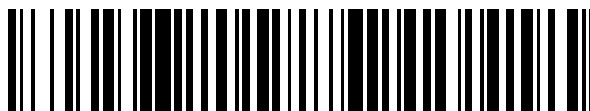


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 103**

51 Int. Cl.:

C07D 239/47 (2006.01)

C07D 239/46 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2010 E 10791750 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 2342186**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de etravirina**

30 Prioridad:

22.06.2009 IN MU14792009

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

20.01.2015

73 Titular/es:

**EMCURE PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
Emcure House T-184 M.I.D.C. Bhosari
Pune, Maharashtra 411026, IN**

72 Inventor/es:

**GURJAR, MUKUND KESHAV;
MAIKAP, GOLAKCHANDRA SUDARSHAN;
JOSHI, SHASHIKANT GANGARAM;
PARDESHI, DEVISING RAMESHSING;
KAMBLE, MANGESH GORAKHANATH y
MEHTA, SAMIT SATISH**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 527 103 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

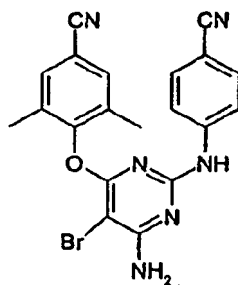
Procedimiento para la síntesis de etravirina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis del inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis del inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa de diarilpirimidinas, tal como etravirina.

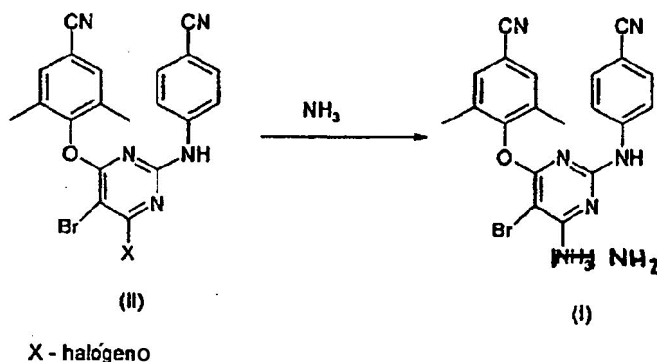
Antecedentes de la invención

10 Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNRT) son un componente clave del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) debido a su capacidad para establecer como su objetivo un bolsillo de unión alostérica en la enzima transcriptasa inversa que da lugar a un espectro amplio de actividad contra mutaciones de la RT del VIH. El TARGA ha sido el tratamiento de referencia para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a partir de 1996 y ha dado como resultado incrementos sustanciales en la supervivencia. Los compuestos de diarilpirimidina representan INNRT de segunda generación y son útiles para el tratamiento de
15 pacientes infectados por VIH con virus resistentes a INNRT. La etravirina (I), anteriormente TMC 125 y conocida químicamente como 4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo, es un INNRT aprobado en 2008 para su uso en combinación con otros agentes antirretrovíricos en pacientes adultos con tratamiento previo con infecciones de VIH multiresistentes. La etravirina se comercializa en todo el mundo como un comprimido oral y se divulgó por primera vez por De Corte *et al.* en el documento US 7 037 917.

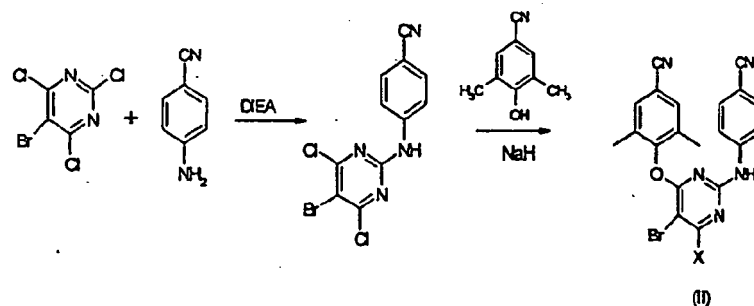


Etravirina (I)

20 De Corte *et al.* en el documento US 7 037 917 proporciona un procedimiento para la fabricación de compuestos de diarilpirimidina en los que un compuesto de fórmula (II) se calienta con amoníaco en presencia de un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano en un recipiente a presión a 150 °C durante 4 días.

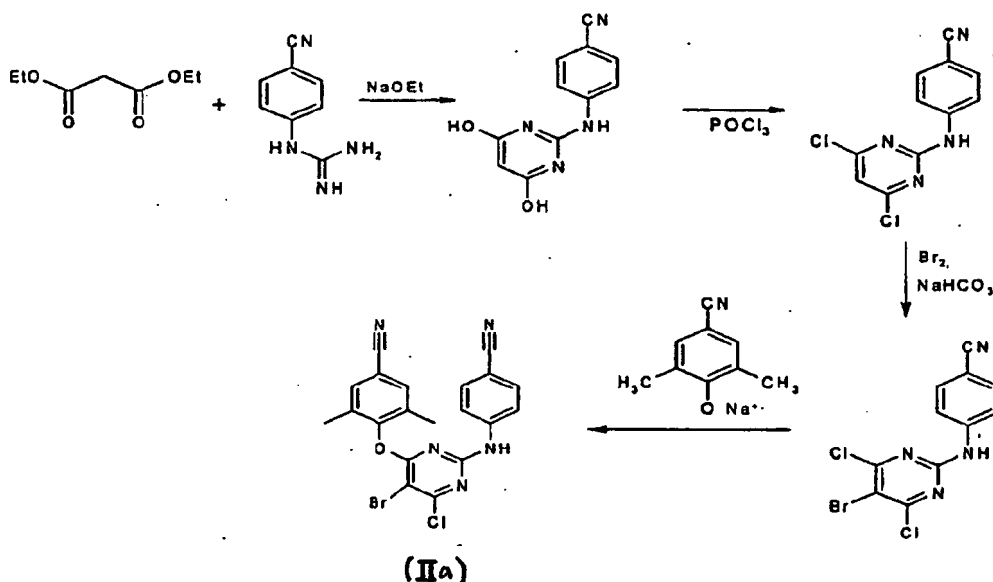


25 Davies *et al.* en *Drugs of the Future* 2005, 30(5): 462-468 divulga que el compuesto intermedio (II) se puede preparar en dos vías diferentes. La primera vía divulga que 5-bromo-2,4,6-tricloropirimidina se hace reaccionar con 4-aminobenzonitrilo por medio de diisopropiletilamina en dioxano sometido a reflujo dando una diarilamina que se hace reaccionar después con 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo para dar el intermedio de fórmula (II) (Esquema-1).



Esquema-1

5 El segundo procedimiento para la síntesis del compuesto de fórmula (II) divulga que 4-guanidinobenzonitrilo se cicla con malonato de dietilo por medio de etóxido de sodio para dar 4-(4,6-dihidroxipirimidina-2-il-amino)-benzonitrilo, que tras tratamiento con POCl_3 proporciona el derivado dicloro correspondiente. La brominación adicional con bromo y bicarbonato de sodio en metanol acuoso proporciona 4-(5-bromo-4,6-dicloropirimidin-2-ilamina)-benzonitrilo, que en condensación con la sal sódica de ciano-2,6-dimetilfenolato en presencia de N-metilpirrolidona y dioxano da el intermedio de fórmula (IIa) (Esquema-2H).

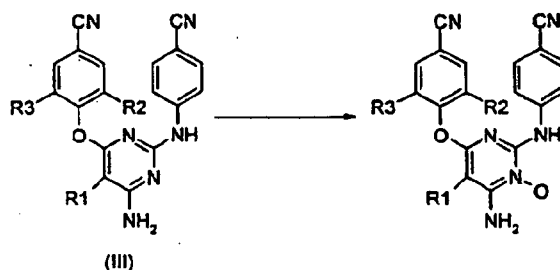


10

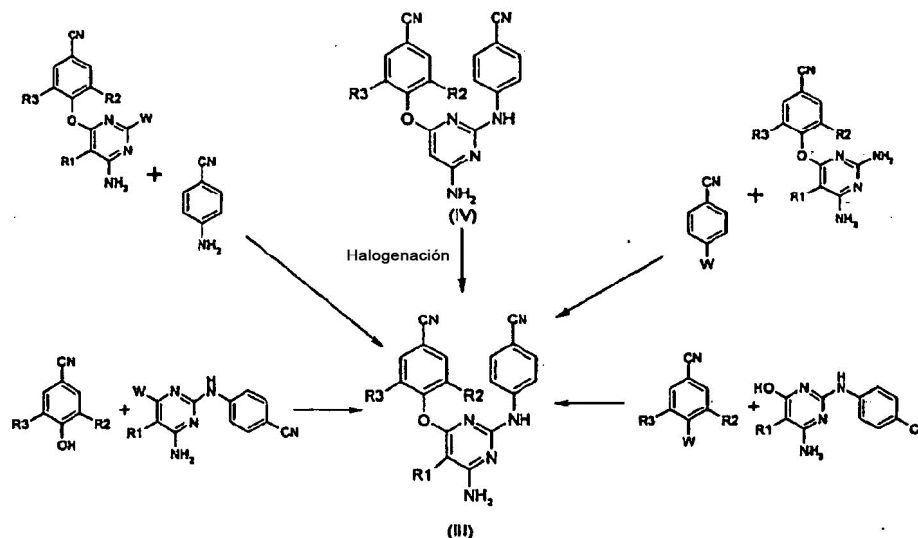
Esquema-2

15 Sin embargo, el procedimiento mencionado anteriormente para la síntesis de INNRT de diarilpirimidina sufre la desventaja de que la conversión del compuesto de fórmula II al compuesto final es muy lenta. La reacción del compuesto de fórmula (II) con amoníaco, incluso en dioxano sometido a reflujo requiere cuatro días para su finalización y el rendimiento obtenido no es muy satisfactorio.

20 Recientemente, De Kock *et al.*, en el documento US 2008/0194602 ha comunicado que los derivados de óxido de diarilpirimidina poseen propiedades de inhibición de la replicación del VIH. Los derivados de óxido de diarilpirimidina se preparan a partir de los derivados de diarilpirimidina correspondientes de fórmula III por N-oxidación del nitrógeno terciario del anillo de pirimidina, en el que R1 es flúor, cloro, bromo o yodo y R2 y R3 son cada uno independientemente un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.



Hay diversos procedimientos comunicados en el documento US 2008/0194602 para la síntesis de derivados de diarilpirimidina de fórmula III, como se resume en el Esquema-3.



Esquema-3

5

10

Uno de los procedimientos más preferidos comunicados en el documento US 2008/0194602 para la síntesis de derivados de diarilpirimidina de fórmula (III), es por halogenación de un compuesto de fórmula (IV). Adicionalmente; se comunica que el compuesto de fórmula (IV) se prepara a partir de 4-aminobenzonitrilo y cianamida. Esta reacción se lleva a cabo en agua en presencia de un ácido fuerte, para proporcionar 4-cianofenilguanidina, que se hace reaccionar después con un éster alquilmalónico, en presencia de una base fuerte y a temperatura incrementada. La 4,6-dihidroxipirimidina obtenida se trata después con un agente halogenante. El derivado de pirimidina se hace reaccionar después con un benzonitrilo 4-sustituido y después adicionalmente con amoníaco para proporcionar los intermediarios (IV).

15

Aunque, el procedimiento divulgado en el documento US 2008/0194602 se refiere a la síntesis de derivados de N-óxido y no particularmente a etravirina, el mismo procedimiento podría usarse para la síntesis de etravirina. Sin embargo, el citado procedimiento sufre la limitación de que utiliza cianamida, que es un compuesto altamente tóxico.

El documento J. Label. Compd. Radiopharm. 2006; 49; 683-686 enseña la preparación de etravirina a partir de su derivado desbromado (compuesto de fórmula IVa).

20

Por lo tanto, existe una necesidad de desarrollar un procedimiento alternativo, rentable y seguro de síntesis de INNRT de diarilpirimidina.

Objetivos de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento simple, rentable y eficiente para la síntesis de INNRT de diarilpirimidina.

25

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento simple, rentable y eficiente para la síntesis de etravirina.

Aún otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la síntesis de etravirina usando un compuesto de fórmula (V) es decir 4-[(2,6-dicloro)-4-pirimidiniloxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo.

Un objetivo aún adicional de la presente invención es proporcionar un procedimiento simple para la síntesis del compuesto de fórmula (VI), 4-[[6-cloro-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzoniitrilo a partir de un compuesto de fórmula (V) es decir 4-[(2,6-dicloro)-4-pirimidiniloxi]-3,5-dimetilbenzoniitrilo.

Sumario de la invención

5 El alcance de la presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

En su esfuerzo por preparar un procedimiento simple, rentable, para la síntesis de etravirina, los autores de la presente invención han encontrado que los INNRT de diarilpirimidina se podrían preparar usando material de partida barato tal como 2,4,6-tricloropirimidina y derivado de hidroxibenzoniitrilo. El derivado de pirimidina obtenido se trata después con derivados de aminobenzoniitrilo adecuados para obtener compuestos de diarilpirimidina intermedios, que podrían convertirse fácilmente en INNRT de diarilpirimidina que tienen una actividad anti-VIH.

Los autores de la presente invención han desarrollado un procedimiento simple y comercialmente viable para la síntesis de etravirina. Un procedimiento típico para la síntesis de etravirina comprende las etapas de:

1. condensar 2,4,6-tricloropirimidina con 3,5-dimetil-4-hidroxibenzoniitrilo para obtener compuesto de fórmula (V);
2. convertir el compuesto de fórmula (V) en un compuesto de fórmula (VI) por condensación con 4-aminobenzoniitrilo;
- 15 3. amonólisis del compuesto de fórmula (VI) para obtener un compuesto de fórmula (IVa); y
4. halogenación del compuesto de fórmula (IVa) para obtener etravirina.

La presente invención también proporciona un procedimiento novedoso, simple y eficiente para la conversión del compuesto de fórmula (V) en un compuesto de fórmula (VI). Típicamente, el citado procedimiento comprende la condensación de un compuesto de fórmula (V) con 4-aminobenzoniitrilo en un disolvente adecuado para obtener un compuesto de fórmula (VI).

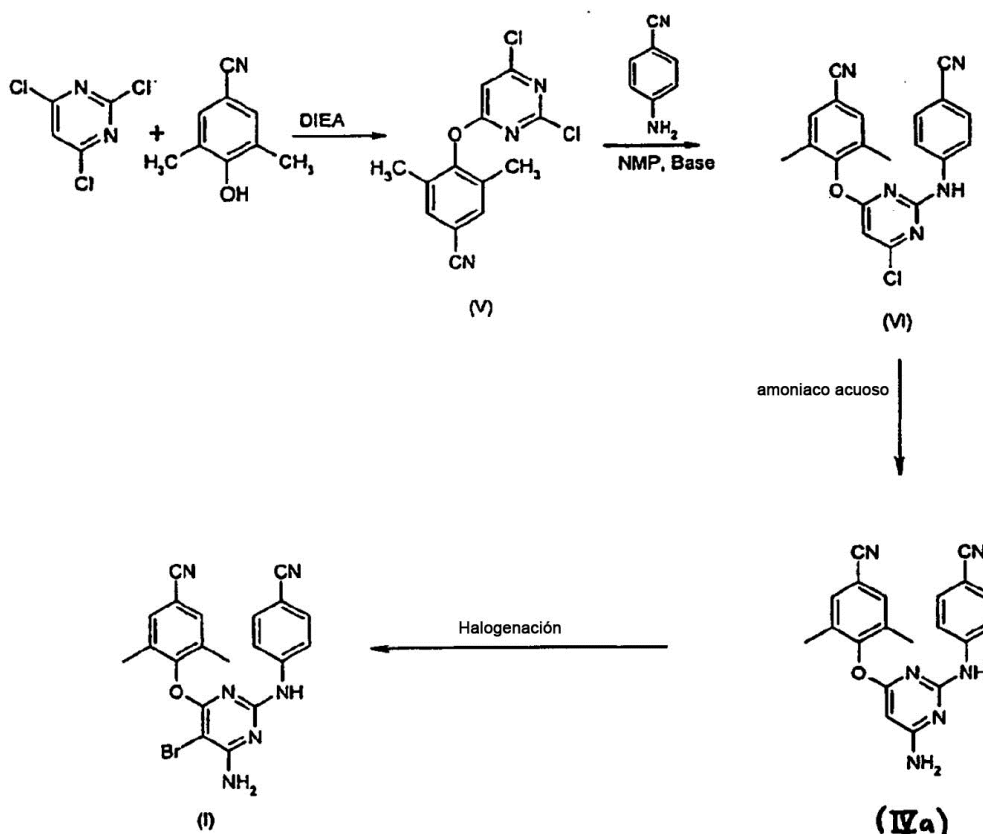
Así, la presente invención proporciona un procedimiento simple, económico, eficiente, adecuado para la producción a gran escala, procedimiento para la síntesis de INNRT de diarilpirimidina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento comercialmente viable para la síntesis de etravirina.

25 En un aspecto aún adicional, la presente invención proporciona un procedimiento simple para la conversión del compuesto de fórmula (V) en un compuesto de fórmula (VI).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento simple, económico y comercialmente viable para la preparación de INNRT de diarilpirimidina. En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la síntesis de etravirina. Típicamente, la presente invención proporciona un procedimiento para la síntesis de etravirina usando un compuesto de fórmula (V) es decir 4-[(2,6-dicloro)-4-pirimidiniloxi]-3,5-dimetilbenzoniitrilo y 4-aminobenzoniitrilo como se muestra en el Esquema-4.



Esquema-4

5 En el procedimiento anterior, 2,4,6-tricloropirimidina se hace reaccionar con 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo, para obtener un compuesto de fórmula (V), en un disolvente inerte tal como etanol, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, dimetilsulfóxido, tetralina, sulfolano, acetonitrilo y similares. La reacción se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de reflujo y opcionalmente, en presencia de base. Preferentemente, 1,4-dioxano se usa como disolvente y N,N-diisopropilamina como base.

10 El compuesto obtenido de fórmula (V) se condensa después con 4-aminobenzonitrilo para dar un compuesto de fórmula (VI). La condensación del compuesto de fórmula (V) con 4-aminobenzonitrilo es la etapa más crítica de la presente invención. Los autores de la presente invención han encontrado que las condiciones ácidas no son típicamente favorables para la presente reacción. Cuando la citada reacción de concentración se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido tal como HCl 1N y un disolvente inerte tal como dimetilformamida o N-metilpirrolidona, la reacción no avanza con facilidad como se desea proporcionando los productos deseados. Incluso en presencia de bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, no se logra la reacción. La presencia de bases orgánicas tales como dietilamina, piridina, dibutilurea tampoco logra iniciar la reacción de condensación.

20 Sin embargo, los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que la reacción de condensación del compuesto de fórmula (V) con 4-aminobenzonitrilo para dar un compuesto de fórmula (VI) podría llevarse a cabo en presencia de alcóxidos tales como butóxido terciario de potasio, butóxido terciario de sodio. La citada reacción podría llevarse a cabo en presencia de disolvente inerte usando alcóxido como base. Preferentemente, se usa N-metilpirrolidona como disolvente y se usa butóxido terciario de potasio como base. El butóxido terciario de potasio se puede usar en una cantidad de hasta cuatro equivalentes molares para la citada reacción. Preferentemente, se usan dos equivalentes molares para llevar a cabo la citada reacción de condensación.

25 La reacción del compuesto así obtenido de fórmula (VI) con amoníaco acuoso en dioxano sometido a reflujo da el compuesto de fórmula (IVa). Sorprendentemente se observó que debido a la ausencia de bromo en el anillo de pirimidina en la posición 5, la citada reacción llega hasta su finalización en de 10 a 12 horas en lugar de en 96 horas como se menciona en el procedimiento de la técnica anterior. Preferentemente, se usa una solución de amoníaco acuoso al 25 % para la reacción. Si bien la reacción se lleva a cabo usando dioxano como disolvente y una temperatura de 120-130 °C, sin embargo, se podrían usar para la reacción otros disolventes inertes mencionados anteriormente en el presente documento.

Adicionalmente, los autores de la presente invención han encontrado que el compuesto de fórmula (VI) se puede purificar lavando con acetato de etilo. La mayoría de las impurezas indeseadas, los isómeros se retiran por el lavado de solución de acetato de etilo. Típicamente, el tratamiento de lavado con acetato de etilo se realiza a 60-70 °C seguido de filtración a temperatura ambiente para obtener el producto deseado en forma pura.

- 5 El compuesto obtenido (IVa) puede convertirse fácilmente después en el producto deseado etravirina halogenando el mismo con halógeno libre, por ejemplo bromo libre, o usando compuestos donantes de halógeno. Esta reacción de halogenación preferentemente se lleva a cabo en un disolvente inerte adecuado. Los disolventes preferidos son dicloruro de metileno o éter.

10 Así, la presente invención proporciona un procedimiento eficiente, simple y rentable para la síntesis de etravirina. El procedimiento comprende típicamente las etapas de:

1. condensar 2,4,6-tricloropirimidina con 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo, en presencia de una base y un disolvente inerte, para obtener el compuesto de fórmula (V);
2. convertir el compuesto de fórmula (V) en un compuesto de fórmula (VI) por condensación con 4-aminobenzonitrilo usando alcóxido como base;
- 15 3. opcionalmente, purificar el compuesto de fórmula (VI);
4. amonólisis del compuesto de fórmula (VI) para obtener un compuesto de fórmula (IVa); y
5. halogenación del compuesto de fórmula (IVa) en un disolvente inerte para obtener etravirina.

Así, la presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de etravirina usando un compuesto de fórmula (V) y 4-aminobenzonitrilo.

20 La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento sencillo para la condensación del compuesto de fórmula (V) con 4-aminobenzonitrilo.

25 Los principios, realizaciones preferidas y modos de operación de la presente invención se han descrito en la memoria descriptiva precedente. La invención que se desea proteger en el presente documento, sin embargo, no debe interpretarse como limitada a las formas particulares divulgadas, dado que estas son para interpretarse como ilustrativas más que como restrictivas. Se pueden realizar variaciones y cambios por aquellos expertos en la técnica, sin apartarse del espíritu de la invención.

La invención se explica adicionalmente con la ayuda de los siguientes ejemplos ilustrativos, sin embargo, de ningún modo estos ejemplos deben interpretarse como que limitan el alcance de la invención.

Ejemplos:

30 Ejemplo 1

Síntesis de 4-[(2,6-dicloro)-4-pirimidiniloxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo (Compuesto-V):

Se disolvió 2,4,6-tricloropirimidina (100 g, 0,545 m) en 1,4-dioxano (300 ml) y se añadió en agitación 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo (80,1 g, 0,545 m). La adición de N,N-diisopropiletilamina (141,00 g, 1,09 m) se llevó a esta solución durante un periodo de 30 minutos. La masa de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 2,0 horas.

35 La masa de reacción se enfrió lentamente hasta 15 °C y el producto obtenido se filtró a 12-15 °C seguido del lavado de la torta con 50 ml de 1,4-dioxano. Finalmente, se lavó la torta con agua (200 ml) para obtener el producto deseado. Punto de fusión: 208-210 °C.

Rendimiento: 128 g, % de rendimiento = 80 %;

Ejemplo 2

40 Síntesis de 4-[[6-cloro-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo (Compuesto-VI)

Se disolvió compuesto-V (100 g, 0,34 m) en N-metilpirrolidona (500 ml) y se añadió en agitación 4-aminobenzonitrilo (40,12 g, 0,34 m). La masa de reacción se enfrió a 0 °C. Para esta solución, se llevó a cabo la adición de t-butóxido de potasio (76,3 g, 0,68 m) en lotes durante un periodo de tiempo de 1,0 hora a de 0 a 10 °C. La masa de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente gradualmente durante de 1 a 2 horas. Después, lentamente se añadió la masa de reacción en agua congelada (2,0 l) manteniendo la temperatura de la masa de reacción por debajo de 20 °C. La masa de reacción se filtró y la torta se lavó con 200 ml de agua. La torta húmeda se disolvió de nuevo en 1,0 l de agua por debajo de 20 °C y se filtró. El producto obtenido se purificó usando acetato de etilo (2 x 300 ml) a 60-70 °C seguido de filtración a 10-15 °C.

45

Rendimiento: 50 g.

Ejemplo 3**Síntesis de 4-[[6-amino-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo (Compuesto-VIa)**

5 Se añadió amoníaco acuoso (25 %) (600 ml) a una solución de Compuesto-VI (100 g, 0,266 m) en 1,4-dioxano (1000 ml) y la masa de reacción se calentó en autoclave a presión a 120 °C y se mantuvo a 120-125 °C durante 10-12 horas. La masa de reacción se dejó enfriar a 50 °C y de nuevo se calentó a 70-80 °C, a lo que se le añadió lentamente agua (200 ml). La masa de reacción se enfrió gradualmente a 10 °C y se filtró para obtener una torta húmeda, que se secó para obtener el producto deseado.

Rendimiento: 75 g, % de rendimiento = 80 %.

Ejemplo 4**10 Síntesis de etravirina**

15 Se llevó el compuesto IVa (100 g, 0,28 m) en dicloruro de metileno (800 ml) y se enfrió a una temperatura de 0 a 5 °C. Se añadió lentamente bromo líquido (47,2 g, 0,294 m) a de 0 a 5 °C disolviendo en 200 ml de dicloruro de metileno. La masa de reacción se agitó a de 0 a 5 °C durante de 2 a 4 horas. Se añadió agua congelada (800 ml) en la masa de reacción y se ajustó el pH a de 9 a 10 por adición lenta de solución de hidróxido de sodio a de 0 a 5 °C. Se añadió solución de metabisulfito de sodio a de 0 a 5 °C y la masa de reacción se agitó a 0-10 °C durante 1 hora manteniendo el pH de la masa de reacción a de 8 a 9. La masa de reacción se filtró y se lavó la torta con 200 ml de agua. Secar el producto húmedo a 50-60 °C y recristalizar a partir de acetona.

Rendimiento: 100 g,

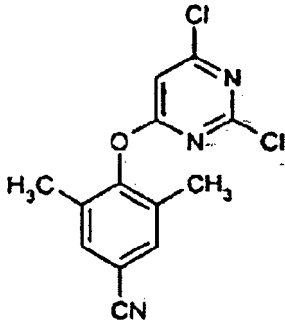
punto de fusión: de 252 hasta 254 °C.

20

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la síntesis de etravirina, que comprende las etapas de:

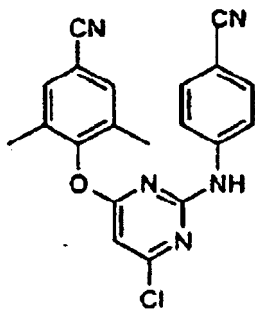
a. condensar 2,4,6-tricloropirimidina con 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo para obtener el compuesto de fórmula (V);



5

(V)

b. convertir el compuesto de fórmula (V) en un compuesto de fórmula (VI) por condensación con 4-aminobenzonitrilo;

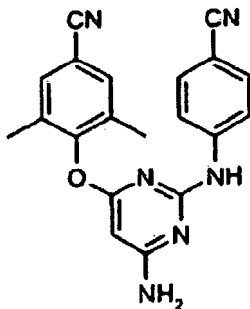


10

(VI)

c. opcionalmente purificar el compuesto de fórmula (VI);

d. amonólisis del compuesto de fórmula (VI) para obtener un compuesto de fórmula (IVa);



(IVa)

15 y

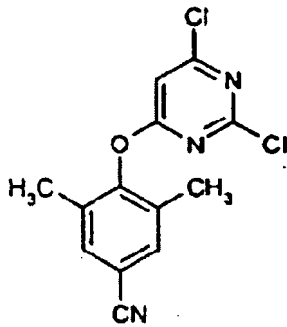
e. halogenación de un compuesto de fórmula (IVa) para obtener etravirina.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un disolvente inerte y una base.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente inerte es 1,4-dioxano y N,N-diisopropiletilamina se usa como base.

20

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (b) se lleva a cabo usando alcóxido como base.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la base es butóxido terciario de potasio.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (b) se lleva a cabo usando un disolvente inerte seleccionado de etanol, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, tetralina, sulfolano y acetonitrilo.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el disolvente inerte es 1-metil-2-pirrolidona.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (c) se lleva a cabo usando lavado de acetato de etilo.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (d) se lleva a cabo usando solución de amoníaco acuoso en 1,4-dioxano a una temperatura de 120-130 °C.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (e) se lleva a cabo usando halógeno libre.
11. Un compuesto que está representado por la fórmula V:



15 (V)

12. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, como intermedio en un procedimiento para la síntesis de etravirina.