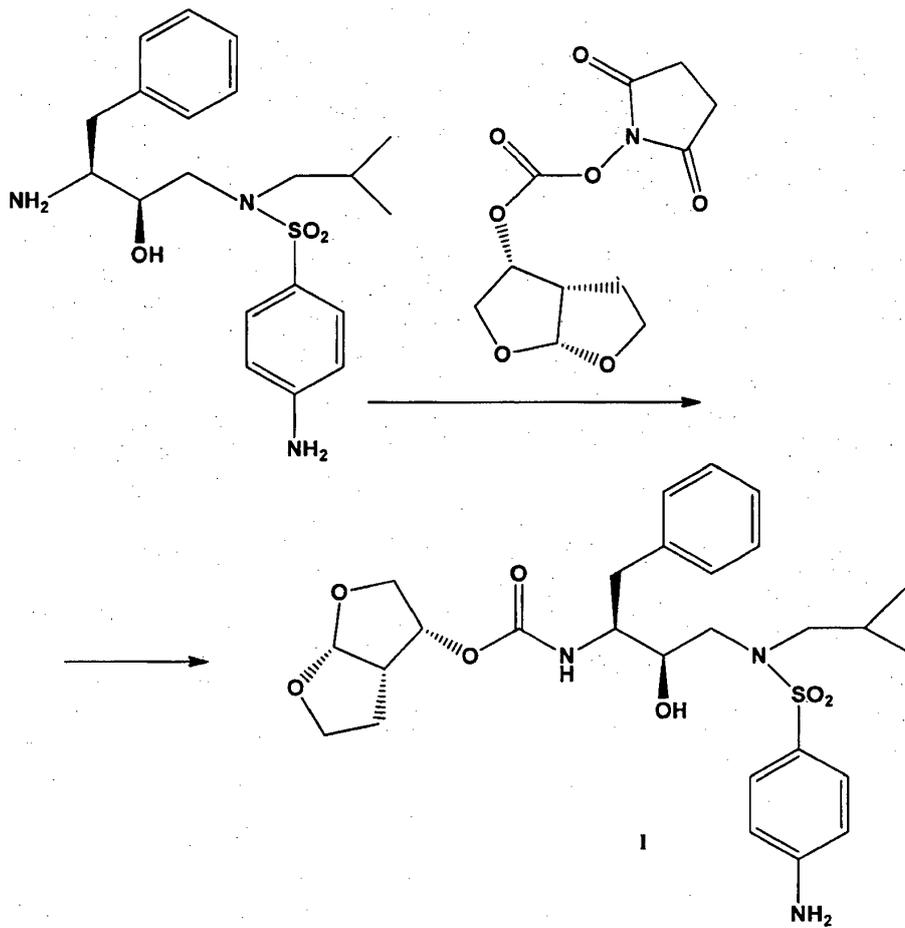


(iv) La desprotección del compuesto resultante de la etapa (iii) según el siguiente esquema:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



(v) El acoplamiento del compuesto resultante de la etapa (iv) con un derivado de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ilo, para formar el compuesto de fórmula (I) según el siguiente esquema:



[0006] Aunque este proceso es más tecnológico que el proceso descrito anteriormente [WO 99 / 067254], su rendimiento global es todavía moderado (50 - 55 %). Este rendimiento moderado se puede atribuir al proceso de varias etapas, que lleva a un rendimiento insatisfactorio en general.

[0007] Por lo tanto, se necesita un procedimiento para la preparación de darunavir, que no sólo resuelva los problemas en los procesos de la técnica anterior como se ha mencionado más arriba, sino que también sea seguro, rentable, e industrialmente viable.

[0008] El (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furano - 3 - ol es un precursor del derivado de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furano - 3 - ilo y es un intermedio clave para la preparación de darunavir. El (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furano - 3 - ol se encuentra disponible comercialmente y puede prepararse de varias maneras descritas en la literatura como, por ejemplo, en los documentos WO 99 / 67254, WO 2002 / 060905, US 2004 / 127727, WO 2005 / 095410, WO 2003 / 024974, WO 2003 / 022853, WO 2004 / 033462, US 2006 / 148865, WO 2007 / 126812, US 2004 / 0162340 (US 6.867.321), US 2005 / 256322, WO 2006 / 132390 (correspondiente al documento EP 1889826), WO 2008 / 034598, WO 2008 / 055970, y en Ghosh et al, J. Org Chem. 69 (2004) 7822 - 7829. Una característica común de algunos procesos de la técnica anterior para la preparación de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furano - 3 - ol es el uso, en diferentes etapas del proceso, de grupos protectores sensibles al medio ácido, y que, por lo tanto, se eliminan en condiciones ácidas. Tales condiciones ácidas son un requisito previo del proceso de ciclación para formar el anillo de furano. Algunos ejemplos de grupos protectores utilizados en la síntesis de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furano - 3 - ol incluyen grupos protectores de éter de bencilo, los grupos protectores de éter de alquilo y los grupos protectores sililo.

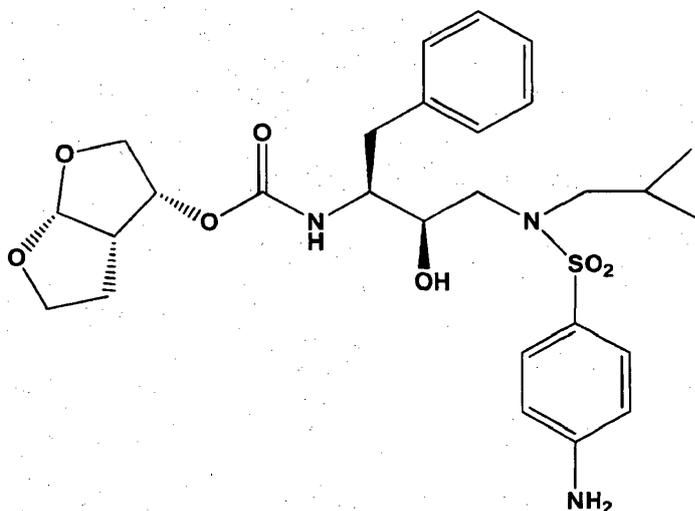
[0009] Ghosh et al. ("*Stereoselective Photochemical 1, 3 - Dioxolane Addition to 5 - Alkoxyethyl - 2(5H) - furanone: Synthesis of Bis-tetrahydrofuranyl Ligand for HIV Protease Inhibitor UIC - 94017 (TMC - 114)*") Journal of organic chemistry, ACS, Estados Unidos, . Vol 69, N° 23 21 de octubre de 2004, páginas 7822 - 7829) describen la preparación de darunavir, así como la preparación de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furano - 3 - ol, que se describe como un intermedio en la preparación de darunavir.

[0010] Una desventaja importante de la síntesis de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furano - 3 - ol según los protocolos disponibles es que el compuesto deseado se obtiene inicialmente en forma mezcla de un diastereómero racémico de hexahidrofuro [2, 3 - b] furano - 3 - oles. Los métodos de resolución óptica son, en general, ineficientes y costosos. Los ejemplos incluyen (i) la resolución óptica llevada a cabo por enzimas, esta reacción es ineficiente, ya que sólo uno de los enantiómeros resultante se utiliza para la producción de una sustancia prevista, mientras que el otro enantiómero se descarta; (ii) utilizando una forma ópticamente activa como materia prima, esta opción no es económica ya que los compuestos ópticamente activos son caros; (iii) la conversión de la mezcla racémica en el acetato correspondiente seguido de hidrólisis enzimática; y (iv) la oxidación de la mezcla racémica seguida de una etapa de reducción. Otra desventaja clara de los procedimientos disponibles es la desprotección simultánea (reacción intermolecular) y los procesos de cierre de anillos (reacción intramolecular) que tienen lugar en condiciones ácidas y que se traducen en una reducción de los rendimientos del producto.

[0011] Por lo tanto, existe una necesidad no satisfecha de un procedimiento para la síntesis de un (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furano - 3 - ol ópticamente activo, que sea eficaz y económico.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0012] Según un aspecto, la presente invención presenta un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I):



(I)

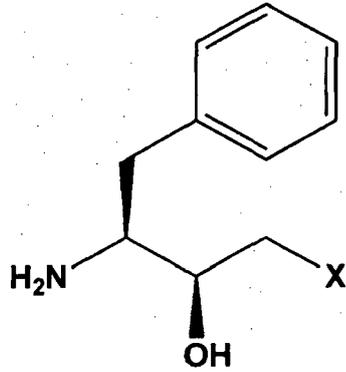
que comprende las etapas de:

- 5 (i) hacer reaccionar un derivado de 3 - amino - 2 - hidroxí - 4 - fenilbutano de fórmula (II)

10

15

20

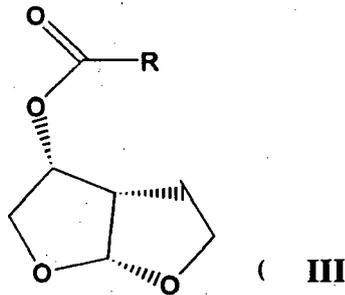


II

- 25 donde X es un grupo saliente, con un derivado de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - iloxicarbonilo de fórmula (III)

30

35



(III

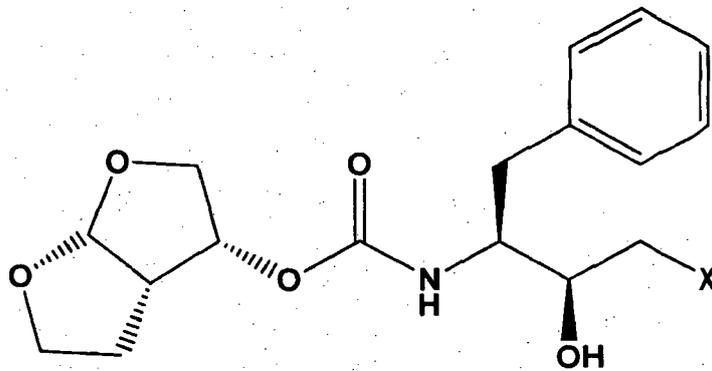
- 40 donde R se selecciona del grupo formado por halógeno, imidazolilo, benzotriazolilo, oxisuccinimidilo, oxibenzotriazolil, 4 - nitrofenoxi, 4 - metoxifenoxi, 2 - nitrofenoxi y pentafluorofenoxi para obtener un compuesto de fórmula (IV);

45

50

55

60



IV

65

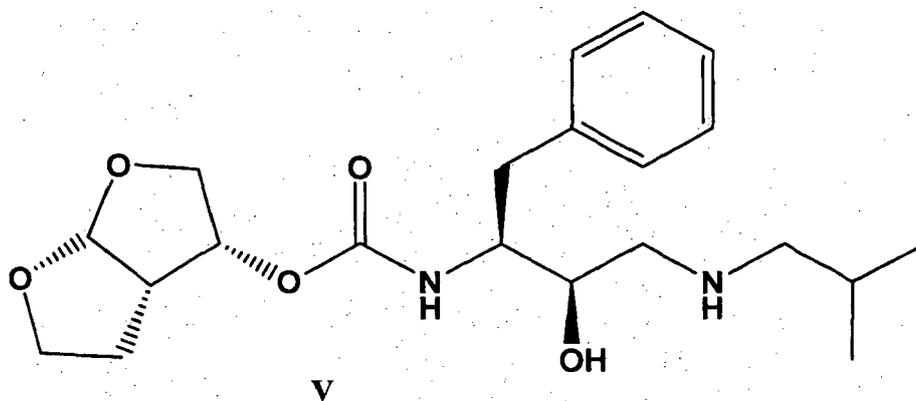
(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con isobutilamina para obtener un compuesto de fórmula (V)

5

10

15

20 y



(iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un derivado de fenilsulfonilo sustituido para formar un compuesto de fórmula (I).

25 **[0013]** En dicho proceso, X puede seleccionarse del grupo formado por Cl, Br, I, MsO y TsO, preferiblemente donde X es Cl.

30 **[0014]** En dicho proceso, el derivado de 3 - amino - 2 - hidroxí - 4 - fenilbutano de fórmula (II) puede ser (2S, 3S) - 3 - amino - 1 - cloro - 2 - hidroxí - 4 - fenilbutano.

35 **[0015]** En dicho proceso, el derivado de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - iloxicarbonilo de fórmula (III) puede ser carbonato de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan-3-ilimidazolilo, que se obtiene por reacción de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol con 1, 1' - carbonildiimidazol. Preferiblemente, la reacción de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol con 1, 1' - carbonildiimidazol para obtener el compuesto de fórmula (III), seguido por la reacción del compuesto (III) con el compuesto de fórmula (II) se lleva a cabo en una única etapa.

40 **[0016]** En dicho proceso, el derivado de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3-b] furan - 3 - iloxicarbonilo de fórmula (III) puede ser carbonato de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - iloxisuccinimida, que se obtiene por la reacción de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol con carbonato de disuccinimidilo (DSC). Preferiblemente, la reacción de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol con carbonato de disuccinimidilo para obtener el compuesto de fórmula (III), seguido por reacción del compuesto (III) con el compuesto de fórmula (II) se lleva a cabo en una única etapa.

45 **[0017]** En dicho proceso, el compuesto de fórmula (II) puede estar en forma de sal. Preferiblemente, la sal es una sal clorhidrato.

50 **[0018]** En dicho proceso, el derivado de fenilsulfonilo sustituido en la etapa (iii) puede ser un haluro de p - amino - fenilsulfonil. Preferiblemente, el haluro de p - aminofenilsulfonil es un cloruro de p - aminofenilsulfonil, o una sal clorhidrato del mismo.

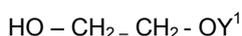
[0019] En dicho proceso, las etapas (i) y (ii) se puede llevar a cabo en una etapa única; o las etapas (i) - (iii) pueden llevarse a cabo en una etapa única.

55 **[0020]** En dicho proceso, el compuesto de fórmula (III) se puede preparar por reacción de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol con un agente de copulación de la fórmula RCO - Y en la que Y es un grupo saliente y R es como se define anteriormente.

60 **[0021]** En dicho proceso, el ácido (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol se puede obtener mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

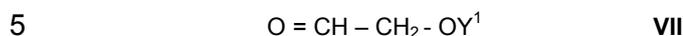
(a) hacer reaccionar un derivado de etanol de fórmula general HO - CH₂ - CH₂ - X¹, con un reactivo que comprende un resto estereodirigido (Y¹) para obtener un compuesto con la fórmula (VI):

65

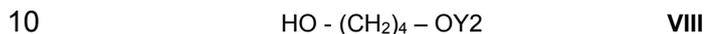


VI

donde X^1 es OH o un grupo saliente y el resto estereodirigido Y^1 es extraíble en condiciones neutras o básicas;
 (b) oxidar el compuesto (VI) para obtener un aldehído con la fórmula (VII);



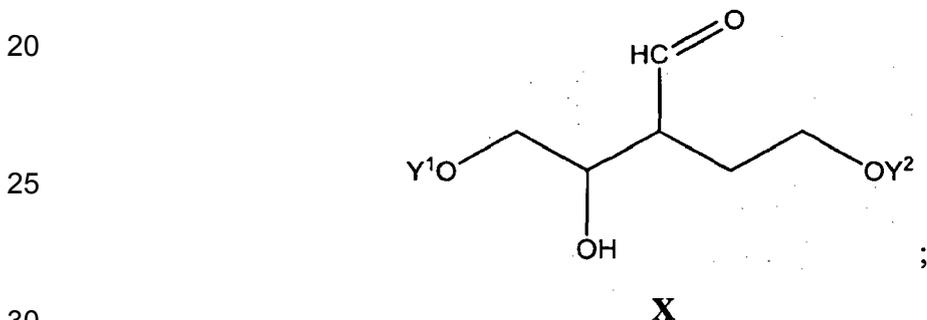
(b) hacer reaccionar un derivado de butanol de fórmula general $HO - (CH_2)_4 - X^2$, con un reactivo que comprende un resto estereodirigido (Y^2) para obtener un compuesto con la fórmula (VIII);



donde X^2 es OH o un grupo saliente y el resto estereodirigido Y^2 es extraíble en condiciones neutras o básicas;
 (d) oxidar el compuesto (VIII) para obtener un aldehído con la fórmula (IX)



(e) acoplar estereoselectivamente los compuestos (VII) y (IX) por condensación aldólica en presencia de un catalizador quiral para formar un compuesto de fórmula (X)



y
 (f) retirar los restos estereodirigido (Y^1 e Y^2) del producto de la etapa (e), seguido por la ciclación en presencia de un catalizador ácido para formar (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan 3 - ol.

35 **[0022]** En el proceso anterior con las etapas (a) - (e), X^1 y X^2 pueden ser cada uno OH.

[0023] En el proceso anterior con las etapas (a) - (e), Y^1 e Y^2 pueden seleccionarse independientemente del grupo formado por fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), p - nitrobenzenosulfoetoxicarbonilo, propargiloxycarbonilo, picolinilo, prenil, metilo o - nitrobenziloxi, 4 - metoxifenoximetilo, guaiacolmetilo, siloximetilo, tales como triisopropilsiloximetilo, 2 - cianoetioximetilo, 2 - quinolinilmetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo y 2 - [4 - nitrofenil] etilsulfonato. Preferiblemente, Y^1 e Y^2 son cada uno Fmoc.

45 **[0024]** En el proceso anterior con las etapas (a) - (e), la etapa (f) puede comprender la eliminación de los grupos Y^1 e Y^2 en condiciones básicas; o la etapa (f) puede comprender la eliminación de los grupos Y^1 e Y^2 en condiciones neutras; o la etapa (f) puede comprender la eliminación de los grupos Y^1 e Y^2 con DBU o con un reactivo que comprende fluoruro (F^-). Preferiblemente, el reactivo que comprende fluoruro (F^-) es fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), fluoruro de hidrógeno - piridina o fluoruro de hidrógeno.

50 **[0025]** En el proceso anterior con las etapas (a) - (e), el catalizador quiral puede ser un aminoácido o un péptido. Preferiblemente, el catalizador quiral es prolina.

[0026] Según otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - il - N - [(1S, 2R) - 3 - cloro - 1 bencil - 2 - hidroxipropil] carbamato.

55 **[0027]** Los siguientes ejemplos describen y demuestran, adicionalmente, realizaciones particulares dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos se dan únicamente para ilustración y no deben interpretarse como limitantes.

60 **[0028]** Se apreciará que las reacciones deseables descritas en este documento se llevan a cabo durante un tiempo y en condiciones suficientes para producir el producto deseado, preferiblemente con un rendimiento óptimo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

65 **[0029]** Según un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de darunavir, un compuesto de fórmula (I). El proceso implica la síntesis del compuesto de fórmula (I) a partir del derivado de 3 -

5 amino - 2 - hidroxí - 4 - fenilbutano de fórmula (II), que comprende las siguientes etapas: (i) de acoplamiento (II) con un derivado de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] de furano - 3 - ilo (III), (ii) - hacer reaccionar el compuesto resultante (IV) con isobutilamina, y (iii) - acoplar el compuesto resultante (V) con un derivado de fenilsulfonilo para formar un compuesto de fórmula (I). El compuesto (III) se puede preparar por reacción de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol con un reactivo de acoplamiento adecuado.

Etapa (i)

10 [0030] La etapa (i) implica el acoplamiento del derivado de 3 - amino - 2 - hidroxí - 4 - fenilbutano (compuesto de fórmula (II)) con un derivado (III)(3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ilo para obtener el compuesto de fórmula (IV).

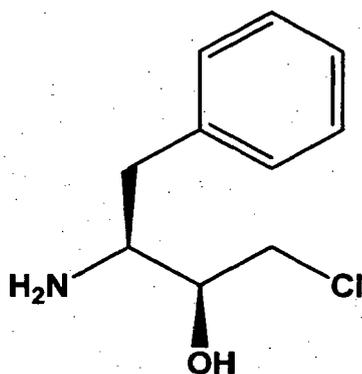
15 [0031] Según algunas realizaciones, el resto X en el compuesto de fórmula (II) es un grupo saliente lábil. Los grupos salientes lábiles adecuados para su uso en la presente invención incluyen un grupo saliente sulfonato, como mesilato (-OSO₂CH₃); -OSO₂ (C_nH_{2n+1}), donde n = 0 - 4; -OSO₂ - RP, donde RP es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4 - Me - Ph, tosilato); alcanato inferior, como acetato, un halógeno (por ejemplo, I, Br, Cl), o N⁺ Me₃X⁻, en donde X puede ser - OTf, - OTs, - I, Br, Cl u OH. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. Según algunas realizaciones actualmente preferidas, X es Cl.

20 [0032] Según algunas realizaciones de la presente invención la etapa (i) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un derivado de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ilo, por ejemplo en un disolvente orgánico seleccionado de una cetona (por ejemplo, acetona), un éster (por ejemplo, acetato de etilo), un éter (por ejemplo, THF), una amida (por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida), un disolvente clorado (por ejemplo, diclorometano) y otros disolventes como acetonitrilo o tolueno o mezclas de los mismos. Según algunas realizaciones actualmente preferidas, el disolvente orgánico es diclorometano o THF. Según algunas realizaciones, el derivado de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ilo es carbonato de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ilimidazolilo. Según otras realizaciones, el derivado de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] de furano - 3 - ilo es carbonato de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - iloxisuccinimida. Según algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en un rango de 20 °C respecto a la temperatura de reflujo, donde la temperatura de reflujo depende de la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Según una realización actualmente preferida, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila entre 20 y 60 °C, con diclorometano o THF como disolvente preferido.

35 [0033] Según una forma de realización preferida, X en el compuesto de fórmula (II) es Cl. Según esta forma de realización, el compuesto de fórmula (II) se designa (2S, 3S) - 3 - amino - 1 - cloro - 2 - hidroxí - 4 - fenilbutano.

40

45



50

55

[0034] El compuesto de fórmula (II) se puede utilizar como una base libre o, según algunas formas de realización, en forma de sal. Según ciertas realizaciones, la sal es una sal de hidrocioruro. Algunos de los compuestos de fórmula (II) se encuentran disponibles comercialmente (por ejemplo, (2S, 3S) - 3 - amino - 1 - cloro - 2 - hidroxí - 4 - fenilbutano).

[0035] Alternativamente, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar según varias maneras disponibles en la literatura (véanse, por ejemplo a) *Tetrahedron Letters*, 1995, 36 (19); 3317 - 20 y b) *Org. Biomol. Chem*, 2004, 2: 2061 - 70).

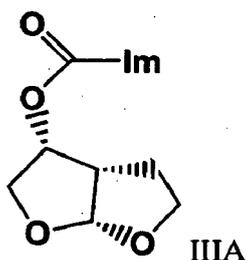
60 [0036] Se selecciona el resto R en el compuesto de fórmula (III) entre halógeno (por ejemplo, F, - Cl, - Br, - I), imidazolilo, benzotriazolilo, oxisuccinimidilo, oxibenzotriazolilo, 4 - nitrofenoxi, 4 - metoxifenoxi, 2 - nitrofenoxi, pentafluorofenoxi.

65 [0037] El compuesto de fórmula (III) anterior puede prepararse a partir de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol de manera convencional, por ejemplo como se describe en el documento WO 2005 / 000249. El (3R,

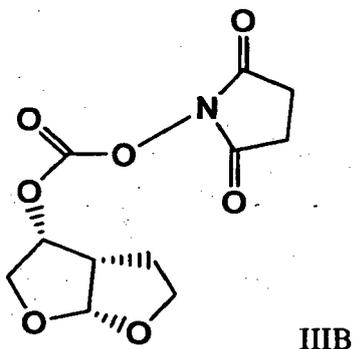
3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol se activa adecuadamente con un agente de copulación RCO - Y, donde Y es un grupo saliente tal como se ha descrito anteriormente para los sustituyentes X, para generar un derivado de hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ilo (III) que se acopla luego al compuesto de fórmula (II) para obtener el compuesto (IV).

5 [0038] Los ejemplos no limitativos de agentes de acoplamiento se pueden utilizar en la preparación del compuesto (III) son carbonatos como carbonato de bis - (4 - nitrofenil), carbonato de disuccinimidilo (DSC), carbonato de vinileno, carbonato de etileno, carbonato de dialquilo C₁ - C₄ y carbonato de 2 - (S), 3 - piridindiilo; cloroformatos, como cloroformiato de fenilo, cloroformiato de triclorometilo, tetrazoilformato fenilo y p - nitrofenilo; carbonildiimidazol (CDI); cloruro de oxalilo (dicloruro de etanodiolo); fosgeno; difosgeno o trifosgeno.

10 [0039] Por ejemplo, el carbonato (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ilimidazolilo (compuesto de fórmula IIIA) se obtiene por reacción de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol con diimidazol carbonilo,



25 [0040] Alternativamente, el carbonato (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furano - 3 - iloisuccinimida (compuesto de fórmula IIIB) se obtiene en la reacción de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol con carbonato de disuccinimidilo (DSC):



Etapa (ii)

45 [0041] La etapa (ii) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con isobutilamina para formar el compuesto (V), con isobutilamina como disolvente.

50 [0042] Según algunas realizaciones, las etapas (i) y (ii) de la reacción se pueden llevar a cabo en una única etapa, sin separar el compuesto (IV). Según otras formas de realización, la síntesis del compuesto de fórmula (III), la etapa (i) y la etapa (ii) pueden llevarse a cabo en una única etapa, sin separar el compuesto (III) o el compuesto (IV).

Etapa (iii)

55 [0043] La etapa (iii) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un haluro de fenilsulfonilo sustituido, por ejemplo, cloruro de p - aminobenceno, para formar el compuesto (I). La reacción puede tener lugar en un disolvente adecuado seleccionado de una cetona (por ejemplo, acetona), un éster (por ejemplo, acetato de etilo), un éter (por ejemplo, THF), una amida (por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida), un disolvente clorado (por ejemplo, diclorometano) y otros disolventes como acetonitrilo o tolueno o mezclas de los mismos o mezclas de cualquiera de estos disolventes con agua. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila 30 °C respecto a la temperatura de reflujo, donde la temperatura de reflujo depende del punto de ebullición del disolvente utilizado. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila 20 - 35 °C y en presencia de una base seleccionada entre una base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de sodio y carbonato de potasio), base orgánica (por ejemplo, amina terciaria, incluyendo aminas acíclicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, tributilamina), aminas cíclicas (por ejemplo, N - metilmorfolina) y aminas aromáticas (por ejemplo, dimetilaniolina, dimetilaminopiridina y piridina).

[0044] Son conocidos en la técnica los derivados como bencenosulfonilo, cloruro de p - aminobenceno, por ejemplo, para la preparación de los agonistas adrenérgicos b₃ (RJ Steffan ea *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12 (2002) 2963 - 2967). Se pueden producir derivados de bencenosulfonilo mediante los métodos descritos en *British Polymer Journal* (1980), 12 (4), 192 - 8, JP09124629, *Journal of Chemical Research*, sinopsis, (8), 493 - 494; 2003.

[0045] Según algunas realizaciones, las etapas (i), (ii) y (iii) se pueden combinar y llevar a cabo en una reacción en un solo recipiente sin necesidad de separar los compuestos intermedios. Según otras formas de realización, la síntesis del compuesto de fórmula (III), los pasos (i), (ii) y (iii) se pueden combinar y llevar a cabo en una reacción en un solo recipiente sin necesidad de separar los compuestos intermedios.

[0046] La reacción de la etapa (iii) se puede emplear para la preparación de análogos y derivados del compuesto (I), cuyos ejemplos resultaron ser compuestos biológicos activos potentes, especialmente como inhibidores de la proteasa del VIH, por ejemplo, JF Miller et al . *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 959 - 963; WO 2005 / 110428, WO 2007 / 060253; WO 2005 / 087728 y WO 2004 / 016619.

EJEMPLOS

Ejemplo 1a: Preparación de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - il N - [(1S, 2R) - 3 - cloro - 1 - bencil - 2 - hidroxipropil] carbamato (compuesto IV):

[0047] Se añadió 1, 1' - carbonildiimidazol (162,15 g, 1 mol) a THF (0,5 L), seguido por solución de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol (135,2 g, 1,04 mol) en 0,3 L de THF y la mezcla se agitó durante una hora más. Se añadió (2S, 3S) - 3 - amino - 1 - cloro - 2 - hidroxil - 4 - fenilbutano (229 g, 0,97 mol) y la mezcla se calentó a 55 - 60 °C durante 5 - 6 horas en control de CCF (para la completa desaparición del (2S, 3S) - 3 - amino - 1 - cloro - 2 - hidroxil - 4 - fenilbutano). Cuando la reacción terminó, la solución se enfrió y se transformó en el siguiente paso.

[0048] Para la preparación de la muestra analítica, se diluyeron 10 ml de solución con 50 ml de acetato de etilo, se lavó con agua (40 ml), ácido clorhídrico diluido (40 ml), hidrógeno carbonato de sodio acuoso al 5 % (40 ml) y agua. (50 ml). La solución se secó en sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. MS: m / z 356 (MH⁺). El espectro de RMN correspondió a la estructura del producto deseado.

Ejemplo 1b: Preparación de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - il N - [(1S, 2R) - 3 - cloro - 1 - bencil - 2 - hidroxipropil] carbamato (compuesto IV):

[0049]

- Se añadió (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol (100 mg) a un matraz presecado de fondo redondo de 25 ml en nitrógeno. A continuación se añadió carbonato de disuccinimidilo (DSC) (295 mg) seguido por acetonitrilo (3 ml). Mientras se agitaba se añadió Et₃N (155 mg), hasta que la suspensión se volvió clara. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en control de CCF. Después se retiró el disolvente, se añadió solución saturada de NaHCO₃ (4 ml), y se extrajo con EtOAc (3 * 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron hasta conseguir un residuo oleoso. Se añadió MeOH (4 ml) y la suspensión resultante se agitó, después se filtró y se secó para dar 152 mg del compuesto III en forma de un sólido blanco.
- El compuesto III de arriba (125 mg) se añadió a un matraz de fondo redondo presecado de 25 ml en nitrógeno. Se añadieron ácido (2S, 3S) - 3 - amino - 1 - cloro - 2 - hidroxil - 4 - fenilbutano (94 mg), Et₃N (0,4 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, en control de CCF. A continuación, se filtró el disolvente, la capa orgánica se lavó con 5 % de NaH₂PO₄ (5 ml) y con agua (15 ml), después se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 120 mg del compuesto 5 en forma de sólido blanco. El espectro de RMN correspondió a la estructura.

Ejemplo 2: Preparación de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - il N - [(1S, 2R) - 3 - isobutilamino - 1 - bencil - 2 - hidroxipropil] carbamato (compuesto V):

[0050]

- Se calentó una mezcla de la etapa anterior, isobutilamina 73,8 g (1,01 mol) y carbonato de sodio hidrógeno (92,4, 1,1 moles) en agua (1 l) a reflujo suave (~ 60 °C) con agitación hasta que terminó la reacción en control de CCF (- 5 h). Se eliminó el exceso de amina de isobutilo y THF por destilación en atmósfera de nitrógeno a una temperatura de reacción interna de 70 - 75 °C. Se añadió más agua (500 g) y el producto se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó en vacío y proporcionó 360 g (92%) de un sólido blanco a blanquecino, MS: m / z 393 (MH⁺), 427 [M + Cl]⁻, el espectro de RMN correspondió a la estructura.

2. Se añadieron el compuesto IV (100 mg) e isobutilamina (2 ml) e un matraz de fondo redondo presecado de 10 ml. La reacción se calentó a 60 °C durante la noche en control TLC. El exceso de isobutilamina se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en columna (eluyente: MeOH: CH₂Cl₂, 1:10) para dar 80 mg del producto. MS: m / z 393 (MH⁺), 427 [M + Cl]⁻, el espectro de RMN correspondió a la estructura.

Ejemplo 3: Preparación de etanoato de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ilo (1S, 2R) - 3 - [[(4 - aminofenil) sulfonil] (isobutil) amino] - 1 bencil - 2 - hidroxipropil de carbamato (compuesto I) (darunavir, también designado éster de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - il de ácido [(1S, 2R) - 3 - [[(4aminofenil) sulfonil] (2 - metilpropil) amino] - 2 - hidroxil - 1 - (fenilmetil) propil] carbámico)

[0051] Se disolvió éster de hexahidro - furo [2, 3 - b] furan - 3 - ilo de ácido (1 - bencil - 2 - hidroxil - 3 - isobutilamino - propil) carbámico (98,1 g, 0,25 mol, 1 equiv) en diclorometano (200 ml), seguido de la adición de solución saturada de NaHCO₃ (300 ml). Se añadió cloruro de p - aminofenilsulfonil (48,8 g, 0,255 mol, 1,02 equiv) (58,1 g de clorhidrato de cloruro de p - aminofenilsulfonil) en porciones a la solución anterior. La solución se agitó vigorosamente a 20 - 35 °C en control de CCF. Cuando terminó la reacción (~ 4 h), la capa orgánica se separó y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (100 ml), agua (100 ml), solución de HCl al 5 % (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró, y se añadió etanol. El cloruro de metileno se separó por destilación. La temperatura se mantuvo entre 40 y 45 °C y la cristalización se inició mediante cultivo. La mezcla se enfrió, se agitó durante otras 2 - 3 h. El precipitado se filtró y se lavó con etanol frío. El producto húmedo se secó a vacío a 40 °C para dar 136,5 g (92 %) de etanoato de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ilo (1S, 2R) 3 [[(4 - aminofenil) sulfonil] (isobutil) amino] - 1 - bencil - 2 - hidroxipropil carbamato con una pureza > 98,5 %.

Ejemplo 4: Preparación de etanoato de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ilo (1S, 2R) - 3 - [[(4 - aminofenil) sulfonil] (isobutil) amino] - 1 bencil - 2 - hidroxipropil carbamato (Compuesto I mediante síntesis de una única etapa).

[0052] Se añadió 1, 1' - carbonildiimidazol (162,15 g, 1 mol) a THF (0,5 L), seguido por solución de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol (135,2 g, 1,04 mol) en 0,3 l de THF y la mezcla se agitó durante una hora más. Se añadió (2S, 3S) - 3 - amino - 1 - cloro - 2 - hidroxil - 4 - fenilbutano (229 g, 0,97 mol) y la mezcla se calentó a 55 - 60 °C durante 5 - 6 horas en control de CCF (para la completa desaparición del (2S, 3S) - 3 - amino - 1 - cloro - 2 - hidroxil - 4 - fenilbutano). Cuando terminó la reacción, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron isobutilamina 73,8 g (1,01 moles) y carbonato de hidrógeno de sodio (92,4 g, 1,1 mol) en agua (1 l). La mezcla se calentó a reflujo suave (~ 60 °C) con agitación hasta que terminó la reacción en control de CCF (- 5 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 100 g (1,2 mol) de bicarbonato de sodio, seguido de cloruro de p - aminofenilsulfonil (48,8 g, 0,255 mol, 1,02 equiv). La solución se agitó vigorosamente a 40 - 45 °C en control de CCF. Cuando terminó la reacción (~ 3 - 4 h), los disolventes se separaron por destilación a 40 - 45 °C a presión reducida a la mitad del volumen total, la suspensión resultante se agitó 1 h a temperatura ambiente y 2 horas a 10 °C. Se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El rendimiento de producto bruto es del 88 %, pureza - 92 %. El compuesto en bruto se cristalizó en etanol.

Ejemplo 5: Preparación de alcohol monosustituido por el grupo Fmoc estereodiridigo (compuestos VI y VIII):

[0053] A una solución agitada de 665 mmol (60 g de 1, 4 - butanodiol o 41g de 1, 2 - etanodiol) y 25 g (248 mmol) de trietilamina en 300 g de diclorometano se añadió una solución de 57,7 g (223 mmol) de cloruro de fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc - Cl) en 30 g de diclorometano gota a gota durante 45 min a temperatura ambiente. La solución se agitó durante aproximadamente 1 h seguida de la adición de 250 g de bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se lavó con agua 250 ml, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto obtenido puede usarse sin purificación adicional en la siguiente etapa o se puede purificar por cristalización o por cromatografía de resolución rápida dando el alcohol monoprotectado en más del 95 % de pureza y un rendimiento del 83 - 92 % (calculado en base al Fmoc - Cl).

Ejemplo 6: Preparación de compuestos que tienen las estructuras VII y IX en la que Y¹ e Y² son resto Fmoc):

[0054] Para una solución enfriada (- 5 °C) de 28 g de 1, 4 - butanodiol monosustituido con Fmoc (88 mmol) en 100 ml de tolueno y 37 g (366 mmol) de trietilamina, se añadió una solución de complejo SO₃ - piridina (39 g, 245 mmol) en DMSO (175 g) durante 1 h, manteniendo la temperatura entre 0 °C y 10 °C. Después de agitar durante 30 min, el análisis por CCF mostró la conversión completa. Se añadió agua (100 ml) y después de 10 minutos de agitación la capa acuosa se extrajo con 100 ml de tolueno. Las capas de tolueno combinadas se lavaron con 150 ml de agua y se concentraron hasta conseguir 41 g de un residuo. La cristalización de este residuo dio 18 g de 4 - Fmoc - n - butiraldehído (99 % puro mediante GC) que corresponde a un rendimiento del 75 % en base al alcohol monoprotectado.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I):

5

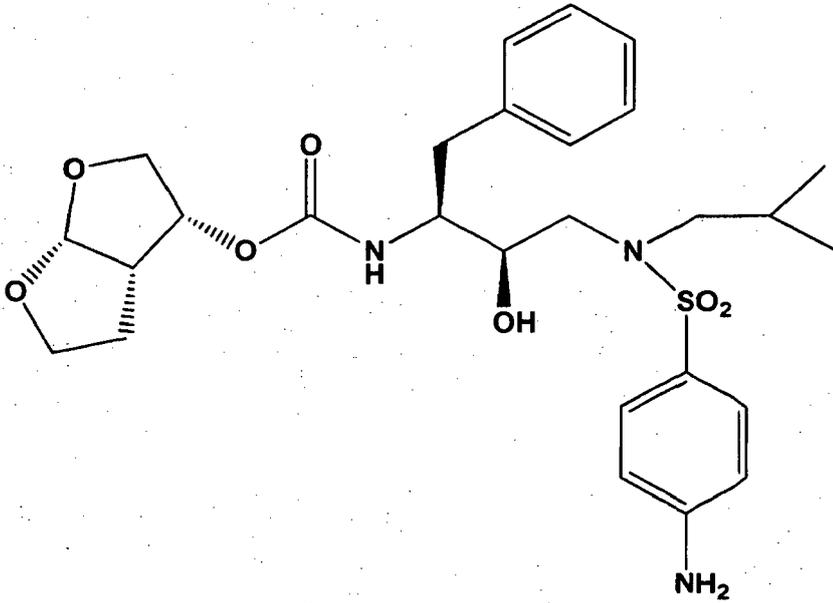
10

15

20

25

30



(I)

que comprende las etapas de:

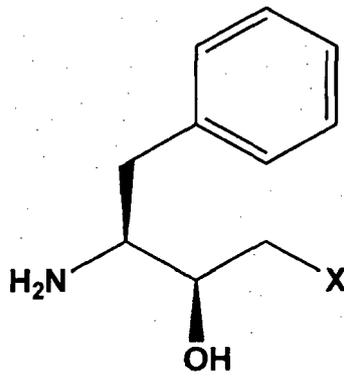
35

(ii) hacer reaccionar un derivado de 3 - amino - 2 - hidroxí - 4 - fenilbutano de fórmula (II)

40

45

50

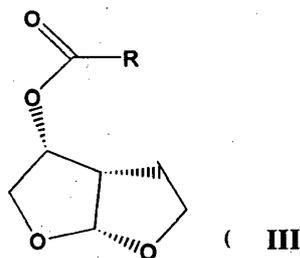


II

donde X es un grupo saliente, con un derivado de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - iloxicarbonilo de fórmula (III)

55

60



(III

donde R se selecciona del grupo formado por halógeno, imidazolilo, benzotriazolilo, oxisuccinimidilo, oxibenzotriazolil, 4 - nitrofenoxi, 4 - metoxifenoxi, 2 - nitrofenoxi y pentafluorofenoxi para obtener un compuesto de fórmula (IV);

5

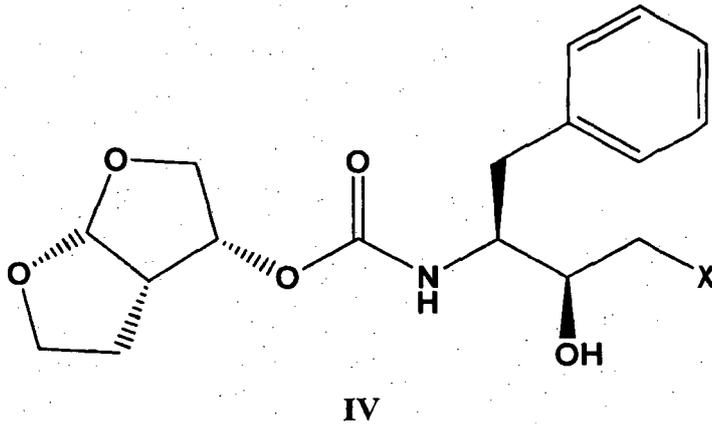
10

15

20

25

30



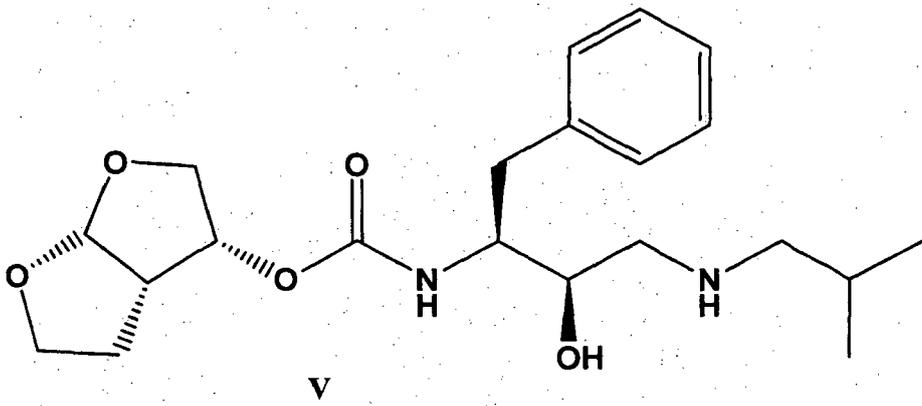
35

(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con isobutilamina para obtener un compuesto de fórmula (V)

40

45

50



y

55

(iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un derivado de fenilsulfonilo sustituido para formar un compuesto de fórmula (I).

60

2. El proceso de la reivindicación 1, en la que X se selecciona del grupo formado por Cl, Br, I, MsO y TsO, preferiblemente donde X es Cl.

3. El proceso de la reivindicación 1, donde el derivado de 3 - amino - 2 - hidroxí - 4 - fenilbutano de fórmula (II) es (2S, 3S) - 3 - amino - 1 - cloro - 2 - hidroxí - 4 - fenilbutano.

4. El proceso de la reivindicación 1,

5 donde el derivado de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 -iloxicarbonilo de fórmula (III) es carbonato de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ilimidazolilo, que se obtiene por la reacción de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol con 1, 1' - carbonildiimidazol, preferiblemente donde la reacción de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol con 1, 1' - carbonildiimidazol para obtener el compuesto de fórmula (III), seguido por la reacción del compuesto (III) con el compuesto de fórmula (II) se lleva a cabo en una única etapa.

10 **5.** El proceso de la reivindicación 1, donde el derivado de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 -iloxicarbonilo de fórmula (III) es carbonato de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ilimidazolilo, que se obtiene por la reacción de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol con carbonato de disuccinimidilo (DSC), preferiblemente donde la reacción de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol con carbonato de disuccinimidilo para obtener el compuesto de fórmula (III), seguido por la reacción del compuesto (III) con el compuesto de fórmula (II) se lleva a cabo en una única etapa.

15 **6.** El proceso de la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (II) está en forma de sal, preferiblemente donde dicha sal es una sal clorhidrato.

20 **7.** El proceso de la reivindicación 1, donde el derivado de fenilsulfonilo sustituido en la etapa (iii) es un haluro de p - aminofenilsulfonil, preferiblemente donde el haluro de p - aminofenilsulfonil es un cloruro de p - aminofenilsulfonil, o una sal clorhidrato del mismo.

25 **8.** El proceso de la reivindicación 1, donde las etapas (i) y (ii) se llevan a cabo en una única etapa; o donde las etapas (i) - (iii) se llevan a cabo en una única etapa.

30 **9.** El proceso de la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (III) se prepara por la reacción de (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - ol con un agente de copulación de fórmula RCO - Y, donde Y es un grupo saliente y R es como se define en la reivindicación 1.

10. El proceso de la reivindicación 9, donde el (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3-b] furan - 3 - ol se obtiene por un procedimiento que comprende las etapas de:

35 (b) hacer reaccionar un derivado de etanol de fórmula general HO - CH₂ - CH₂ - X¹, con un reactivo que comprende un resto estereodirigido (Y¹) para obtener un compuesto con la fórmula (VI):



40 donde X¹ es OH o un grupo saliente y el resto estereodirigido Y¹ es extraíble en condiciones neutras o básicas; (b) oxidar el compuesto (VI) para obtener un aldehído con la fórmula (VII);



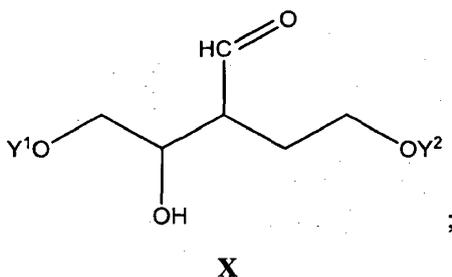
45 (b) hacer reaccionar un derivado de butanol de fórmula general HO - (CH₂)₄ - X², con un reactivo que comprende un resto estereodirigido (Y²) para obtener un compuesto con la fórmula (VIII);



50 donde X² es OH o un grupo saliente y el resto estereodirigido Y² es extraíble en condiciones neutras o básicas; (d) oxidar el compuesto (VIII) para obtener un aldehído con la fórmula (IX)



(e) acoplar estereoselectivamente los compuestos (VII) y (IX) por condensación aldólica en presencia de un catalizador quiral para formar un compuesto de fórmula (X)



y

(f) retirar los restos estereodirigido (Y^1 e Y^2) del producto de la etapa (e), seguido por la ciclación en presencia de un catalizador ácido para formar (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan 3 - ol.

- 5 **11.** El proceso de la reivindicación 10, donde X^1 y X^2 son cada uno OH.
- 10 **12.** El proceso de la reivindicación 10, donde Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente del grupo formado por fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), p - nitrobenzenosulfoetoxycarbonilo, propargiloxi - carbonilo, picolinilo, prenil, o - nitrobenziloxi metilo, 4 - metioxifenoximetilo, guaiacolmetilo, siloximetilo, como triisopropilsiloximetilo, 2 - cianoetioximetilo, 2 - quinolinilmetil, dicloroacetilo, tricloroacetilo y 2 - [4 - nitrofenil] etilsulfonato, preferiblemente donde Y^1 e Y^2 son cada uno Fmoc.
- 15 **13.** El proceso de la reivindicación 10, donde la etapa (f) comprende la eliminación de los grupos Y^1 e Y^2 en condiciones básicas; o donde la etapa (f) comprende la eliminación de los grupos Y^1 e Y^2 en condiciones neutras; o donde la etapa (f) comprende la eliminación de los grupos Y^1 e Y^2 con DBU o con un reactivo que comprende fluoruro (F-), preferiblemente donde el reactivo que comprende fluoruro (F-) es fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), fluoruro de hidrógeno - piridina o fluoruro de hidrógeno.
- 20 **14.** El proceso de la reivindicación 10, donde el catalizador quiral es un aminoácido o un péptido, preferiblemente donde el catalizador quiral es prolina.
- 25 **15.** El compuesto (3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro [2, 3 - b] furan - 3 - il - N - [(1S, 2R) - 3 - cloro - 1 - bencil - 2 - hidroxipropil] carbamato.