

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 115**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2009 E 09782438 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2346877**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de (1S,2R)-3-[[[(4-aminofenil)sulfonil](isobutil)amino]-1-bencil-2-hidroxipopilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo**

30 Prioridad:

01.09.2008 EP 08163383

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

06.11.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN R&D IRELAND (100.0%)
Eastgate Village
Eastgate, Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**WIGERINCK, PIET TOM BERT PAUL;
SURLERAUX, DOMINIQUE LOUIS NESTOR
GHISLAIN;
VERSCHUEREN, WIM GASTON;
DE KOCK, HERMAN AUGUSTINUS y
AELTERMAN, WIM ALBERT ALEX**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 519 115 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 (1S,2R)-3-[[[4-aminofenil)sulfonyl](isobutil)amino]-1-bencil-2-hidroxiopropilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de (1S,2R)-3-[[[4-aminofenil)sulfonyl](isobutil)amino]-1-bencil-2-hidroxiopropilcarbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo, así como a compuestos intermedios para uso en dichos procedimientos, procedimiento el cual es susceptible de un aumento de escala industrial.

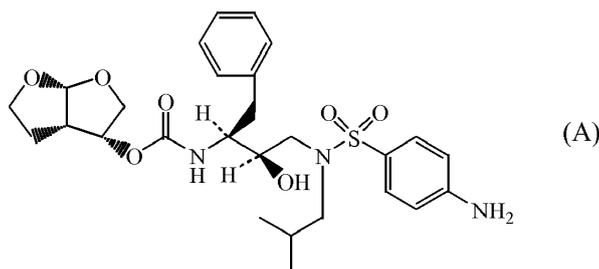
10 El virus causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es conocido por diferentes nombres, que incluyen virus III de linfocitos T (HTLV-III), o virus asociado a linfadenopatías (LAV), o virus relacionado con el SIDA (ARV), o virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Hasta ahora, se han identificado dos familias distintas, a saber, HIV-1 y HIV-2. Aquí en lo sucesivo, se usará HIV para designar genéricamente estos virus.

15 Uno de las rutas críticas en el ciclo de vida retroviral es el procesamiento de precursores de poliproteínas por la proteasa retroviral. Por ejemplo, durante el ciclo de replicación del virus HIV, los productos de transcripción de los genes gag y gag-pol se traducen como proteínas, las cuales son procesadas subsiguientemente por una proteasa codificada viralmente para producir enzimas virales y proteínas estructurales del núcleo del virus. Muy habitualmente, las proteínas precursoras gag se procesan en proteínas del núcleo, y las proteínas precursoras pol se procesan en enzimas virales, por ejemplo la transcriptasa inversa y la proteasa retroviral. El procesamiento correcto de las proteínas precursoras por la proteasa retroviral es necesario para el ensamblaje de viriones infecciosos, haciendo así que la proteasa retroviral sea una diana atractiva para la terapia antiviral. En particular para el tratamiento del HIV, la proteasa del HIV es una diana atractiva.

20 Varios inhibidores de proteasas se encuentran en el mercado o se están desarrollando. Se han descrito inhibidores hidroxietilamino sulfonamídicos de la proteasa de HIV, por ejemplo 4-aminobenceno hidroxietilamino sulfonamidas que poseen propiedades farmacológicas y farmacocinéticas favorables frente al virus HIV de tipo salvaje y el mutante. Amprenavir es un exponente disponible comercialmente de esta clase de 4-aminobenceno hidroxietilamino sulfonamidas de inhibidores de proteasas. Un procedimiento para la síntesis de amprenavir se describe en el documento WO99/48885 (Glaxo Group Ltd.).

25 Las 4-aminobenceno hidroxietilamino sulfonamidas también se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos EP 715618, WO 99/67254, WO 99/67417, US 6.248.775, y WO 2007/060253, y en Bioorganic and Chemistry Letters, vol. 8, p. 687-690, 1998, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 14 (2004)959-963 y J. Med. Chem. 2005, 48,1813-1822, todos los cuales se incorporan aquí como referencia.

30 Un inhibidor de proteasa que se ha aprobado en los Estados Unidos de América para uso clínico en seres humanos para el tratamiento de infecciones retrovirales es el compuesto que tiene el nombre aprobado USAN darunavir, con el nombre químico (1S,2R)-3-[[[4-aminofenil)sulfonyl](isobutil)amino]-1-bencil-2-hidroxiopropil-carbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo y la estructura de fórmula (A):



35

Darunavir se emplea en el dispensario en forma de su derivado de solvato de etanolato.

40 Los métodos para la preparación de darunavir se describen en los documentos WO99/67417 (USA, The Secretary, Dpt. of Health and Human Services), y WO 99/67254 (USA, The Secretary, Dpt. of Health and Human Services y The Board of Trustees of the University of Illinois), y en los documentos WO 03/106461 (Tibotec N.V.) y WO 2005/063770 (Tibotec Pharmaceuticals).

El documento EP 1466896 (Ajinomoto KK) se refiere a un procedimiento para producir derivados de bencenosulfonamida cristalinos. En particular, proporciona una cristalización para (2R,3S)-N-(3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil)-N-isobutil-4-amino-bencenosulfonamida, que es un intermedio de interés para la preparación de darunavir.

45 A fin de que una ruta química sea adecuada para escala industrial, la misma debería producir compuestos con rendimientos y pureza aceptables, a la vez que sea fácil y sencilla de llevar a cabo, así como eficaz en costes. Como tal, se ha encontrado un nuevo procedimiento para la síntesis de darunavir que es susceptible para uso en una escala industrial.

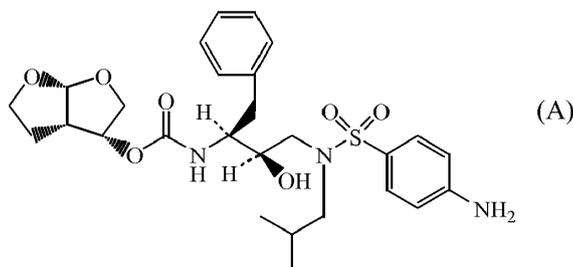
En particular, la presente invención proporciona un procedimiento conveniente para la producción de darunavir e intermedios, solvatos, sales de adición, formas polimórficas y/o pseudopolimórficas del mismo en una escala industrial.

5 Los reactivos usados además en dicho procedimiento son seguros y disponibles en gran cantidad. Adicionalmente, cada etapa de dicho método se realiza en condiciones controlables, y proporciona el compuesto deseado con rendimientos óptimos. Además, cada etapa de dicho procedimiento se efectúa estereoselectivamente, lo que permite la síntesis de formas estereoisómeras puras de los compuestos deseados. La última etapa del procedimiento, que implica la reducción de un grupo nitro para formar un grupo amino, es especialmente ventajosa puesto que proporciona el compuesto deseado en una forma relativamente pura con cantidades mínimas de impurezas asociadas. También, muchas de las etapas se pueden realizar secuencialmente sin eliminar los compuestos intermedios de la vasija de reacción.

Otros objetos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, tomada en asociación con los ejemplos que se acompañan.

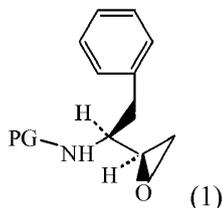
Descripción detallada de la invención

15 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de darunavir de fórmula (A), o un solvato, sal de adición o forma polimórfica o pseudopolimórfica del mismo:

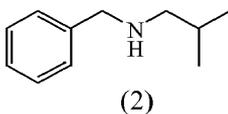


que comprende:

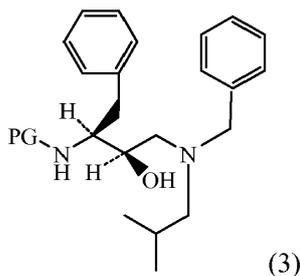
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1):



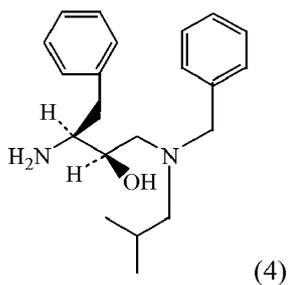
20 en la que PG representa un grupo protector de amino, con N-bencil-isobutilamina, a saber, un compuesto de fórmula (2):



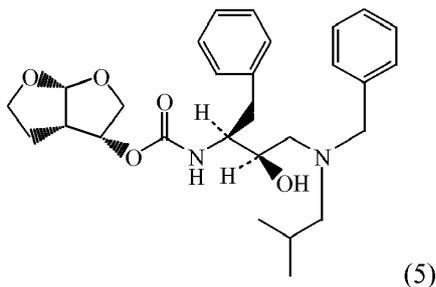
para obtener un compuesto de fórmula (3):



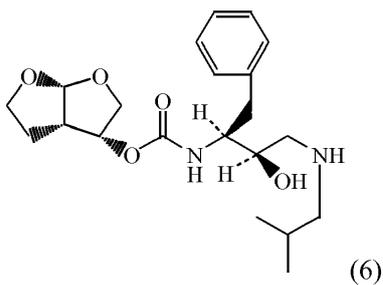
25 (ii) tratar el compuesto de fórmula (3) para eliminar el grupo protector PG, para obtener un compuesto de fórmula (4):



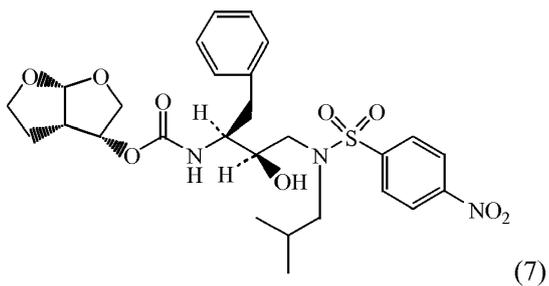
(iii) acoplar el compuesto de fórmula (4) con un derivado de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo, para obtener un compuesto de fórmula (5):



5 (iv) eliminar el grupo N-bencilo del compuesto de fórmula (5), para obtener un compuesto de fórmula (6):



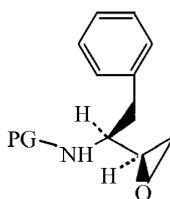
(v) introducir un grupo p-nitrofenilsulfonilo en el compuesto de fórmula (6) para obtener un compuesto de fórmula (7):



10 (vi) reducir el grupo nitro del compuesto de fórmula (7), para formar darunavir o un solvato, sal de adición o una forma polimórfica o pseudopolimórfica del mismo.

Compuesto de fórmula (1)

El compuesto de fórmula (1) es



(1)

en la que PG representa un grupo protector de amino.

La expresión “grupo protector de amino”, como se usa aquí, se refiere a uno o más sustituyentes eliminables selectivamente en el grupo amino empleados habitualmente para bloquear o proteger la funcionalidad amino frente a reacciones secundarias indeseables durante procedimientos de síntesis, e incluye todos los grupos protectores de amino convencionales. Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen los grupos bloqueantes de uretano, tales como t-butoxi-carbonilo (“Boc”), 2-(4-bifenilil)propil(2)oxicarbonilo (“Bpoc”), 2-fenilpropil(2)oxicarbonilo (“Poc”), 2-(4-xenil)isopropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, 1,1-difeniletile(1)-oxicarbonilo, 1,1-difenilpropil(1)oxicarbonilo, 2-(3,5-dimetoxifenil)propil(2)-oxicarbonilo (“Ddz”), 2-(p-5-toluil)propil(2)oxicarbonilo, 1-metilciclopentaniloxicarbonilo, ciclohexaniloxicarbonilo, 1-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-metilciclohexaniloxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2-(4-toluil sulfonil)etoxicarbonilo, 2-(metilsulfonil)-etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfino)-etoxicarbonilo, 9-fluoroenilmetoxicarbonilo (“Fmoc”), 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-eniloxicarbonilo, 5-bencisoxalilmetoxicarbonilo, 4-acetoxibenciloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, 2-etinil(2)propoxicarbonilo, ciclopilmetoxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo, 1-piperidiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (“Z” o “Cbz”), 4-fenilbenciloxicarbonilo, 2-metilbenciloxi-carbonilo, α -2,4,5-tetrametilbenciloxicarbonilo (“Tmz”), 4-metoxibenciloxicarbonilo, 4-fluorobenciloxicarbonilo, 4-clorobenciloxicarbonilo, 3-clorobenciloxicarbonilo, 2-clorobenciloxicarbonilo, diclorobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, orto-bromobenciloxicarbonilo, 3-bromobenciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-cianobenciloxicarbonilo, 4-(deciloxi)benciloxicarbonilo, y similares; el grupo benzoilmetilsulfonilo, el grupo ditiasuccinoilo (“Dts”), el grupo 2-(nitro)fenilsulfenilo (“Nps”), el grupo óxido de difenilfosfina, y similares. La especie de grupo protector de amino empleada no es habitualmente crítica en tanto que el grupo amino derivatizado sea estable a las condiciones de las reacciones subsiguientes y se pueda eliminar en el punto apropiado sin destruir el resto del compuesto.

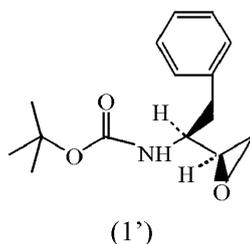
Ejemplos adicionales de grupos protectores de amino incluyen fenilacetilo, formilo (“For”), tritilo (Trt), acetilo, trifluoroacetilo (TFA), tricloroacetilo, dicloroacetilo, cloroacetilo, bromoacetilo, yodoacetilo, benzoilo, terc-amiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, ftalilo o ftalimido, succinilo, alanilo, leucilo, y 8-quinoliloxicarbonilo, bencilo, difenilmetilo, 2-nitrofeniltio, 2,4-dinitrofeniltio, metanosulfonilo, paratolueno-sulfonilo, N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxil-5-clorobencilideno, 2-hidroxil-1-naftilmetileno, 3-hidroxil-4-piridilmetileno, ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxi-carbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclo-hexilideno, difenilfosforilo, dibencilfosforilo, 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo, trimetilsililo, trietilsililo, trifenilsililo, 2-(p-bifenil)-1-metiletoxi-carbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, trifenilmetilo, trimetilsilano, feniltiocarbonilo, paranitrobencilcarbonilo.

Otros grupos protectores de amino incluyen 2,7-di-t-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metiloxicarbonilo; 2-trimetilsililetiloxicarbonilo; 2-feniletiloxicarbonilo; 1,1-dimetil-2,2-dibromoetiloxicarbonilo; 1-metil-1-(4-bifenilil)etiloxicarbonilo; p-nitrobenciloxicarbonilo; 2-(p-toluenosulfonil)-etiloxicarbonilo; m-cloro-p-aciloxibenciloxicarbonilo; 5-bencilisoxazolilmetil-oxicarbonilo; p-(dihidroxiboril)benciloxicarbonilo; m-nitrofeniloxicarbonilo; o-nitrobenciloxicarbonilo; 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo; 3,4-dimetoxi-6-nitrobenciloxicarbonilo; N'-p-toluenosulfonilaminocarbonilo; t-amiloxicarbonilo; p-deciloxibenciloxicarbonilo; 2,2-dimetoxicarbonilviniloxicarbonilo; di(2-piridil)metiloxicarbonilo; 2-furanilmetiloxicarbonilo; ditiasuccinimida; 2,5-dimetilpirrol; 5-dibencilsuberilo; y, metanosulfonamida. El grupo protector de amino preferido es Boc.

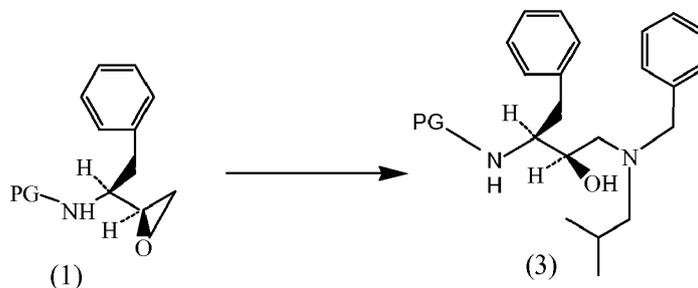
Otros grupos protectores incluyen bencilo; difenilmetilo (es decir benzhidrido); tritilo (trifenilmetilo); alfa metil-bencilo; 4-metoxibencilo; (4,4'-metoxidifenil)-metilo; 2,4-dimetoxibencilo; 2-hidroxibencilo; o 4-nitrobencilo; 2-nitrobencilo; tales grupos se pueden eliminar mediante hidrogenación con Pd/C/etanol o con formamida de amonio/Pd/C/etanol/ácido acético; un grupo protector alternativo es 2,4-dinitro-bencilo, que se puede eliminar con una base tal como amoniaco, piperidina, morfolina, y un disolvente polar tal como dimetilformamida o acetonitrilo.

Los ejemplos adicionales de grupos protectores de amino son bien conocidos en síntesis orgánica y en la técnica de péptidos, y se describen por, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed., John Wiley and Sons, Nueva York, Capítulo 7, 1991; M. Bodanzsky, Principles of Peptide Synthesis, 1ª y 2ª ed. revisadas, Springer-Verlag, Nueva York, 1984 y 1993; Stewart y Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 2ª ed., Pierce Chemical Co, Rockford, IL 1984; L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, ed. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995). Los grupos protectores de amino adecuados también se dan, por ejemplo, en el documento WO98/07685.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (1) es un compuesto de fórmula (1') como se muestra más abajo, en el que PG es un grupo terc-butiloxycarbonilo o "Boc". Los compuestos de fórmula (1) y (1') están comercialmente disponibles y se pueden preparar de diversas maneras disponibles en la bibliografía, por ejemplo como se describe en el documento WO95/06030 (Searle & Co.), como se describe por Kaneka Corporation en los documentos EP0754669, EP 1029856 y EP1067125, y como se describe por Ajinomoto KK en los documentos EP1081133 y EP1215209.

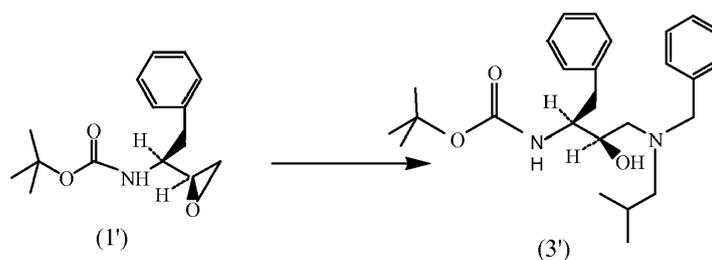


El compuesto de fórmula (1) se somete a una aminación en el epóxido con el compuesto de fórmula (2) para obtener el compuesto de fórmula (3):



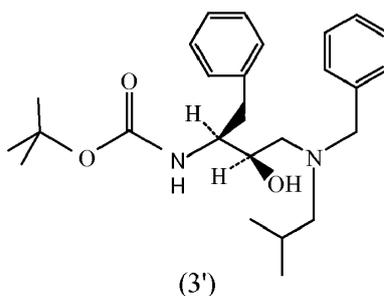
El término "aminación", como se usa aquí, se refiere a un procedimiento en el cual una amina primaria, a saber, N-bencil-isobutilamina de fórmula (2), se introduce en la molécula orgánica de fórmula (1). La aminación del compuesto de fórmula (1) se puede lograr de manera convencional, por ejemplo como se describe más abajo.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (1') se hace reaccionar con N-bencil-isobutilamina de fórmula (2) para producir un compuesto de fórmula (3'):



El compuesto de fórmula (3') es un compuesto nuevo, y constituye un rasgo adicional de la presente invención.

La presente invención proporciona por lo tanto el compuesto de fórmula (3'):



incluyendo otras formas estereoisómeras, y sales de adición y solvatos (incluyendo hidratos) del mismo. En particular, la invención proporciona el compuesto de fórmula (3') para la preparación de un inhibidor de proteasa del HIV, más en particular, para la preparación de darunavir o un solvato, sal de adición o forma polimórfica o pseudopolimórfica del mismo.

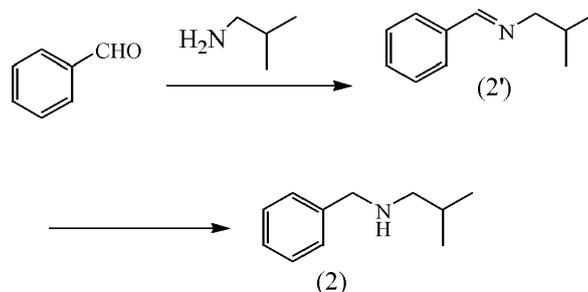
La aminación de epóxidos se describe por ejemplo en March, *Advanced Organic Chemistry* 368-69 (3ª edición, 1985) y McManus et al., *Synth. Comm.* 177 (1973), que se incorporan aquí como referencia.

El procedimiento de aminación se realiza generalmente en presencia de uno o más disolventes. Disolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos próticos, no próticos, y apróticos bipolares, tales como, por ejemplo, aquellos en los que el disolvente es un alcohol, tal como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol, y similares; cetonas tales como acetona; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y similares; ésteres tales como acetato de etilo; aminas tales como trietilamina; amidas tales como N,N-dimetilformamida, o dimetilacetamida; disolventes clorados tales como diclorometano y otros disolventes tales como tolueno, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, y mezclas de los mismos. Un disolvente preferido es tolueno.

Convenientemente, la reacción se puede conducir dentro de un intervalo amplio de temperaturas, por ejemplo de alrededor de -20°C a alrededor de 200°C, pero se conduce de modo preferible, aunque no necesariamente, a una temperatura a la cual el disolvente se mantiene a reflujo, es decir, entre 40°C y 100°C, más preferiblemente entre 60°C y 90°C.

En una realización de la invención, la reacción de aminación se lleva a cabo con N-bencil-isobutilamina, usando alcohol isopropílico como disolvente, y calentando a alrededor de 82°C durante alrededor de tres horas.

La N-bencil-isobutilamina usada en el procedimiento anterior se puede preparar de manera convencional, por ejemplo, haciendo reaccionar benzaldehído con isobutilamina para formar una imina de fórmula (2'), que entonces se reduce para formar el compuesto deseado de fórmula (2):



La reacción del benzaldehído e isobutilamina se puede efectuar en diversas condiciones, por ejemplo mediante los siguientes procedimientos:

(a1) con sulfato de sodio, sulfato de magnesio o trietilamina en un disolvente tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, benceno, diclorometano, o una mezcla de disolventes tales como metanol/diclorometano, benceno/etanol, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo;

(a2) con hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio en un disolvente tal como etanol, metanol, isopropanol, agua, o una mezcla de disolventes tal como etanol/agua, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo;

(a3) con carbonato de potasio o carbonato de sodio en metanol a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo;

(a4) con un tamiz molecular en diclorometano a temperatura ambiente, con la amina presente como la sal de cloruro de amonio. (*Synthetic Communications*, 33:24, 4331-4338);

(a5) con cloruro de titanio, trietilamina y sulfato de sodio anhidro en diclorometano a temperatura ambiente, con la amina presente como la sal de cloruro de amonio. (*Synthetic Communications*, 33:24, 4331-4338);

(a6) con metanolato de sodio o metanolato de litio en metanol, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 55-60°C;

(a7) con acetato de sodio en metanol o etanol, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo;

(a8) con ortoformiato de metilo como disolvente y para eliminar el agua;

(a9) con ácido p-tolueno-sulfónico en tolueno o xileno, eliminándose el agua mediante destilación azeotrópica;

(a10) con tolueno o xileno como disolvente, eliminándose el agua mediante destilación azeotrópica;

(a11) con metanol, etanol o diclorometano como disolvente, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo;

(a12) con mezclas de disolventes que comprenden agua/etanol, agua/metanol, metanol/diclorometano o etanol/diclorometano, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo; o

5 (a13) con sodio en un disolvente metanólico.

La reacción del benzaldehído e isobutilamina se efectúa muy preferiblemente, por ejemplo, en un disolvente orgánico apropiado tal como metanol, generalmente a una temperatura ligeramente elevada, por ejemplo 20-50°C, preferiblemente en el intervalo 18-36°C.

10 El compuesto de imina resultante de fórmula (2') se puede reducir entonces para formar un compuesto de fórmula (2) usando diversos procedimientos de reducción, por ejemplo:

15 (b1) con borohidruro de sodio (si se desea en combinación con tetracloruro de circonio, cloruro de cerio, tetracloruro de titanio, cloruro de níquel, cloruro de paladio o tetra isopropoxi titanio), borohidruro de litio, borohidruro de potasio, borohidruro de litio y aluminio, borohidruro de cinc, borohidruros de alquilo, acetato de borohidruro de sodio, triacetato de borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, cianoborohidruro de litio o borano, en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, éter dietílico, o acetonitrilo acuoso, por ejemplo en presencia de un ácido tal como ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico;

(b2) con hidrógeno y un catalizador que comprende Pd/C, RaNi, Pt/C o PtO₂, en un disolvente que comprende metanol, etanol, isopropanol o tetrahidrofurano;

20 (b3) con cinc en un medio ácido; o cinc/CeCl₃ o CeCl₃.7H₂O, en un disolvente que comprende tetrahidrofurano;

(b4) con ácido fórmico;

(b5) con complejo de hidruro de di-N-butil cloroestaño con hexametilfosforamida (HMPA) en un disolvente que comprende tetrahidrofurano (JOC 1998, 63, 383-385);

25 (b6) con sodio en etanol;

(b7) cianoborohidruro de sodio y ácido acético en N,N-dimetilformamida (JOC 2006, 71 (4), 1322-1329);

(b8) con borohidruro de n-tetrabutilamonio, en un disolvente que comprende tetrahidrofurano o diclorometano, a temperatura ambiente (Tetrahedron Letters 42 (2001) 719-721);

30 (b9) con complejos de rodio, iridio o rutenio con fosfinas quirales (por ejemplo BINAP = 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) e hidrogenación en un disolvente que comprende metanol o benceno;

(b10) con Rojo-A1 (hidruro de (bis(2-metoxietoxi)aluminio) o DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio) en un disolvente bencénico a temperatura ambiente;

(b11) con un amina-borano y ácido acético en un disolvente diclorometánico;

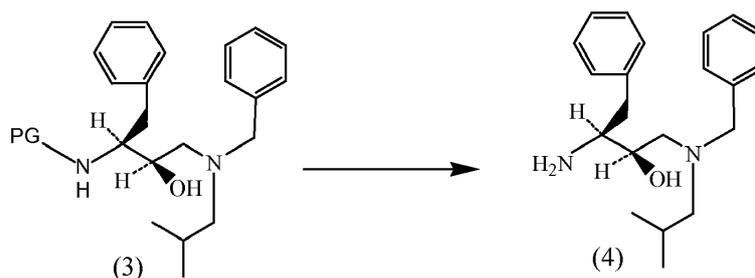
35 (b12) con cianoborohidruro de sodio y cloruro de cinc en una mezcla de disolventes que comprende éter dietílico/metanol;

(b13) con hidruro de trietilsililo o hidruro de dimetilfenilsililo en presencia de ácido trifluoroacético; o

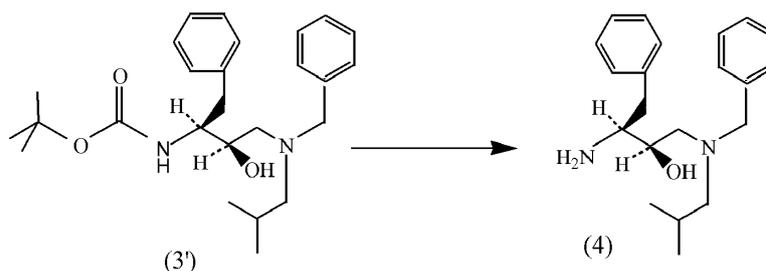
(b14) con catalizador de cloruro de níquel-litio-areno (por ejemplo soportado en polímero) en presencia de naftaleno o DTBB (4,4'-bis(1,1-dimetiletíl)-1,1'-bifenilo) como portador de electrones (Chemical Society Reviews. 2004, 33, 284-293).

40 El compuesto imínico resultante de fórmula (2') se reduce muy preferiblemente, por ejemplo, mediante tratamiento con borohidruro de sodio, convenientemente en un disolvente orgánico tal como metanol a una temperatura baja, por ejemplo 0-5°C.

El compuesto de fórmula (4) se obtiene desprotegiendo un compuesto de fórmula (3) en condiciones ácidas convencionales. Como alternativa, se pueden aplicar condiciones básicas.

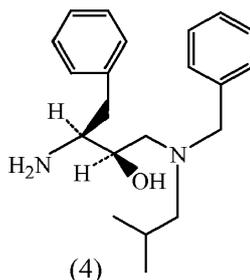


En una realización preferida, un compuesto de fórmula (4) se puede preparar desprotegiendo un compuesto de fórmula (3')



5 El compuesto de fórmula (4) es un compuesto nuevo, y constituye una realización adicional de la presente invención.

Por lo tanto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (4):



10 incluyendo otras formas estereoisómeras, y sales de adición y solvatos (incluyendo hidratos) del mismo. En particular, la invención proporciona el compuesto de fórmula (4) para la preparación de un inhibidor de la proteasa del HIV, más en particular para la preparación de darunavir o un solvato, sal de adición o forma polimórfica o pseudopolimórfica del mismo.

La eliminación del grupo protector de amino se puede lograr usando condiciones que no afecten a la porción que queda de la molécula. Estos métodos son bien conocidos en la técnica e incluyen hidrólisis ácida, hidrogenólisis y similares, usando de este modo ácidos habitualmente conocidos en disolventes adecuados.

15 Ejemplos de ácidos empleados en la eliminación del grupo protector de amino incluyen ácidos inorgánicos tales como cloruro de hidrógeno, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; ácidos de Lewis tales como trifluoruro de boro; resinas ácidas de intercambio de cationes tales como Dowex 50WTM. De estos ácidos, se prefieren los ácidos inorgánicos y los ácidos orgánicos. Ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido trifluoroacético son más preferidos, y el más preferido es ácido clorhídrico.

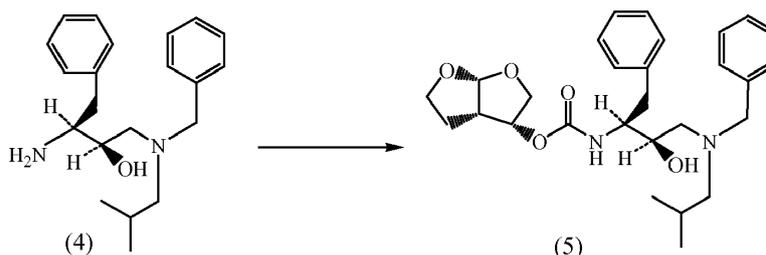
25 El disolvente empleado durante la desprotección de los intermedios de fórmula (3) y (3') no está limitado particularmente con la condición de que no tenga efecto adverso alguno sobre la reacción y disuelva los materiales de partida al menos en cierta proporción. Disolventes adecuados son hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y mesitileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, propionato de metilo y propionato de etilo; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos. Se prefieren hidrocarburos aromáticos, alcoholes y ésteres. Son más preferidos alcoholes y agua, y son particularmente preferidos agua, isopropanol, etanol y metanol, siendo etanol el más preferido como disolvente.

La temperatura de reacción empleada depende de diversos factores tales como la naturaleza de los materiales de partida, disolventes y ácidos. No obstante, habitualmente está entre -20°C y 150°C , y está preferiblemente entre 30°C y 100°C , incluso más preferiblemente la temperatura de reflujo.

- 5 Ejemplos de reactivos y métodos para desproteger aminas de los grupos protectores de amino se pueden encontrar adicionalmente en *Protective Groups in Organic Synthesis*, por Theodora W. Greene, Nueva York, John Wiley & Sons, Inc., 1981, que se incorpora aquí como referencia.

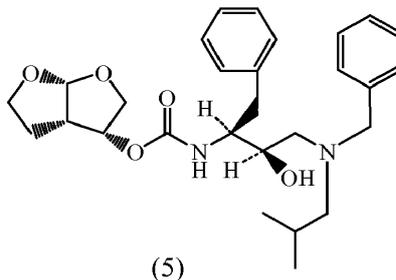
Como reconocerán los expertos en la técnica, la elección de un grupo protector de amino empleado en una etapa previa del procedimiento dictará los reactivos y procedimientos usados en la eliminación de dicho grupo protector de amino.

- 10 El compuesto de fórmula (5) se obtiene acoplado un compuesto de fórmula (4) con un derivado de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo:



El compuesto de fórmula (5) es un compuesto nuevo, y por lo tanto constituye una realización adicional de la presente invención.

- 15 Por lo tanto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (5):



incluyendo otras formas estereoisómeras, y sales de adición y solvatos (incluyendo hidratos) del mismo. En particular, la invención proporciona el compuesto de fórmula (5) para la preparación de un inhibidor de la proteasa del HIV, más en particular para la preparación de darunavir o un solvato, sal de adición o forma polimérica o pseudopolimérica del mismo.

- 20 El derivado de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo empleado en la reacción anterior que comprende (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol y sus precursores se puede sintetizar como se describe en el documento WO 03/022853. (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol y sus precursores se activan convenientemente con agentes de acoplamiento para generar un derivado de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo, que puede sufrir carbamoylación con compuesto de fórmula (4). La activación de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol y sus precursores con el agente de acoplamiento se produce preferiblemente antes del acoplamiento con el compuesto de fórmula (4). Dicha activación de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol y sus precursores, y su acoplamiento al compuesto de fórmula (4), tiene la ventaja adicional de ser un procedimiento en un solo reactor, dado que el aislamiento del intermedio activado no es necesario.

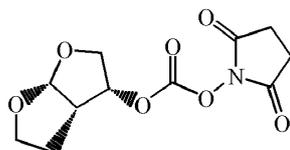
- 30 Los precursores de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol son aquellos compuestos en los que el oxígeno de la función alcohol está protegido con grupos O-protectores, tales como éter t-butilico ("Boc"), acetatos, grupos bencilo, éteres bencilicos, alilos, grupos protectores sililo, tales como terc-butildimetilsililo (TBS), trimetilsililetoximetilo (SEM), grupos alcoxialquilo, tales como metoxietoximetilo (MEM), metoximetilo (MOM), tetrahidropirano (THP), tetrahidropirano (THE), y similares. En los casos en los que se emplean precursores de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-ol, la desprotección se puede lograr antes del acoplamiento, o in situ. La eliminación de los grupos protectores de alcohol puede realizarse en condiciones ácidas o básicas, prefiriéndose condiciones ácidas. Los grupos protectores son bien conocidos en la técnica, véase por ejemplo Greene, T.W. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1991.

- 40 Como alternativa, (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol y sus precursores se pueden obtener por una resolución dinámica diastereoselectiva de una mezcla racémica de hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol. En tal caso, la

mezcla racémica se somete a la acción de ciertas enzimas, tales como lipasa pancreática de porcino, *Candida cylindracea*, pancreatina y similares, en presencia de disolventes adecuados y reactivos tales como anhídrido acético, y acetato de vinilo. Esta ruta alternativa permite la producción in situ del enantiómero de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol deseado, que se puede activar convenientemente en un procedimiento de un solo reactor; el estereoisómero no deseado se bloquea o se vuelve inerte.

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

En particular, cuando el (3R,3aS,6aR)-hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol se procesa con carbonato de disuccinimidilo, se obtiene 1-(((3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-iloxi)carbonil)oxi)-2,5-pirrolidindiona. Dicho compuesto es un derivado de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo preferido.

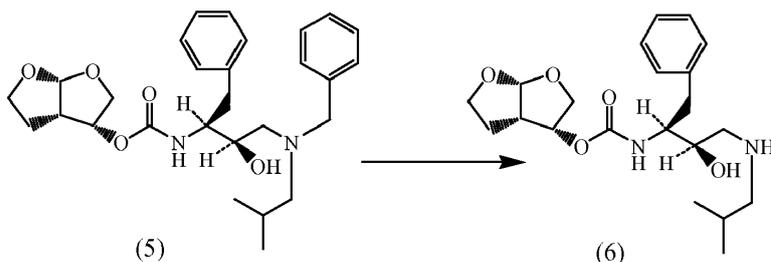


La reacción de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol con carbonato de disuccinimidilo se puede efectuar, por ejemplo, mediante disolución del compuesto furan-3-ólico en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, y adición de una base, tal como trietilamina, seguido de la adición del carbonato de disuccinimidilo, manteniendo la temperatura preferiblemente por debajo de 35°C. La mezcla de reacción se agita preferiblemente a una temperatura de alrededor de 20°C durante un período de alrededor de tres horas.

La reacción de un derivado de (3R,3aS,6aR)-hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ilo con el compuesto de fórmula (4) se efectuará en presencia de disolventes adecuados, tales como tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano, diclorometano o cloroformo, y opcionalmente con bases, tales como trietilamina, aunque se contemplan también combinaciones adicionales de los disolventes y bases descritos aquí anteriormente. Entre los disolventes, disolventes preferidos son disolventes apróticos tales como tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida, acetato de etilo, y similares, siendo la dimetilformamida especialmente preferida. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, tal como trietilamina, para lograr un pH de preferiblemente 7-8.

La reacción de carbamoylación se lleva a cabo adecuadamente a una temperatura entre -70°C y 40°C, preferiblemente entre -10°C y 20°C, especialmente 15-18°C.

El compuesto de fórmula (6) se puede obtener eliminando el grupo N-bencilo de un compuesto de fórmula (5):



El compuesto de fórmula (6) se describe en las memorias de patentes WO 2004/016619, WO 2005/110428, 2005/087728, WO 2007/060249 y WO 2007/060253.

La eliminación del grupo protector N-bencilo se puede efectuar de manera convencional, por ejemplo mediante cualquiera de los siguientes procedimientos:

(c1) con hidrógeno en presencia de un catalizador de Pd/C o Pd(OH)₂, opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido fórmico, ácido acético o ácido clorhídrico, opcionalmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio o hidrato de hidrazina, opcionalmente en presencia de hipofosfato de sodio o formamida de amonio, en un disolvente que comprende metanol, etanol, tetrahidrofurano, ciclohexeno o ciclohexadieno, a temperatura ambiente o a temperatura elevada, y opcionalmente a presión atmosférica o superatmosférica;

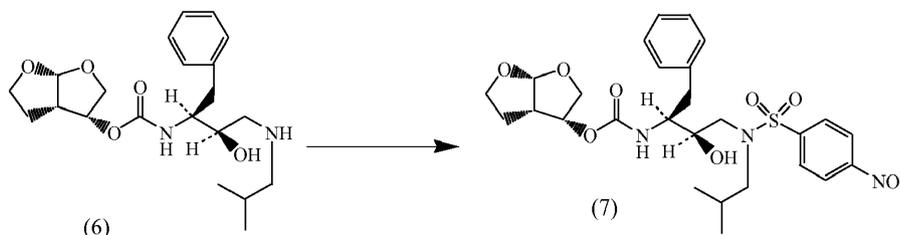
(c2) con sodio y amoníaco;

(c3) con litio y una base tal como etilamina, bismetilamina o trietilamina, en un disolvente tal como terc-butanol o tetrahidrofurano; o

(c4) con polimetilhidrosiloxano, Pd(OH)₂, y un disolvente etanólico, a temperatura ambiente.

La eliminación del grupo protector N-bencilo se efectúa muy preferiblemente mediante reducción catalítica con Pd/C en un disolvente orgánico apropiado, tal como metanol, a una temperatura elevada, preferiblemente 20-50°C.

5 El compuesto de fórmula (7) se prepara introduciendo el resto sulfonilo, p-nitrobenceno-SO₂-, en el intermedio de fórmula (6):



El compuesto de fórmula (7) se describe en J. Med. Chem. 2005, 48, 1813-1822.

El compuesto de fórmula (6) se puede hacer reaccionar por lo tanto con un agente de sulfonilación para obtener un compuesto de fórmula (7).

10 El término "sulfonilación", como se usa aquí, se refiere a un procedimiento en el cual se introduce un resto p-nitrobenceno-sulfonilo en la molécula orgánica de fórmula (6). El término "sulfonación", como se usa aquí, se refiere a un procedimiento en el cual se prepara un agente de sulfonilación. El término "agente de sulfonilación" se refiere a derivados de p-nitrobenceno-sulfonilo, tales como haloderivados de p-nitrobenceno-sulfonilo; el término "halo", como se usa aquí, es genérico a fluoro, cloro, bromo y yodo.

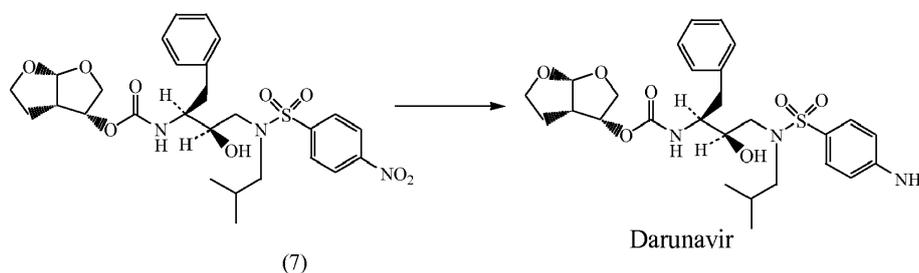
15 Los agentes de sulfonilación, y en particular los haloderivados de p-nitrobencenosulfonilo, se pueden preparar por la oxidación de tioles a cloruros de sulfonilo usando cloro en presencia de agua en condiciones cuidadosamente controladas. Adicionalmente, los ácidos sulfónicos se pueden convertir en haluros de sulfonilo usando reactivos tales como PCl₅, y también en anhídridos usando agentes de deshidratación adecuados. Los ácidos sulfónicos pueden prepararse a su vez usando procedimientos bien conocidos en la técnica. Tales ácidos sulfónicos están también comercialmente disponibles. Los agentes de sulfonilación se pueden preparar igualmente por los procedimientos de sulfonación descritos en "Sulfonation and Related Reactions", por E.E. Gilbert, R.E. Krieger Publishing Co., Huntington, N.Y. (1977), "Mechanistic Aspects of Aromatic Sulfonation and Desulfonation", por H. Cerfontain, Interscience Publishers, NY (1968), y en el documento US6455738. "Process for the sulfonation of an aromatic compound", todos los cuales se incorporan aquí como referencia.

25 El tratamiento de los compuestos de fórmula (6) con el agente de sulfonilación se puede llevar cabo en presencia de un disolvente manteniendo la temperatura preferiblemente a 0-5°C durante la reacción inicial, y manteniendo después la temperatura preferiblemente a alrededor de 20°C. Después de la sulfonilación, cualesquiera agentes de sulfonilación o sales que queden se eliminan de modo preferible, aunque no necesariamente, de la mezcla de reacción. Esta eliminación se puede lograr por lavado repetido con agua, cambio de pH, separación de fases orgánica y acuosa, ultrafiltración, ósmosis inversa, centrifugación, y/o filtración, o similares.

30 El compuesto de fórmula (7) se puede preparar haciendo reaccionar un agente de sulfonilación con el compuesto de fórmula (6) en un disolvente adecuado en condiciones alcalinas. Condiciones alcalinas adecuadas incluyen bases inorgánicas u orgánicas convencionales no nucleófilas, y/o depuradores de ácidos. Bases inorgánicas u orgánicas convencionales no nucleófilas incluyen, por ejemplo, hidruros, hidróxidos, amidas, alcoholatos, acetatos, carbonatos, o hidrogenocarbonatos de metales alcalino-térreos, o hidruros de metales alcalinos tales como, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio o hidruro de calcio, y se pueden usar amiduros metálicos, tales como amiduro de sodio, amiduro de potasio, diisopropilamiduro de litio o hexametildisilazuro de potasio, y alcanos metálicos tales como metilato de sodio, etilato de sodio, terc-butilato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, acetato de amonio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, o carbonato de amonio, y también compuestos nitrogenados básicos orgánicos tales como trialkilaminas, como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dimetil-bencilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-eno (DBN), o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU), o un exceso de un compuesto de piperidina apropiado. Preferiblemente se usa trietilamina.

Disolventes adecuados para uso en la sulfonilación del compuesto de fórmula (6) anterior incluyen, por ejemplo, tolueno, acetato de etilo, cloruro de metileno, diclorometano, y tetrahidrofurano, siendo el cloroformo especialmente preferido.

El compuesto deseado darunavir se obtiene reduciendo el resto nitro del compuesto de fórmula (7) con un agente reductor, opcionalmente en atmósfera de hidrógeno.



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

10 Disolventes adecuados para la reducción del resto nitro se pueden seleccionar de agua, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, alcohol terc-butílico, ésteres tales como acetato de etilo, amidas tales como dimetilformamida, ácido acético, diclorometano, tolueno, xileno, benceno, pentano, hexano, heptano, éter de petróleo, 1,4-tioxano, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, dimetil-sulfóxido, o mezclas de los mismos. En general, se puede usar cualquier disolvente susceptible de ser usado en un procedimiento químico de reducción.

15 La etapa de reducción se puede llevar a cabo a temperaturas entre 0°C y 100°C, cayendo las temperaturas preferidas entre 10°C y 70°C, más preferiblemente entre 20°C y 60°C. El tiempo de reacción puede oscilar de 30 minutos a 2 días, más convenientemente desde 1 hora hasta 24 horas. De acuerdo con una realización preferida, la etapa de reducción se efectúa usando paladio sobre carbón vegetal suspendido en acetato de etilo.

20 En cada una de las preparaciones presentadas anteriormente, los productos de reacción, por ejemplo compuestos de fórmula (3), (3'), (4), (5), (6), (7) y el producto final darunavir se pueden aislar del medio de reacción y, en caso necesario, purificarse adicionalmente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

25 Para uso terapéutico, las sales de darunavir son aquellas en las cuales el contraión es farmacéutica o fisiológicamente aceptable. Sin embargo, sales que tienen un contraión farmacéuticamente inaceptable también pueden encontrar utilidad, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable de la presente invención. Todas las sales, sean o no farmacéuticamente aceptables, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de darunavir, es decir, en forma de productos solubles o dispersables en agua o aceite, incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de tales sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canfosulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, fosfato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalino-térreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etcétera. Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y de fenetilo, y otros. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen el etanolato de la sal sulfato, y sales sulfato.

45 La expresión "forma polimórfica" se refiere a la propiedad de darunavir de existir en forma amorfa, en forma polimórfica, en forma cristalina con distintas estructuras que varían en dureza cristalina, forma y tamaño. Las diferentes formas cristalinas pueden detectarse por técnicas cristalográficas, o indirectamente por evaluación de diferencias en propiedades físicas y/o químicas asociadas con cada polimorfo particular. Los diferentes polimorfos varían en propiedades físicas tales como solubilidad, disolución, estabilidad en estado sólido, así como comportamiento de procesamiento en términos de fluidez del polvo y compactación durante la fabricación de comprimidos.

50

Las expresiones “forma pseudopolimórfica” o “solvatos” hacen referencia a agregados que consisten en moléculas de darunavir y sales del mismo, atrapadas o complejadas con moléculas de disolvente, sobre una base de mol/mol y en diversos grados de solvatación.

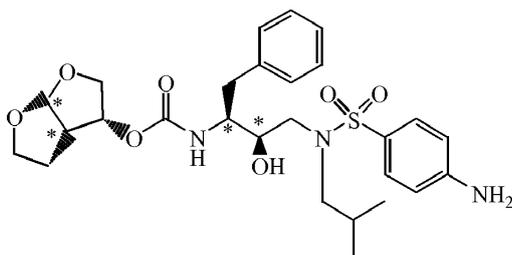
5 Los intermedios de acuerdo con la invención también pueden existir en sus formas tautómeras. Tales formas, aunque no se indican explícitamente en los compuestos descritos aquí, deben entenderse incluidas dentro del alcance de la presente invención.

10 Las formas estereoisómeras puras de los compuestos e intermedios que se mencionan aquí se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantiómeras o diastereómeras de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, la expresión “estereoisómeramente puro” se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir, un mínimo de 90% de un isómero y un máximo de 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), de modo más particular, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, de modo aún más particular que tienen un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100%, y de modo muy particular que tienen un exceso estereoisomérico de 97% a 100%. Las expresiones “enantiómicamente puro” y “diastereoméricamente puro” deben entenderse de manera similar, pero haciendo referencia entonces al exceso enantiomérico, respectivamente al exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.

20 Las formas estereoisómeras puras de los compuestos e intermedios de esta invención se pueden obtener por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar unos de otros por la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluiltartárico y ácido canfosulfónico. Como alternativa, los enantiómeros se pueden separar por técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras se pueden derivar también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción ocurra estereoespecíficamente. Con preferencia, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por procedimientos estereoespecíficos. Estos procedimientos emplearán ventajosamente materiales de partida enantiómicamente puros.

25 Los racematos diastereoméricos de los compuestos e intermedios de esta invención se pueden obtener separadamente por métodos convencionales. Métodos de separación física apropiados que se pueden emplear ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, por ejemplo cromatografía en columna.

30 Está claro para una persona experta en la técnica que darunavir e intermedios de fórmula (3), (4), (5), (6) y (7) contienen al menos dos centros asimétricos, y de este modo pueden existir como formas estereoisómeras diferentes. Estos centros asimétricos se indican con un asterisco (*) en darunavir más abajo. Los centros correspondientes están presentes en los intermedios anteriores.



35 La configuración absoluta de cada centro asimétrico que puede estar presente en darunavir e intermedios de esta invención se puede indicar por los descriptores estereoquímicos R y S, correspondiendo esta notación R y S a las reglas descritas en Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30.

40 La presente invención también está destinada a incluir todos los isótopos de átomos que existen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

45 Los reactivos y disolventes usados a lo largo de la memoria descriptiva pueden reemplazarse por alternativas funcionales o derivados funcionales de los mismos como son conocidos por una persona experta en la técnica. Asimismo, las condiciones de reacción tales como tiempos de agitación, purificación y temperatura se pueden ajustar para optimizar las condiciones de reacción. Análogamente, los productos de reacción se pueden aislar del medio y, en caso necesario, se pueden purificar ulteriormente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, trituración y cromatografía. Cierta número de intermedios y materiales de partida usados en las preparaciones que anteceden son compuestos

conocidos, en tanto que otros se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica de preparación de dichos compuestos o compuestos similares.

5 La presente invención se refiere también a inhibidores de la proteasa del HIV y cualquier sal farmacéuticamente aceptable, forma polimórfica o pseudopolimórfica del mismo, obtenidos usando cualquier intermedio como se describe aquí, en el que tales compuestos e intermedios se preparan como se describe en la presente invención.

La presente invención se refiere también a inhibidores de la proteasa del HIV, tales como darunavir y cualquier sal farmacéuticamente aceptable, forma polimórfica o pseudopolimórfica del mismo, obtenidos usando al menos un compuesto de fórmula (3'), (4) o (5) como intermedio.

10 La presente invención también se refiere al compuesto de fórmula (3') para uso en la preparación de un inhibidor de la proteasa del HIV, tal como darunavir, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable, forma polimórfica o pseudopolimórfica del mismo.

La presente invención también se refiere al compuesto de fórmula (4) para uso en la preparación de un inhibidor de la proteasa del HIV, tal como darunavir, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable, forma polimórfica o pseudopolimórfica del mismo.

15 La presente invención también se refiere al compuesto de fórmula (5) para uso en la preparación de un inhibidor de la proteasa del HIV, tal como darunavir, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable, forma polimórfica o pseudopolimórfica del mismo.

20 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un inhibidor de la proteasa del HIV, tal como darunavir, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable, forma polimórfica o pseudopolimórfica del mismo en el que se emplea un compuesto de fórmula (3').

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un inhibidor de la proteasa del HIV, tal como darunavir, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable, forma polimórfica o pseudopolimórfica del mismo en el que se emplea un compuesto de fórmula (4).

25 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un inhibidor de la proteasa del HIV, tal como darunavir, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable, forma polimórfica o pseudopolimórfica del mismo en el que se emplea un compuesto de fórmula (5).

Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar la presente invención. Los ejemplos se presentan para ejemplificar la invención y no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.

30 En los siguientes Ejemplos se llevaron a cabo los análisis de cromatografía de gases (GC) y de cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) usando los siguientes sistemas:

Cromatografía de gases:

Columna: Agilent HP-1 30 m x 320 μ m x 0,25 μ m

Vehículo: Nitrógeno, 1,1 ml/min

Inyector Temperatura: 200°C

35 Relación de división 80:1

Temperatura del detector: 250°C

H₂: 30 ml/min

Ai: 400 ml/min

N₂: 30 ml/min

40 Temperatura de la columna: Comienzo 40°C

Temperatura de comienzo: 4 min

Velocidad: 10°C /min

Final: 200°C

Temperatura final: 5 min

45 Cromatografía de líquidos de alta presión:

Columna: ZORBAX Eclipse XDB-C18 4,6 x 250 mm, 5 µm;

Velocidad: 1,0 ml/min (excepto cuando se especifique);

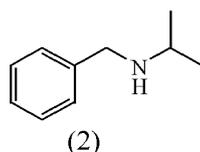
Temperatura de la columna: 30°C,

UV: 210 nm (excepto cuando se especifique);

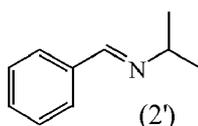
5 La fase móvil y el disolvente se especifican para cada compuesto.

Ejemplos

1) Preparación del compuesto (2)

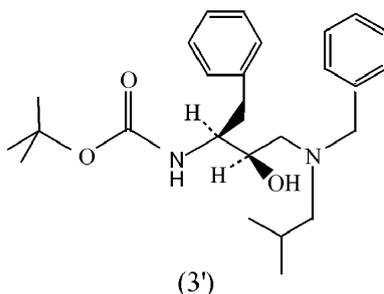


10 a) En un reactor de 50 litros forrado de vidrio, se disolvieron 3,5 kg de benzaldehído en 7,1 kg de metanol, y después se añadieron 3,6 kg de isobutilamina. La velocidad de adición de isobutilamina se controló de manera que la temperatura de la mezcla se mantuvo por debajo de 50°C. La mezcla se agitó a 18~36°C durante 2 horas. El análisis mediante GC mostró que el contenido de benzaldehído fue menor que 0,05% mediante área de GC; tiempo de retención de benzaldehído: 9,982 min. El disolvente se eliminó a presión reducida (<40°C/0,085 MPa). La imina residual (2') fue 98,5% pura mediante contenido de área de GC; tiempo de retención: 15,121 min.

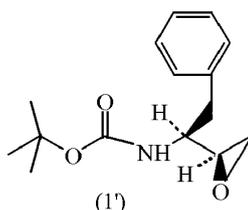


20 b) A una disolución del residuo obtenido en la etapa a) en 15,4 kg de metanol se añadieron 1,35 kg de borohidruro de sodio (NaBH₄) en pequeñas porciones a 0~5°C. La mezcla se agitó durante 1,5 horas a 1,5°C~6,4°C, y después a alrededor de 15°C durante una hora. La mezcla se concentró a presión reducida (<40°C/0,085 MPa), y se añadieron 12,5 kg de agua. La capa acuosa se extrajo entonces tres veces con 22 kg de metil butil terciario éter (MTBE). La fase orgánica se lavó con 11,4 kg de salmuera, se secó sobre 1 kg de sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El compuesto (2) se obtuvo en el reactor como un aceite amarillento, de pureza 95,6% mediante área de HPLC, fase móvil: MeCN/15 mmoles/l de KH₂PO₄ 0,1% P/V de TEA (50/50); tiempo de retención: 5,542 min., y se usó directamente en la etapa siguiente del procedimiento.

25 2) Preparación del compuesto (3')



El compuesto (2) se disolvió en 8,3 kg de alcohol isopropílico y se añadieron 4 kg del compuesto (1')



a la disolución; después, la mezcla se calentó hasta 82°C durante 3 horas. El exceso de metanol se eliminó a presión reducida (<40°C/0,085 MPa). Se añadieron 4,8 kg de MTBE al sistema, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, y después la temperatura se redujo hasta -5,9°C. El producto se recrystalizó en MTBE, y se obtuvo el compuesto (3') como un sólido blanquecino, peso 4,6 kg (rendimiento 70,7%, pureza 99,6% mediante área de HPLC, fase móvil: MeCN/15 mmoles/l de KH₂PO₄ 0,1% P/V de TEA (80/20); tiempo de retención: 12,550 min.). El producto se analizó con los siguientes resultados.

Análisis elemental:

C: teórico 72,30% encontrado 73,20%; H: teórico 8,98% encontrado 9,20%; N teórico 6,57% encontrado 6,57%.

Análisis de RMN

10 Para el análisis, el compuesto se disolvió en cloroformo deuterado.

Se usó un espectrómetro de RMN Bruker AVANCE-400 MHz equipado con una sonda de alta resolución Bruker de 5 mm CPDUL 1H/2H-13C Z-GRD y software de funcionamiento TOPSPIN 2.0, para recoger protón y carbono unidimensionales.

15 Los espectros de RMN 1H y 13C obtenidos y los siguientes resultados son consistentes con la estructura covalente para el producto.

20 RMN 1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,86 (d, J = 6,80 Hz, 3 H) 0,89 (d, J = 6,80 Hz, 3 H) 1,34 (s, 9 H) 1,51 (br. s., 1 H) 1,77 - 1,85 (m, 1 H) 2,18 - 2,25 (m, 2 H) 2,44 (dd, J = 12,84, 3,40 Hz, 1 H) 2,52 (dd, J = 12,46, 10,20 Hz, 1 H) 2,78 (br. s., 1 H) 2,87 (dd, J = 13,97, 3,79 Hz, 1 H) 3,36 (d, J = 13,60 Hz, 1 H) 3,58 (br. s., 1 H) 3,72 (br. s., 1 H) 3,76 (d, J = 13,60 Hz, 1 H) 4,49 (br. s., 1 H) 7,15 (d, J = 7,18 Hz, 2 H) 7,17 (t, J = 7,18 Hz, 1 H) 7,22 - 7,27 (m, 5 H) 7,31 (t, J = 7,55 Hz, 2 H)

RMN 13C (151 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 20,63 (s, 1 C) 20,93 (s, 1 C) 26,27 (s, 1 C) 28,33 (s, 3 C) 36,13 (br. s., 1 C) 54,50 (br. s., 1 C) 58,13 (s, 1 C) 59,48 (s, 1 C) 63,18 (s, 1 C) 69,10 (br. s., 1 C) 79,20 (br. s., 1 C) 126,18 (s, 1 C) 127,23 (s, 1 C) 128,27 (s, 2 C) 128,39 (s, 2 C) 129,19 (s, 2 C) 129,62 (s, 2 C) 138,17 (s, 1 C) 138,67 (s, 1 C) 155,49 (br. s., 1 C).

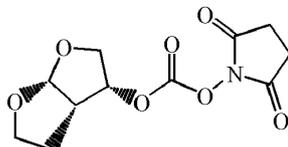
25 Análisis de MS:

30 El análisis espectrométrico de masas de alta resolución se realizó en un instrumento Q-Tof-2 usando espectrometría de masas de ionización por electropulverización con cromatografía de líquidos de altas prestaciones (HPLC-ESI-MS). El peso molecular del producto se estableció mediante HPLC-ESI-MS y se respaldó posteriormente mediante medidas de masa exactas. El peso molecular fue evidente a partir del espectro de masas mediante ESI, que muestra una señal intensa a m/z 427,3 (M+H)⁺. La diferencia entre la medida de la masa exacta (427,2961) y la masa calculada es 0,1 ppm.

MS (ESI) m/z 427,3 (M+H)⁺

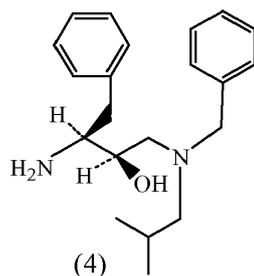
MS/MS (ESI) m/z 427,3 (M+H)⁺, m/z 371,2 (pérdida del butilo terciario), m/z 327,2 (pérdida de BOC), m/z 292,2, m/z 254,1, m/z 208,1, m/z 176,1, m/z 164,1, m/z 91,1.

35 3) Preparación de 1-(((3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-iloxi)carbonil)-oxi)-2,5-pirrolidindiona



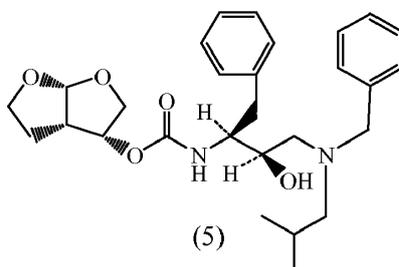
40 En un reactor forrado de vidrio se añadieron 17,7 kg de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol en acetonitrilo (30%), y después 3,9 kg de trietilamina. Se añadieron en porciones 9 kg de carbonato de disuccinimidilo (DSC) sólido, mientras se mantenía la temperatura de la reacción por debajo de 35°C. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 3 horas. La temperatura se redujo hasta 2°C, y se añadieron al reactor 45 kg de agua con hielo. Se observó precipitación, y el precipitado se separó por filtración. La torta se disolvió en 41 kg de cloroformo, y la fase acuosa se separó. La disolución se evaporó hasta sequedad, y se añadieron 18,8 kg de éter de petróleo al reactor que contenía el residuo. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 1 hora. La precipitación blanca resultante se separó por filtración y se aclaró con alrededor de 2 kg de éter de petróleo. Se obtuvo 1-(((3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-iloxi)carbonil)oxi)-2,5-pirrolidindiona como un sólido blanquecino, peso 3,69 kg (rendimiento 39,9%, pureza 68,7% mediante área de HPLC, fase móvil: CH₃CN/15 mmoles/l de Na₂HPO₄, pH 3,0 mediante H₃PO₄ (35/65); velocidad: 0,8 ml/min.; tiempo de retención: 7,730 min.).

4) Preparación del compuesto (4)



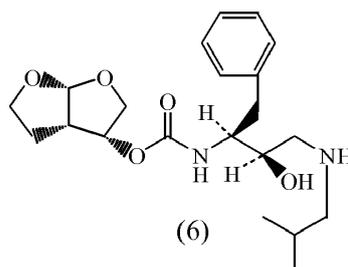
Se disolvieron 4,6 kg del compuesto (3') en 20 kg de etanol, y se añadieron 2,8 kg de ácido clorhídrico al 36%. La disolución se calentó entonces a 78°C durante 4 horas, y después se enfrió hasta 40°C. Se añadió tolueno (10 kg), y los disolventes se eliminaron a presión reducida (<40°C/0,085 MPa). El compuesto (4) se obtuvo como un sólido blanco (pureza 98,6% mediante área de HPLC, fase móvil: MeCN/15 mmoles/l de KH₂PO₄/0,1% P/V de TEA (80/20); tiempo de retención: 6,106 min.) y se retuvo en el reactor para la etapa siguiente del procedimiento.

5) Preparación del compuesto (5)



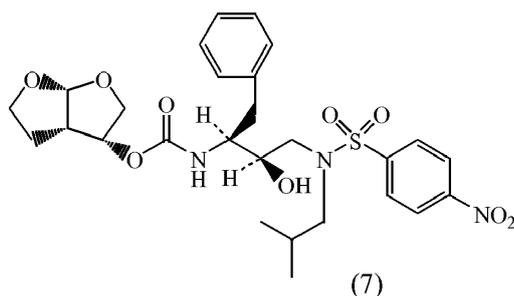
El compuesto (4) procedente de la etapa anterior, retenido en el reactor, se disolvió en 20,4 kg de dimetilformamida, se añadieron 3,9 kg de trietilamina para proporcionar un pH de 7~8, después se añadieron 3,3 kg de 1-(((3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-iloxi)carbonil)oxi)-2,5-pirrolidindiona a la mezcla, que entonces se agitó a 15°C~18°C durante alrededor de 5 horas. Se añadió lentamente agua, y se observó precipitación. El precipitado se separó por filtración, y la torta se disolvió en 71 kg de cloroformo. La fase acuosa se separó. El cloroformo se eliminó de la fase orgánica a presión reducida (<30°C/0,085 MPa). El compuesto (5) se obtuvo como un sólido vítreo blanco (pureza: 96,4% mediante área de HPLC, fase móvil: MeCN/15 mmoles/l de KH₂PO₄/0,1% P/V de TEA (60/40); tiempo de retención: 18,322 min.) y se retuvo en el reactor para la etapa siguiente del procedimiento.

6) Preparación del compuesto (6)



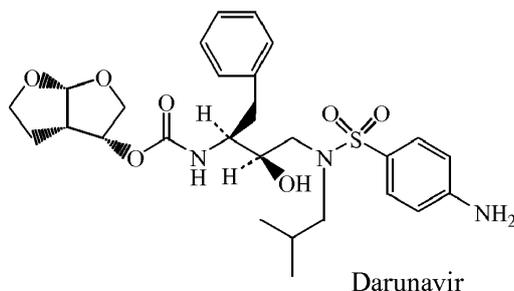
El compuesto (5) procedente de la etapa anterior, retenido en el reactor, se disolvió en 26 kg de metanol. Se lavó Pd al 10%/C, húmedo (68% de agua), 1,36 kg, con etanol, y se añadió a la disolución. La mezcla se agitó durante alrededor de 5,5 horas a alrededor de 21°C~46°C bajo 0,5 Mpa de hidrógeno. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a 40°C. Se añadieron 8 kg de etanol y 17 kg de éter de petróleo al residuo, se produjo cristalización, y el compuesto (6) se obtuvo como un producto cristalino blanquecino, peso 3,2 kg (rendimiento 73,34%, pureza 96,7% mediante área de HPLC, fase móvil: MeCN/15 mmoles/l de KH₂PO₄/0,1% de TEA (P/V= 60/40); tiempo de retención: 2,746 min.).

7) Preparación del compuesto (7)



Se disolvieron 3,2 kg del compuesto (6) obtenido en la etapa anterior en 52 kg de cloroformo, y se añadieron 3,0 kg de trietilamina a la disolución. Se añadió en porciones 1,9 kg de cloruro de p-nitrobenzenosulfonilo a la mezcla a 0-5°C, y después se agitó a 20°C durante 4 horas. La disolución orgánica se lavó dos veces con 46,8 kg de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y tres veces con 42 kg de disolución acuosa de cloruro de sodio al 5% y se secó sobre sulfato de magnesio, y después se decoloró con 0,07 kg de carbón activo. El filtrado se concentró a 65°C. El producto bruto se recristalizó en 10 kg de acetato de etilo y 17 kg de éter de petróleo. El compuesto (7) se obtuvo como un sólido blanquecino, peso 4,12 kg (rendimiento 84,6%, pureza 96,3% mediante área de HPLC, disolvente: MeCN/agua (50/50), fase móvil: MeCN/agua (45/55), UV: 215 nm; tiempo de retención: 16,424 min.).

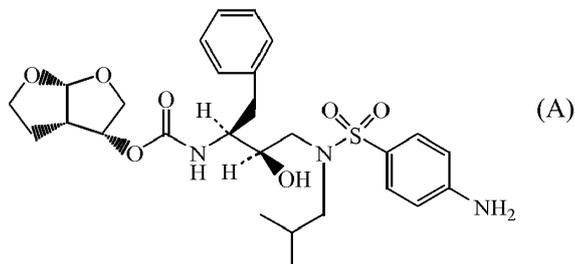
8) Preparación de darunavir



Se disolvieron 4,12 kg del compuesto (7) en 30 kg de acetato de etilo. 1,35 kg de Pd al 10%/C, húmedo (68% de agua), se lavaron con acetato de etilo y se añadieron a la disolución. La mezcla se agitó a 25,6°C~57°C durante alrededor de 0,6 h bajo 0,5 Mpa de hidrógeno. A la mezcla se añadieron 0,31 kg de carbón activo, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida (<25°C/0,085 MPa). El residuo se recristalizó con 15 kg de etanol. Se obtuvo darunavir (como el etanolato) como un sólido blanquecino, peso 2,9 kg (rendimiento 73,6%, pureza 99,2% mediante área de HPLC, disolvente: MeCN/agua (50/50), fase móvil MeCN/agua (45/55), UV: 215 nm; tiempo de retención: 9,072 min.). El producto final se analizó mediante espectroscopía de IR, y se determinó que tenía un espectro de IR que correspondía a un espectro de referencia de una muestra auténtica del producto.

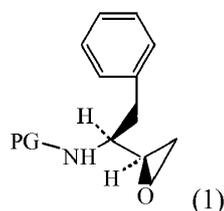
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de darunavir de fórmula (A), o un solvato, sal de adición o una forma polimórfica o pseudopolimórfica del mismo:

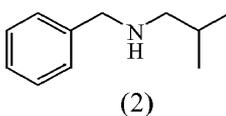


5 que comprende:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1):

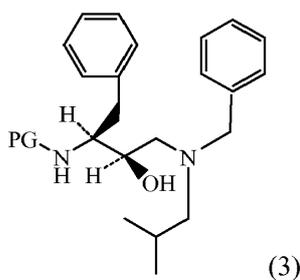


en la que PG representa un grupo protector de amino, con N-bencil-isobutilamina, a saber, un compuesto de fórmula (2):

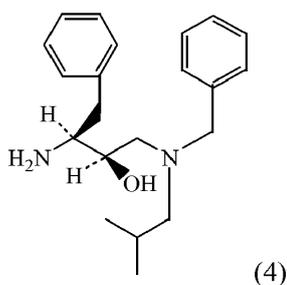


10

para obtener un compuesto de fórmula (3):

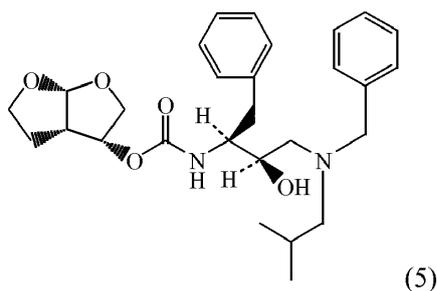


(ii) tratar el compuesto de fórmula (3) para eliminar el grupo protector PG, para obtener un compuesto de fórmula (4):

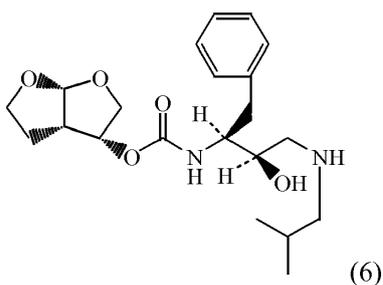


15

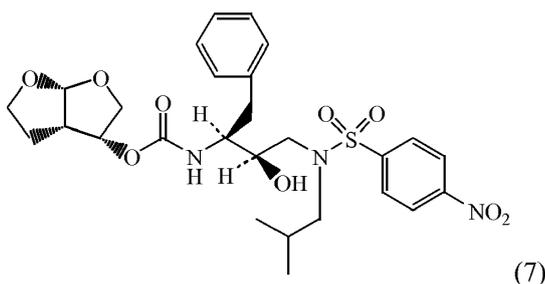
(iii) acoplar el compuesto de fórmula (4) con un derivado de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo, para obtener un compuesto de fórmula (5):



(iv) eliminar el grupo N-bencilo del compuesto de fórmula (5), para obtener un compuesto de fórmula (6):



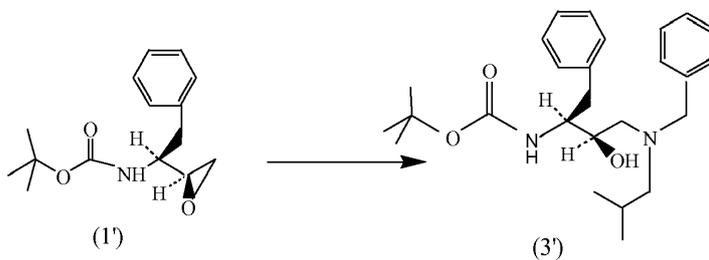
5 (v) introducir un grupo p-nitrofenilsulfonilo en el compuesto de fórmula (6) para obtener un compuesto de fórmula (7):



(vi) reducir el grupo nitro del compuesto de fórmula (7), para formar darunavir o un solvato, sal de adición o una forma polimórfica o pseudopolimórfica del mismo.

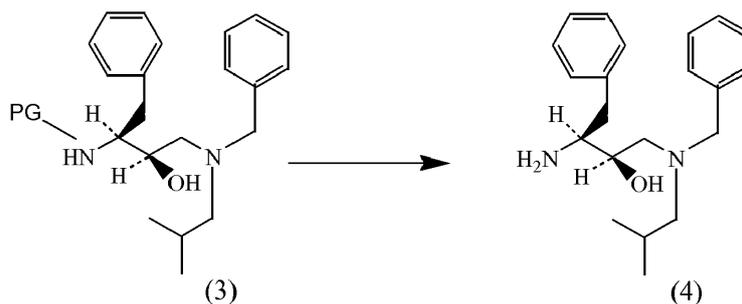
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que darunavir se obtiene en forma de su solvato de etanolato.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que un compuesto de fórmula (1') se hace reaccionar con N-bencil-isobutilamina de fórmula (2) para producir un compuesto de fórmula (3'):

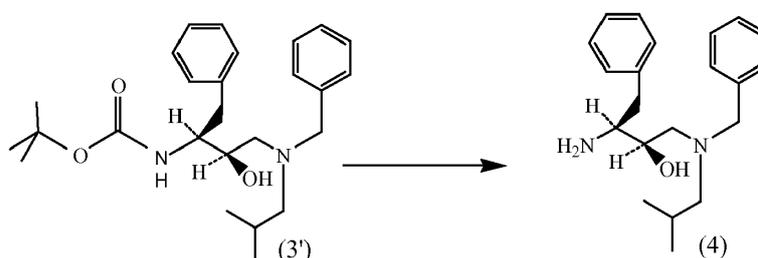


4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula (3') se desprotege subsiguientemente para obtener un compuesto de fórmula (4).

15 5. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (4), que comprende tratar un compuesto de fórmula (3) para eliminar el grupo protector PG para obtener un compuesto de fórmula (4):

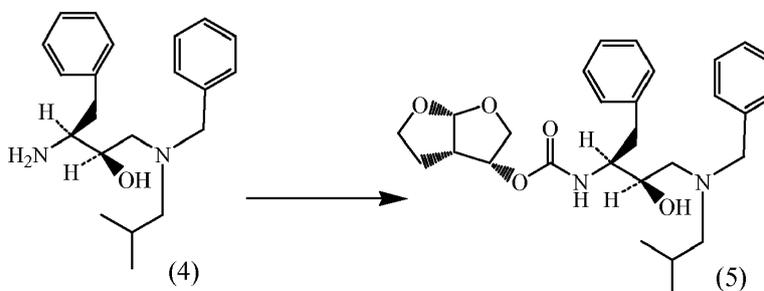


6. Un procedimiento según la reivindicación 5, que comprende tratar un compuesto de fórmula (3') para eliminar el grupo protector Boc para obtener un compuesto de fórmula (4):

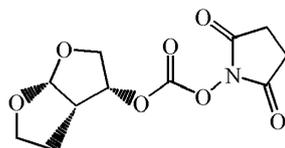


5 7. Un procedimiento según la reivindicación 5 o reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula (3) se trata mediante hidrólisis ácida para eliminar el grupo protector.

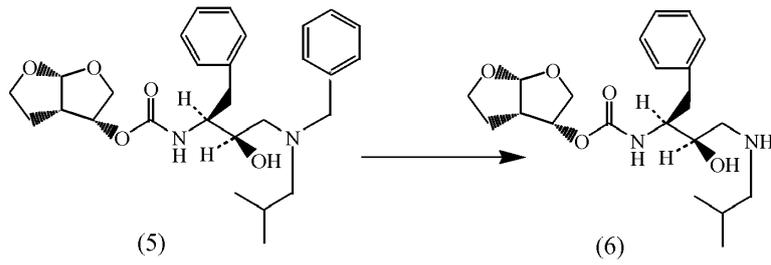
8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (5), que comprende acoplar el compuesto de fórmula (4) con un derivado de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo para obtener un compuesto de fórmula (5):



10 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que el derivado de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo es 1-(((3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-iloxi)carbonil)oxi)-2,5-pirrolidindiona de fórmula:

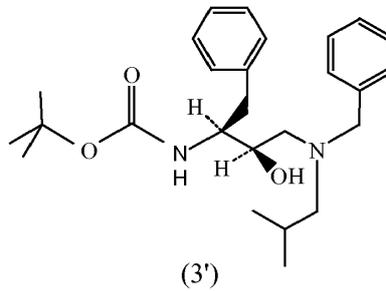


15 10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (6), que comprende eliminar el grupo N-bencilo de un compuesto de fórmula (5):



11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que la eliminación del grupo N-bencilo se efectúa mediante reducción catalítica del compuesto de fórmula (5).

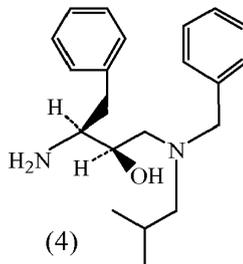
12. Un compuesto de fórmula (3'):



5

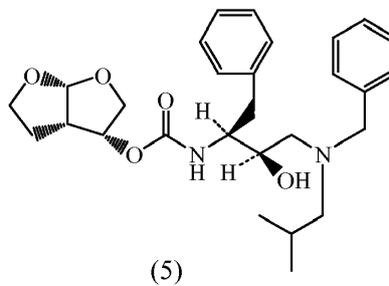
incluyendo otras formas estereoisómeras, y sales de adición y solvatos (incluyendo hidratos) del mismo.

13. Un compuesto de fórmula (4):



incluyendo otras formas estereoisómeras, y sales de adición y solvatos (incluyendo hidratos) del mismo.

10 14. Un compuesto de fórmula (5):



incluyendo otras formas estereoisómeras, y sales de adición y solvatos (incluyendo hidratos) del mismo.