

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 908**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07F 9/09 (2006.01)

C07F 9/572 (2006.01)

C07F 9/6524 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2012 E 12704960 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2670751**

54 Título: **Métodos de preparación de un compuesto profármaco inhibidor de la fijación del VIH e intermedios**

30 Prioridad:

31.01.2011 US 201161437821 P

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

07.07.2015

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**TRIPP, JONATHAN CLIVE;
FANFAIR, DAYNE DUSTAN;
SCHULTZ, MITCHELL J.;
MURUGESAN, SARAVANABABU;
FOX, RICHARD J.;
CHEN, CHUNG-PIN H.;
IVY, SABRINA E.;
PAYACK, JOSEPH FRANCIS y
DOUBLEDAY, WENDEL W.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 539 908 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

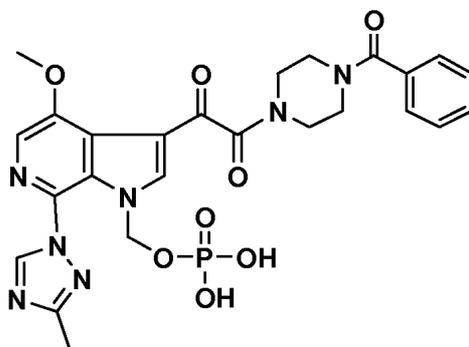
Métodos de preparación de un compuesto profármaco inhibidor de la fijación del VIH e intermedios

5 **Campo de la invención**

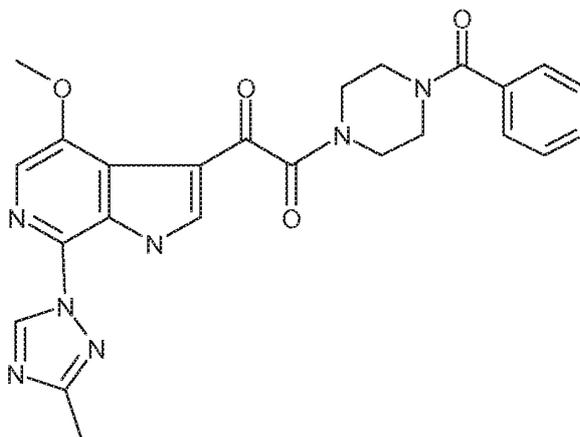
La invención se refiere a métodos de fabricación de compuestos profármacos útiles contra el VIH y, en particular, a métodos de fabricación del profármaco 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-1,2-dioxoetil]-piperazina, así como ciertos intermedios del mismo, usando estrategias de
10 alquilación, amidación, cloración e instalación de fosfato nuevas. La invención también se refiere a los compuestos obtenidos por los procesos expuestos en el presente documento.

Antecedentes de la invención

15 El compuesto profármaco inhibidor de la fijación del VIH identificado como 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-1,2-dioxoetil]-piperazina, y que tiene la fórmula estructural:



20 se ha expuesto y descrito en la Patente de EE.UU. Nº 7.745.625, que se incorpora en el presente documento en su totalidad. Este compuesto es el fármaco de fosfato del compuesto básico que tiene la fórmula estructural:



25 que se expone y se describe en la Patente de EE.UU. Nº 7.354.924, también incorporada en el presente documento en su totalidad. Tanto este compuesto como el profármaco identificado anteriormente han demostrado hasta ahora una excelente capacidad contra el VIH.

30 Durante los procedimientos de cambio de escala para la producción del compuesto profármaco fosfato, se utilizaron dos compuestos en el proceso de alquilación entre el ácido fosfónico, el P-(clorometil)-, el éster de bis(1,1-dimetiletilo) y la 1-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-(4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)etan-1,2-diona. Sin embargo, estos compuestos han demostrado ser difíciles de procesar, o inestables y difíciles de adquirir en escala. Además, los rendimientos de la reacción de alquilación que usa estos compuestos habían
35 disminuido conforme la reacción se cambió de escala.

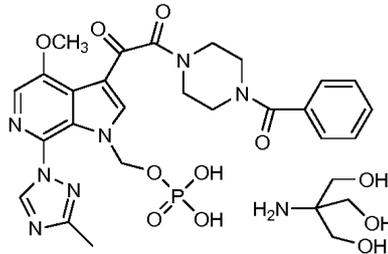
Lo que se necesita ahora en la técnica son nuevos procesos para preparar el compuesto profármaco de VIH 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-1,2-dioxoetil]-piperazina, así como compuestos intermedios. Estos nuevos procesos deberían utilizar distintos procedimientos de

alquilación, amidación, cloración e instalación de fosfato. También se necesitan nuevos compuestos e intermedios que se generan como un resultado de los nuevos procesos.

Sumario de la invención

5

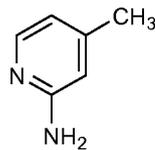
En una primera realización, la invención proporciona un método para preparar el compuesto de Fórmula I:



(I)

10 con el nombre químico fosfato de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol-(3-(2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoacetil)-4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il)metilo que comprende:

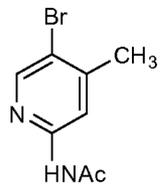
(a) bromar el compuesto



(1)

15

para producir el compuesto



(2)

20

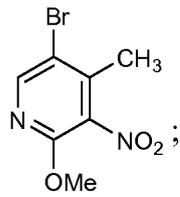
y
(b) nitrar el compuesto 2 para producir el compuesto



(3)

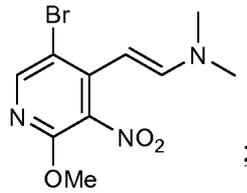
25

y
(c) convertir el grupo amina del compuesto 3 en un grupo metoxi para producir el compuesto



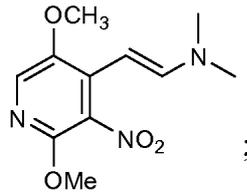
(4)

5 y
(d) después convertir el compuesto 4 en el compuesto



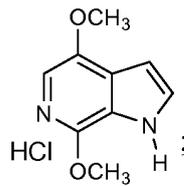
(5)

10 y
(e) convertir el compuesto 5 en el compuesto



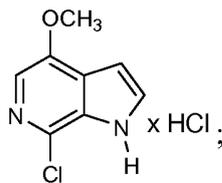
(6)

15 y
(f) formar una estructura bicíclica a partir del compuesto 6 para producir



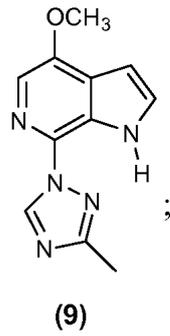
(7)

20 y
(g) después clorar el compuesto 7 para producir

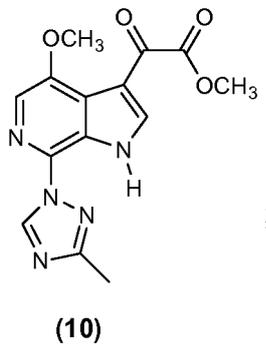


(8)

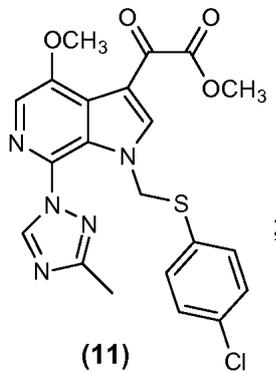
25 y
(h) a continuación añadir un resto triazolil al compuesto 8 para producir



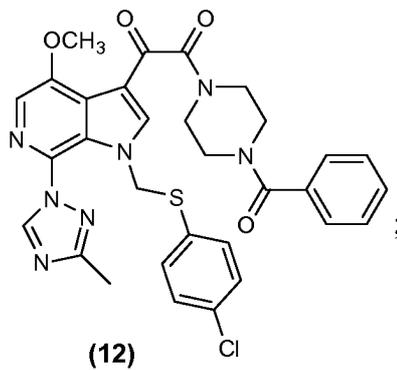
5 y
(i) convertir el compuesto 9 en la estructura



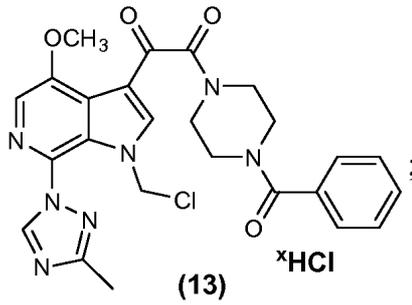
10 y
(j) modificar el compuesto 10 para producir el compuesto



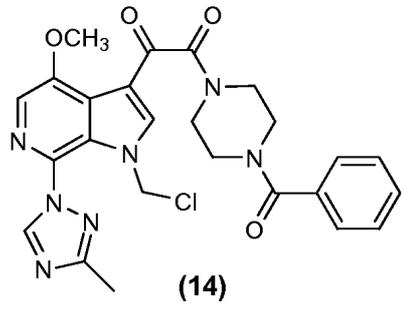
15 y
(k) hacer reaccionar el compuesto 11 para producir el compuesto



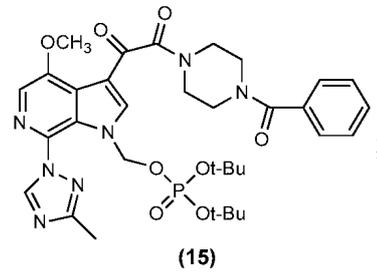
y
(l) después convertir el compuesto 12 en el compuesto



5 y
(m) después hacer reaccionar el compuesto 13 para producir el compuesto

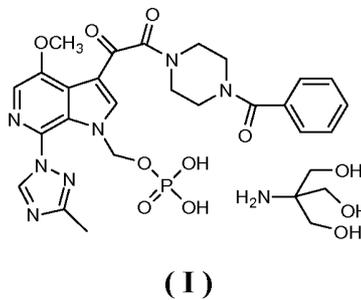


10 y
(n) después hacer reaccionar el compuesto 14 para producir el compuesto



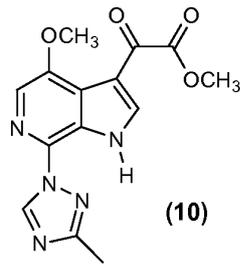
15 y
(o) después convertir el compuesto 15 en el compuesto de Fórmula I.

En una realización adicional de la invención, se proporciona un método para preparar el compuesto de Fórmula I:

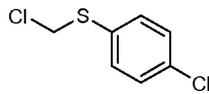


20 que comprende:

(i) hacer reaccionar el compuesto

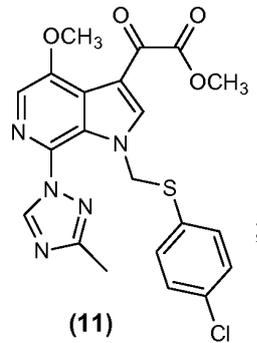


con



5

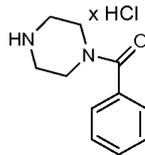
en presencia de TMG, NMP y NaI o K_2CO_3 , MeCN y TBAI para producir el compuesto



10

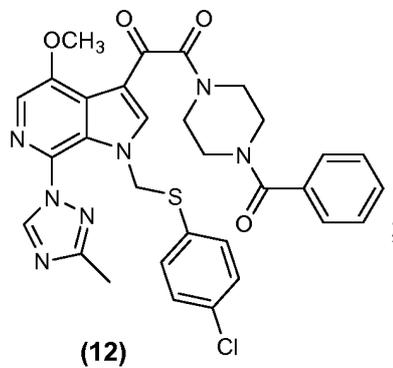
y

(ii) hacer reaccionar el compuesto 11 con



15

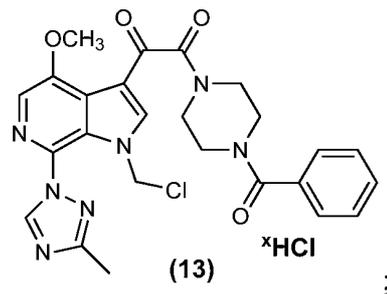
para producir el compuesto



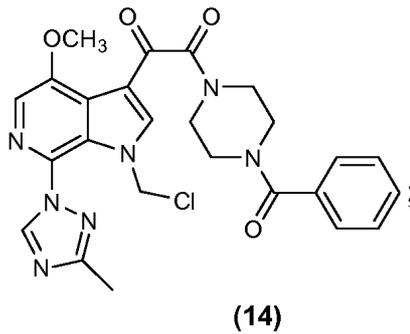
20

y

(iii) después convertir el compuesto 12 en el compuesto



(iv) y después hacer reaccionar el compuesto 13 para producir

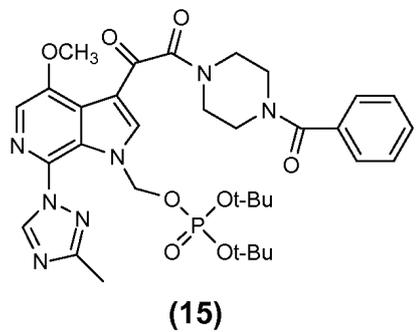


5

y

(v) después hacer reaccionar el compuesto 14 para producir el compuesto

10

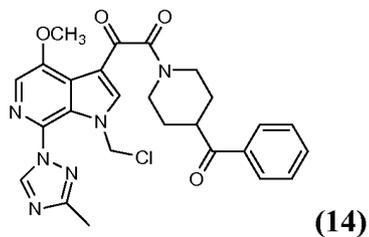


y

después convertir el compuesto 15 en el compuesto de Fórmula I.

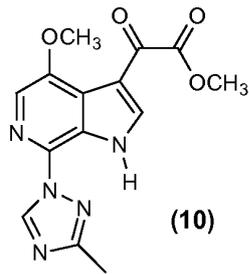
15

También se proporciona en el presente documento un método para preparar el compuesto de fórmula (14):

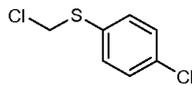


20 que comprende:

(i) hacer reaccionar el compuesto

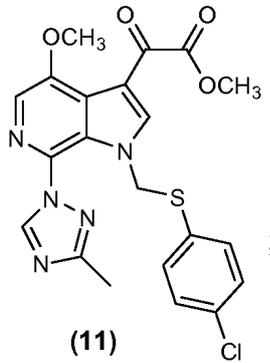


con



5

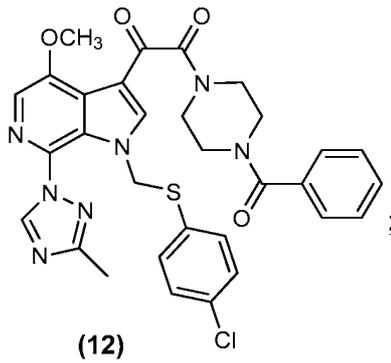
para producir el compuesto



10

y

(ii) hacer reaccionar el compuesto 11 para producir el compuesto

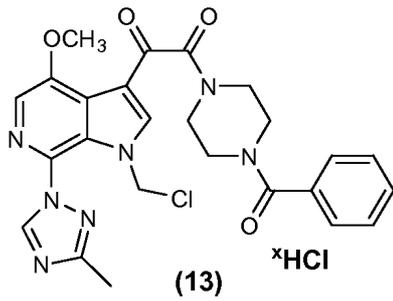


15

y

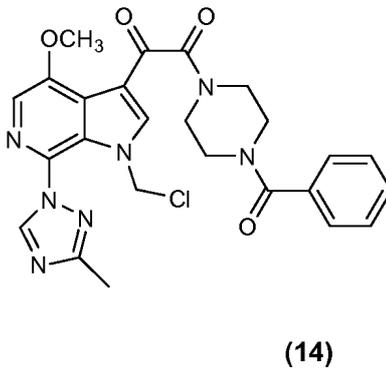
(iii) después convertir el compuesto 12 en el compuesto

20



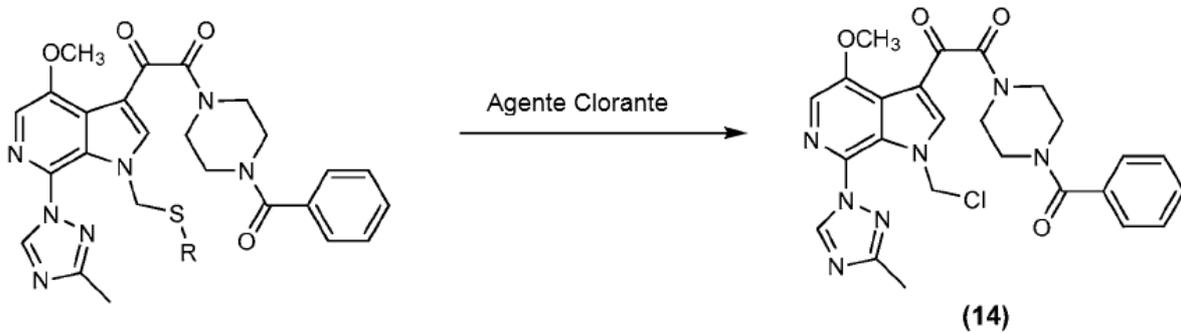
(iv)
y después convertir el compuesto (13) en el compuesto

5



La invención también está dirigida a la transformación química más general de convertir un tioéter en el correspondiente cloruro usando un agente clorante.

10

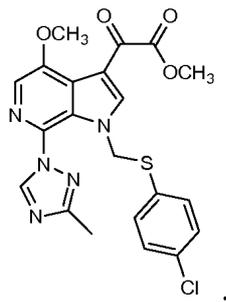


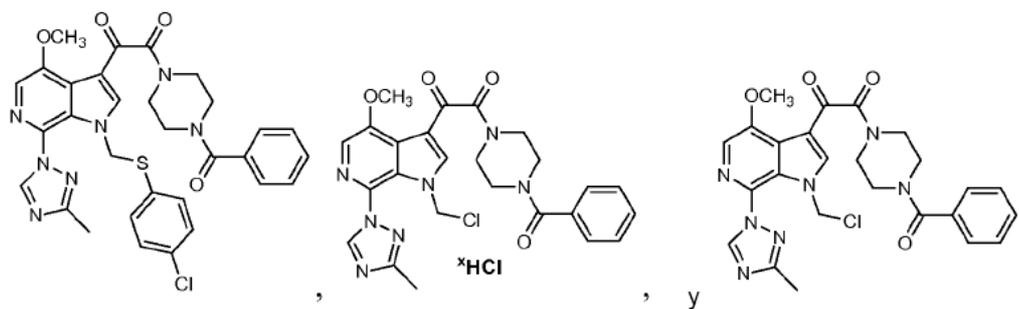
en el que R puede ser, pero no está limitado a alquilo, cicloalquilo, fenilo, anillos de fenilo sustituidos y polisustituidos, anillos heteroarómicos, anillos heteroarómicos sustituidos y polisustituidos. El agente clorante empleado en esta transformación puede ser, pero no está limitado a, gas cloro, cloruro de sulfurilo, hexacloroetano, diclorotrifenílfosforano, N,N-dicloro-4-metilbencensulfonamida, ácido tricloroisocianúrico, N-clorosuccinimida, 2-cloroisoindolin-1,3-diona o N-clorosacarina.

15

La invención también está dirigida a los compuestos nuevos

20

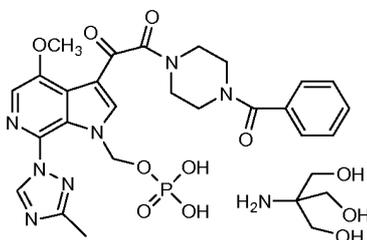




La invención está dirigida a estos y otros fines importantes, descritos a continuación en el presente documento.

5 **Descripción detallada de las realizaciones**

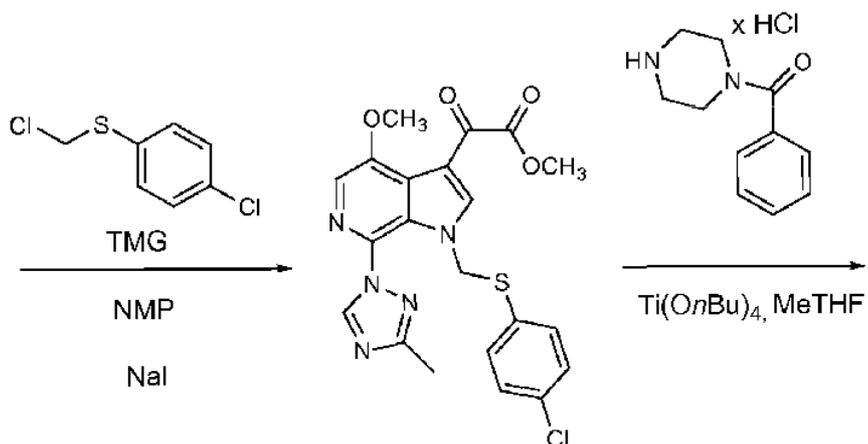
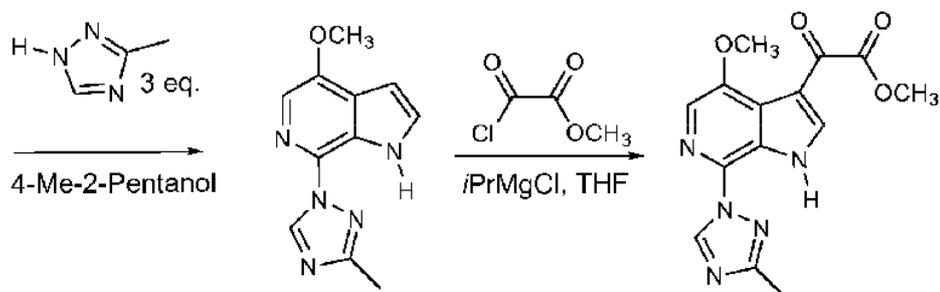
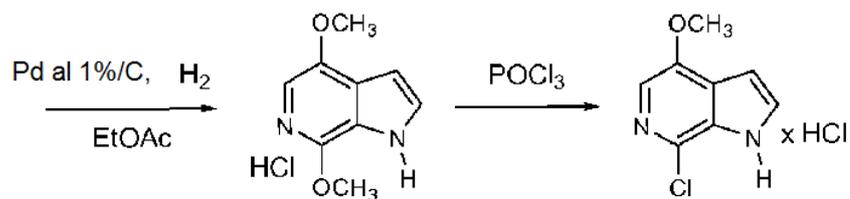
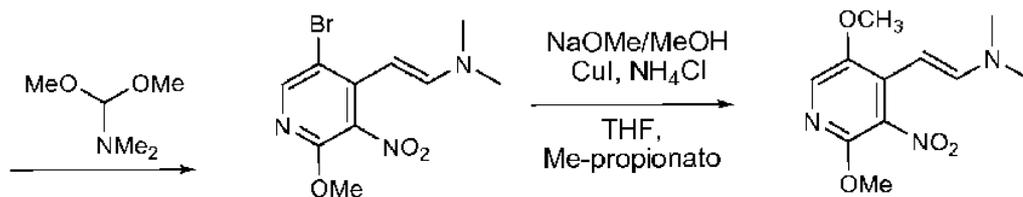
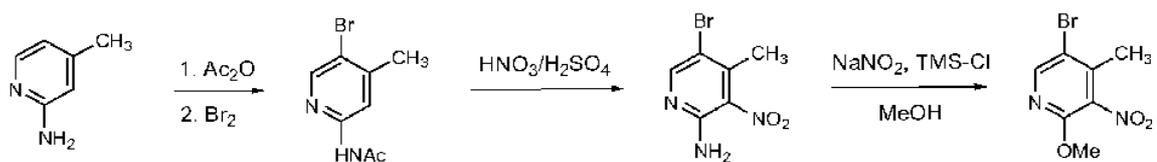
La invención proporciona métodos para la producción del compuesto de Fórmula I:

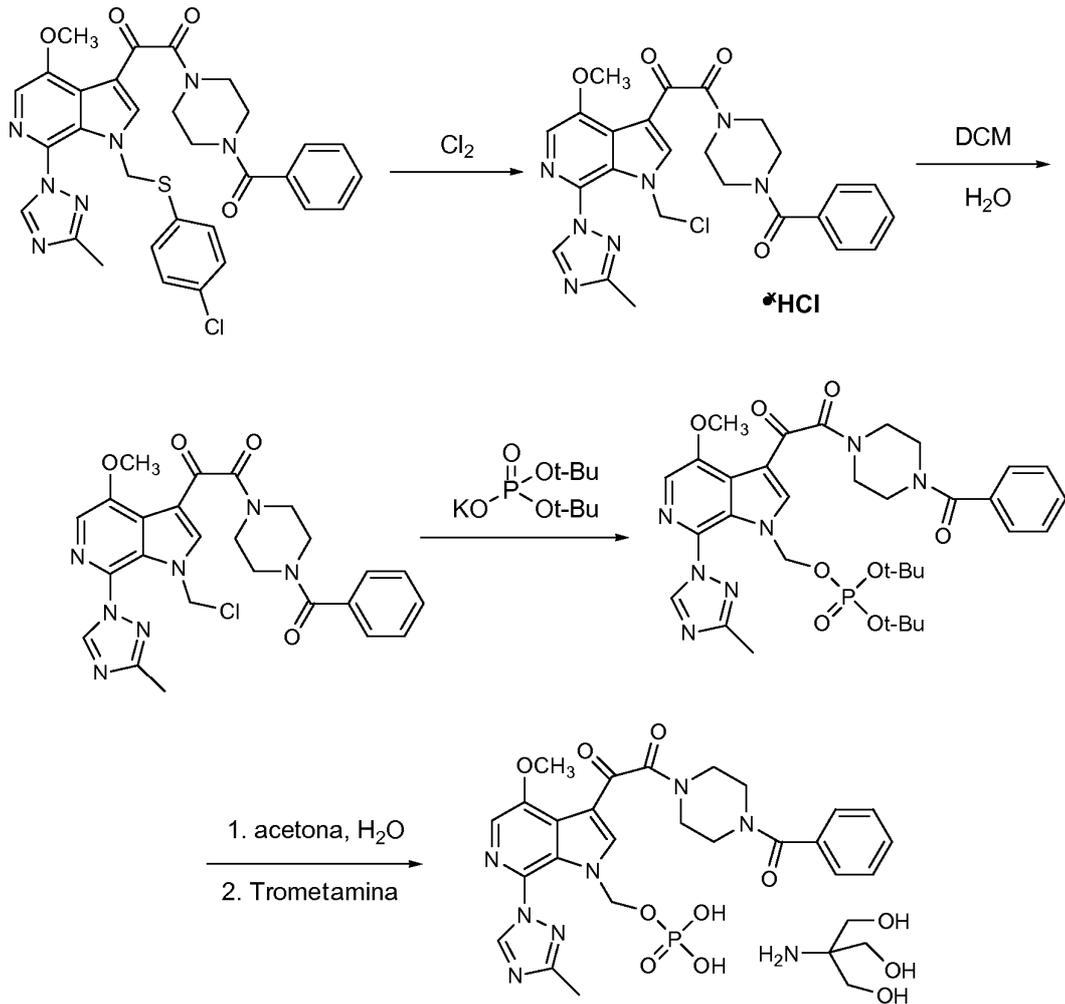


(I)

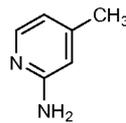
10

así como ciertos intermedios. El esquema de reacción global puede resumirse y explicarse como sigue:

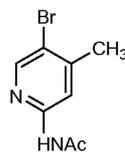




Por lo tanto, en una primera realización el compuesto



5 se utiliza como material de partida. Este compuesto se hace reaccionar con anhídrido acético (Ac_2O) y después se broma para producir

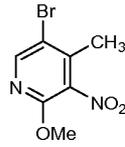


10 Después, este compuesto se hace reaccionar con ácido nítrico y con ácido sulfúrico para producir

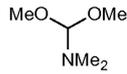


15 Posteriormente, este compuesto se hace reaccionar después con nitrato sódico (NaNO_2) y cloruro de trimetilsililo (TMS-Cl) en metanol (MeOH) para producir

ES 2 539 908 T3

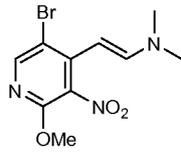


Después este compuesto se hace reaccionar con



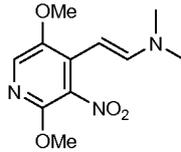
5

para producir



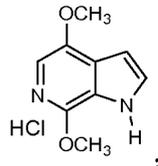
10

que se hace reaccionar después con una mezcla de NaOMe/MeOH, CuI y NH₄Cl en tetrahidrofurano (THF) y propionato de metilo para producir



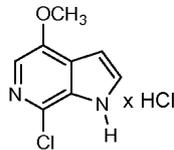
15

Este compuesto se hace reaccionar después con Pd/C al 1 % en una atmósfera de gas hidrógeno (H₂) en acetato de etilo (EtOAc) para producir



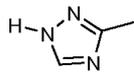
20

que se hace reaccionar adicionalmente con POCl₃ para producir



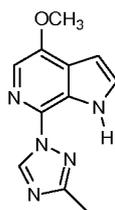
25

Este compuesto resultante se hace reaccionar a su vez con tres (3) equivalentes de

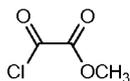


30

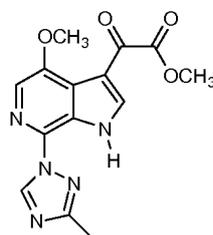
en 4-Me-2-pentanol para producir



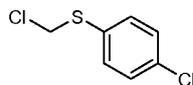
Este compuesto se hace reaccionar después con



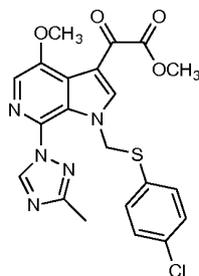
5 en $i\text{PrMgCl}$ y THF para obtener



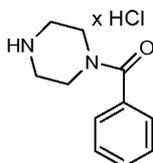
10 Después, este compuesto se hace reaccionar con



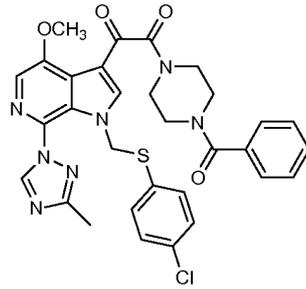
15 y tetrametilguanidina (TMG) en *N*-metilpirrolidona (NMP) o K_2CO_3 en MeCN para obtener



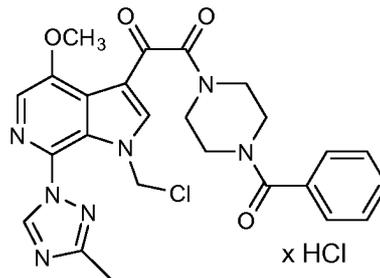
Este compuesto se hace reaccionar después con



20 en $\text{Ti}(\text{O}i\text{Bu})_4$ y MeTHF para producir

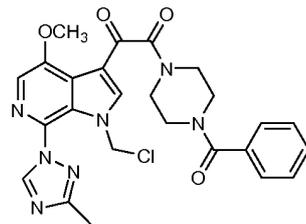


Después, este compuesto se clora usando gas cloro (Cl_2) para producir



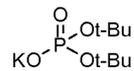
5

Después, este compuesto se hace reaccionar con diclorometano (DCM) en agua para producir

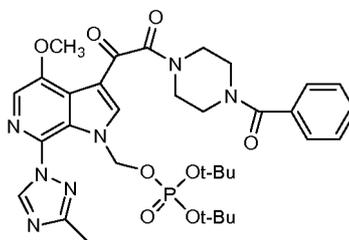


10

Este compuesto se hace reaccionar adicionalmente con

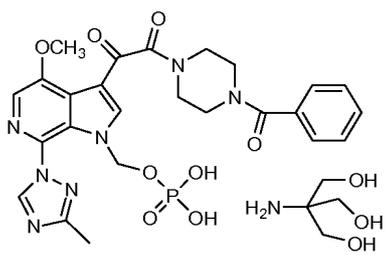


15 para obtener

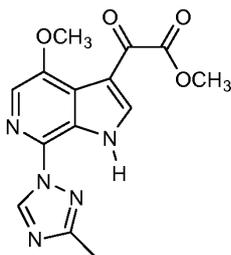


20

Finalmente, hay una reacción adicional con acetona en agua, y después en trometamina para producir el profármaco



En una realización adicional de la invención, el compuesto de Fórmula I anterior se produce utilizando

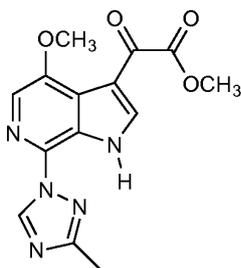


5

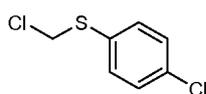
como material de partida. Este compuesto puede sintetizarse de acuerdo con los procedimientos detallados anteriormente, o pueden obtenerse de acuerdo con los procesos explicados y descritos en el documento de EE.UU. 20060293304, 28 de diciembre de 2006, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

10

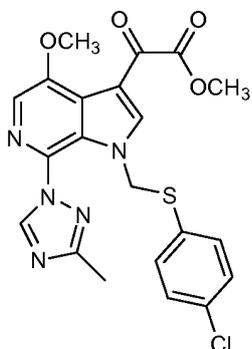
En esta realización,



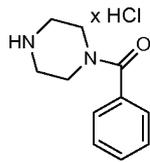
15 se hace reaccionar primero con



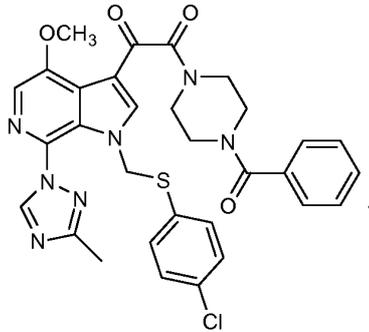
20 en presencia de TMG, NMP y NaI o K₂CO₃, MeCN y TBAI para producir el compuesto



Después, este compuesto se hace reaccionar con

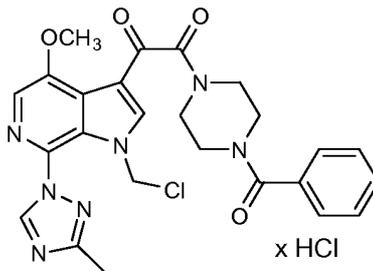


para producir el compuesto



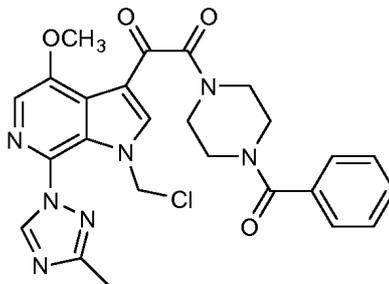
5

Este compuesto se convierte después en el compuesto



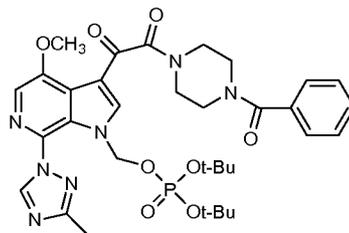
10

usando gas cloro (Cl_2). Posteriormente, este compuesto se convierte en

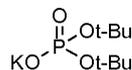


15

usando diclorometano en agua. Este compuesto se hace reaccionar después para producir el compuesto

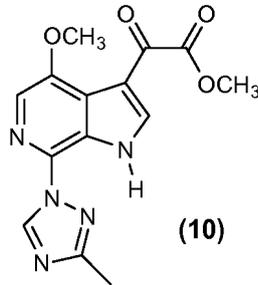


20 usando



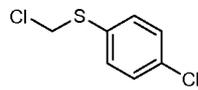
y finalmente, este compuesto se convierte después en el compuesto de Fórmula I con acetona en agua, y después con trometamina.

5 En una realización adicional de la invención, el compuesto de fórmula (14) se fabrica usando el compuesto de fórmula (10) como material de partida. Este proceso implica hacer reaccionar el compuesto

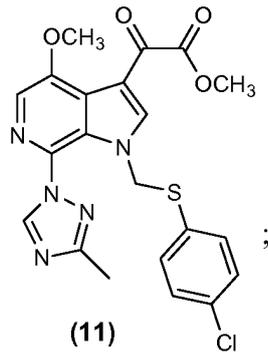


con

10

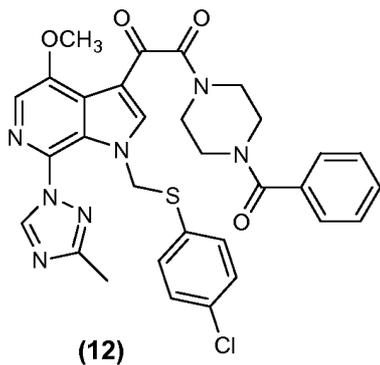


para producir el compuesto



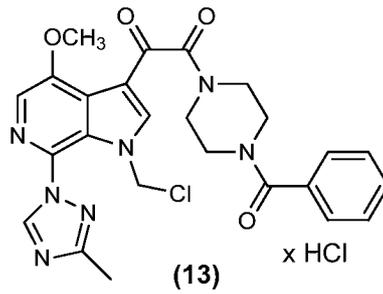
15

y después hacer reaccionar el compuesto 11 para producir el compuesto

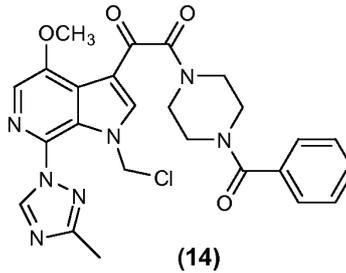


20

Después, el compuesto 12 se convierte en el compuesto



Posteriormente, el compuesto 13 se convierte en el compuesto



5

Los compuestos 11, 12, 13 y 14 constituyen realizaciones adicionales de la invención.

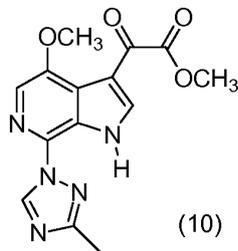
El siguiente Ejemplo explica un método preferido de la invención, pero no debería interpretarse como limitante del alcance de la misma:

10

Ejemplo

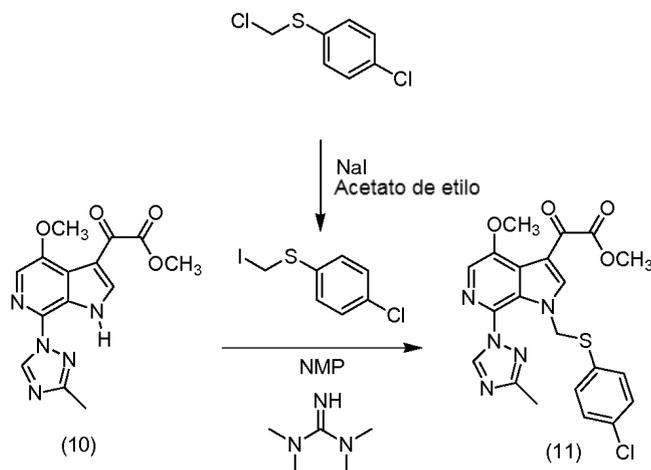
En este Ejemplo, el compuesto

15



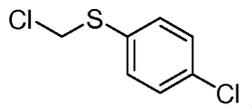
se usó como el material de partida (véase el documento de EE.UU. 20060293304, 28 de diciembre de 2006 para producir el compuesto 10). A continuación está el resumen del procedimiento para convertir el compuesto 10 en el compuesto 11:

20



- Un recipiente de reacción de 20 l y uno de 10 l se purgaron con gas inerte. Todas las etapas se realizaron con protección de gas inerte.
- El reactor de 20 l se cargó con 1,80 l de acetato de etilo a temperatura ambiente. A esto se añadieron 0,48 kg del compuesto

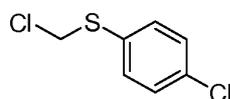
5



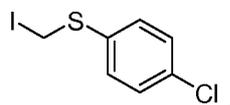
A esta solución se añadieron 0,34 kg de yoduro de sodio. Todo el material de vidrio usado en las adiciones se lavó después con 0,45 l de acetato de etilo que también se cargó en el reactor de 20 l.

- La mezcla de reacción se calentó a una temperatura interna de 65 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas.
- Se analizó una muestra de la mezcla de reacción por RMN ¹H para determinar la conversión de

15



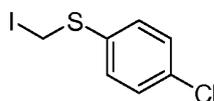
en



20

Si la conversión no es mayor del 90 %, se continúa el calentamiento.

- Tras completarse, la solución de

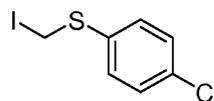


25

se dejó enfriar a temperatura ambiente.

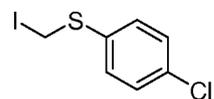
- A un recipiente de 10 l se añadieron 1,58 l de *N*-Metilpirrolidona (NMP) seguido de 0,18 kg de *N,N,N',N'*-tetrametilguanidina (TMG). A esta solución se cargaron 0,45 kg del compuesto 10. Finalmente todo el material de vidrio usado para las adiciones se enjuagó con 0,50 l de NMP.
- La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.
- La solución de NMP en el reactor de 10 l se transfirió después a la solución en EtOAc de

30



durante 1 hora. El matraz se enjuagó con 0,18 ml de NMP que se añadieron también a la solución de

35



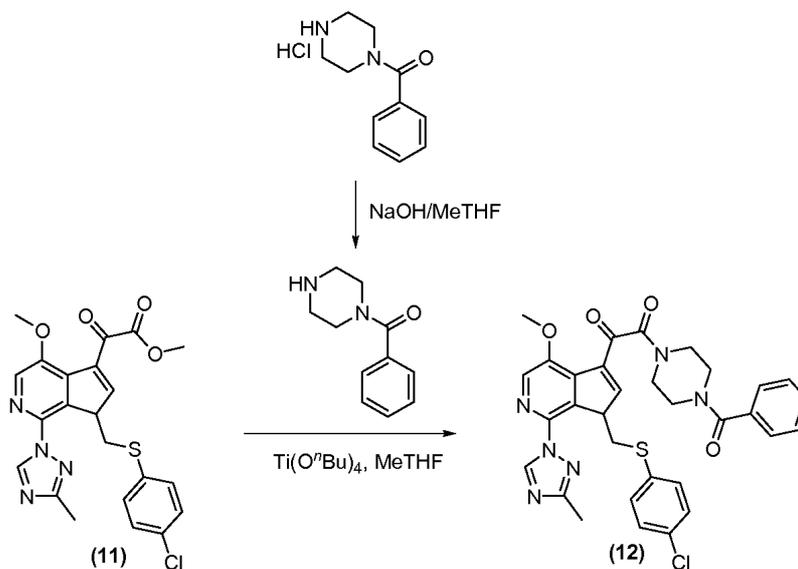
durante 2 minutos.

- La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.
- Se tomó una muestra de la mezcla de reacción para monitorizar por cromatografía líquida de alta presión (HPLC).
- A la reacción se añadió un total de 0,099 kg de TMG en 10 porciones iguales durante 2 horas y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas.
- Se tomó una muestra de la mezcla de reacción para monitorizar por HPLC.
- A la reacción se cargaron 6,75 l de EtOAc seguido de 4,50 l de solución de ácido clorhídrico (HCl) acuoso 0,5 N. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos y después se permitió que las fases sedimentaran y la fase del fondo se descartó.
- A la fase superior que quedaba se añadieron 2,50 l de EtOAc, seguido de la adición lenta de 4,50 l de HCl 0,5 N. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 15 minutos y después se permitió que las fases sedimentaran y la fase del fondo se descartó.

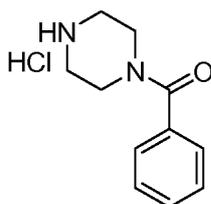
50

- A la fase superior que quedaba se añadieron 0,50 l de EtOAc, seguido de la adición lenta de 4,50 l de HCl 0,5 N. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 15 minutos y después se permitió que las fases sedimentaran y la fase del fondo se descartó.
- A la fase superior que quedaba se añadieron 1,10 l de EtOAc seguido de la adición de 4,50 l de agua destilada. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 15 minutos y después se permitió que las fases sedimentaran y la fase del fondo se descartó.
- A la fase superior que quedaba se añadieron 0,5 l de EtOAc seguido de la adición de 4,50 l de agua destilada. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 15 minutos y después se permitió que las fases sedimentaran y la fase del fondo se descartó.
- La corriente orgánica final se transfirió gradualmente a un reactor de 10 l en aumentos de 4,00 l con un lavado de 1,00 l de EtOAc del reactor de 20 l y entre cada carga el volumen de la corriente se redujo a 3,60 l por destilación del disolvente.
- La composición del disolvente se cambió después de esencialmente EtOAc a esencialmente alcohol isopropílico (IPA) usando una destilación de quita y pon con un total de 9,00 l de IPA y nunca dejando que el volumen total de la reacción cayera por debajo de 3,60 l. La solución final se dejó envejecer durante 8 horas.
- La suspensión resultante se filtró para aislar el producto. El producto se lavó después dos veces con 1,12 l de IPA. El producto aislado se secó a temperatura máxima de 50 °C hasta alcanzar un peso constante. El rendimiento fue 0,43 kg (63,23 %) de compuesto 11 como cristales beis.
- Datos analíticos: p.f. 127,0 - 128,8 °C. RMN-¹H (Ácido Acético, *d*₄) (δ, ppm): 9,01 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). RMN-¹³C (Ácido Acético, *d*₄) (δ, ppm): 181,4, 165,1, 162,0, 152,1, 147,4, 142,7, 136,3 (3C), 130,6, 130,4 (2C), 129,9, 127,9, 126,8, 122,8, 114,3, 57,3, 56,7, 53,3, 13,3. HRMS: Calculado para C₂₁H₁₉O₄N₅ClS [M+1]⁺ 472,0841 encontrado 472,0841. Análisis de elementos: C: 53,44, H: 3,84, N: 14,84, S: 6,79, Cl: 7,51; encontrado: C: 53,53, H: 3,55, N: 14,63, S: 6,98, Cl: 7,73.

El proceso se continuó después como sigue, con un resumen de la conversión del compuesto 11 en el compuesto 12 explicada a continuación:

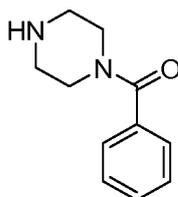


- Se purgó un recipiente de reacción con gas inerte. Todas las etapas se realizaron con protección de gas inerte.
- El recipiente se cargó después con 8,0 l de MeTHF a 20-25 °C. Después, se cargaron 800 g de compuesto



Se forma una suspensión blanca. A la suspensión se cargaron 488 ml de agua y 388 ml de NaOH 1 N. No se observó exotermia.

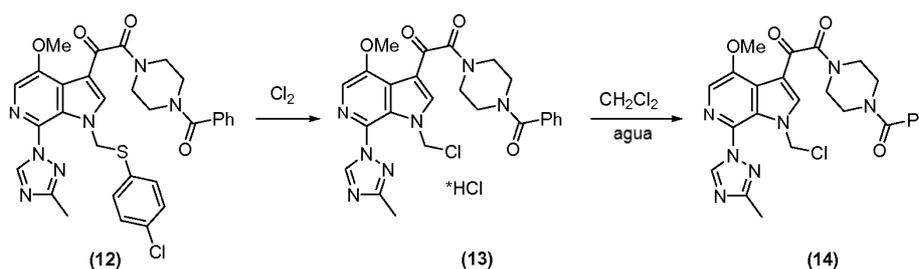
- Se retiró la agitación después de 1 hora y las capas se dejaron depositar. Se retiró la capa acuosa del fondo. La capa orgánica que quedaba se calentó a reflujo y se destilaron aproximadamente 3 l de MeTHF. En este punto la destilación se realizó en condiciones de volumen constante.
- 5
- Cuando se obtuvo una KF < 500 ppm se dejó que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente. La capa orgánica se filtró y se midió la concentración de piperazina de benzoílo.
 - Un recipiente separado se purgó con gas inerte.
- 10
- En el recipiente se cargaron 5,2 l de la solución anterior del compuesto



15 (1,3 eq.). A esto le siguió la adición de 1 kg de compuesto 11 que se cargó dando como resultado una suspensión blanca. Finalmente, se cargaron 260 ml de $Ti(O^iBu)_4$ y 800 ml de MeTHF.

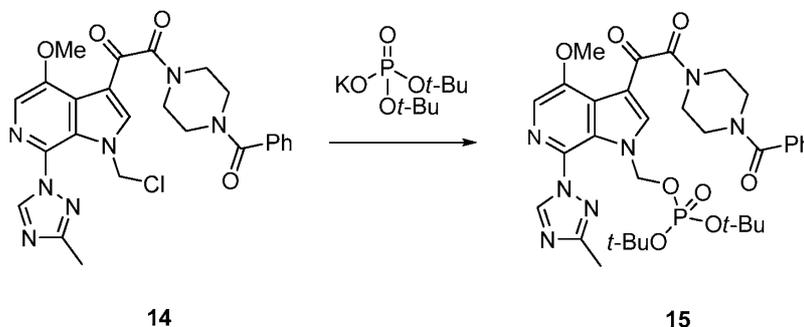
- La mezcla se calentó a reflujo. Después de 3 horas la mezcla se sembró con 2 g del compuesto de fórmula 11. La reacción se dejó continuar a reflujo.
- 20
- Tras completarse, la suspensión se enfrió a 10 °C y se dejó agitar durante 2 horas. El producto se filtró, se lavó con 2 ml de MeTHF y después 3,15 l de EtOH. El producto se secó a 50 °C en un horno de vacío hasta que se alcanzase un peso constante. El rendimiento fue 1,07 kg (80,4 %) de cristales blanquecinos de compuesto de fórmula 12.
- 25
- **Datos analíticos:** p.f. 162 °C. RMN- 1H ($CDCl_3$) (δ , ppm): 2,54 (s, 3H), 3,52 (bs, 4H), 3,74 (bs, 4H), 4,08 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,2 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,44 (bs, 5H), 7,62 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,62 (s, 1H); RMN- ^{13}C ($CDCl_3$) (δ , ppm): 13,91, 41,6, 45,9, 56,5, 56,8, 114,3, 122,3, 125,1, 126,7, 127,0, 128,64, 129,5, 129,6, 129,8, 130,2, 134,9, 135,2, 135,7, 140,8, 145,5, 150,6, 161,9, 165,9, 170,6, 184,4; HRMS; calculado para $C_{31}H_{29}ClN_7O_4S$ $[M+1]^+$: 630,1685; encontrado: 630,1688. Análisis de elementos: C: 59,09, H: 4,47, N: 15,56, S: 5,08, Cl: 5,62; encontrado: C: 59,05, H: 4,28, N: 15,57, S: 5,07, Cl: 5,66.
- 30

El proceso se continuó después como sigue, con un resumen del proceso para la conversión del compuesto 12 en el compuesto 14 explicado a continuación:



- 35
- Se purgó un recipiente de reacción con gas inerte. Todas las etapas se realizaron con protección de gas inerte.
 - El recipiente se cargó después con 5 l de diclorometano a 20-25 °C. Después, se añadió 1,00 kg del compuesto de fórmula 12 al recipiente para producir una reacción incolora. La solución se enfrió después a 0 °C (-3 a 3 °C), seguido de la adición subsuperficial de 113 g de cloro. Se formó una solución naranja y se observó que la reacción era exotérmica. La temperatura se mantuvo cerca de 0 °C (-3 a 3 °C).
- 40
- Se tomó una muestra para monitorizar por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) y se añadieron cargas de cloro adicionales conforme fue necesario.
 - Tras completarse la reacción, la solución se calentó a 15 °C.
- 45
- Se preparó una solución de isopropanol (1,0 eq.) y 10 l de acetona. El 5 % en volumen de esta solución se añadió al recipiente durante aproximadamente 30 minutos para producir una suspensión amarillo claro. Después de un tiempo de 30 minutos, el 95 % en volumen restante de la solución de isopropanol/acetona se añadió durante 2 horas para producir una suspensión blanca. Esta adición era ligeramente exotérmica y se necesitó algo de enfriamiento ($T_{\text{máx}} = 25$ °C). La suspensión se envejeció a 20 °C y se utilizó la HPLC para monitorizar el progreso de la cristalización.
- 50

- El producto 13 se filtró después, y se lavó con 5 l de acetona:diclorometano 2:1 (v:v), seguido de 2,5 l de acetona.
 - El producto 13 podía después secarse a una temperatura máxima de 50 °C hasta alcanzar un peso constante o bien llevar de vuelta el pastel húmedo al producto 3.
 - Para el aislamiento de 13, el rendimiento fue 0,78 kg (88 %) como cristales blancos.
 - Para el aislamiento de 14, se purgó un segundo recipiente de reacción con gas inerte.
 - El recipiente se cargó después con 5 l de diclorometano a 20-25 °C. Después, aproximadamente 1,10 kg del compuesto en torta húmeda de fórmula 13a se añadió al recipiente para producir una suspensión blanca, seguido de la adición de 5 l de agua. Se formó una solución bifásica y la temperatura se mantuvo cerca de 22 °C (20 a 25 °C).
 - Se realizó una división de fase, y la capa orgánica inferior rica en producto se cargó después con 1,5 l de acetato de etilo en condiciones de destilación de volumen constante (presión = 40 kPa). La solución resultante se sembró después con 13b y se envejeció durante 30 minutos. Se añadieron después 9-12 l de acetato de etilo adicionales en condiciones de destilación de volumen constante (presión bajada a < 10 kPa).
 - La suspensión se envejeció a 20 °C y se utilizó la HPLC para monitorizar el progreso de la cristalización.
 - El producto 14 se filtró después y se lavó con 4 l de acetato de etilo.
 - Para el aislamiento de 14, el rendimiento fue 0,70 kg (85 %) como cristales blancos.
 - **Datos analíticos para 13:** p.f. 121 °C. RMN-¹H (d7-DMF) (δ, ppm): 11,17 (br s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,52-7,54 (m, 5H), 6,44 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,67-3,84 (m, 8H), 2,55 (s, 3H); RMN-¹³C (d7-DMF) (δ, ppm): 185,4, 169,9, 166,2, 161,3, 151,1, 146,6, 142,3, 136,1, 129,9, 129,5, 128,6, 127,3, 127,2, 124,7, 123,4, 116,1, 57,7, 56,9, 45,9, 41,7, 13,1; HRMS calculado para C₂₅H₂₅ClH₇O₄ [M-Cl]⁺: 522,1578 encontrado 522,1648. Análisis de elementos: C: 53,77, H: 4,51, N: 17,55, Cl: 12,69, encontrado: C: 53,05, H: 4,68, N: 17,20, Cl: 12,56.
 - **Datos analíticos para 14:** p.f. 211 °C. RMN-¹H (CDCl₃) (δ, ppm): 8,59 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,41 (s, 5H), 6,09 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,40-4,00 (m, 8H), 2,51 (s, 3H); RMN-¹³C (CDCl₃) (δ, ppm): 184,4, 170,6, 165,7, 162,1, 150,6, 145,6, 140,8, 134,8, 130,1, 129,6, 128,6, 127,0, 126,7, 125,1, 122,9, 116,1, 57,1, 56,8, 45,9, 41,7, 13,9; HRMS calculado para C₂₅H₂₅ClH₇O₄ [M+H]⁺: 522,1578 encontrado 522,1653. Análisis de elementos: C: 57,52, H: 4,64, N: 18,78, Cl: 6,79, encontrado: C: 57,26, H: 4,60, N: 18,44, Cl: 7,14.
- El proceso se continuó después como sigue, con un resumen del proceso para la conversión de compuesto 14 en compuesto 15 explicada a continuación.



- Se purgó un recipiente de reacción con gas inerte. Todas las etapas se realizaron con protección de gas inerte.
- El recipiente se cargó después con 3 l de diclorometano a 20-25 °C. Después, 1,00 kg de compuesto de fórmula **14**, 0,20 kg de bromuro de tetrametilamonio (0,50 eq.) y 0,5 l de diclorometano se añadieron al recipiente para producir una solución incolora. La solución se calentó después a 35 °C (33 a 37 °C) y se cargó con 0,57 kg de fosfato potásico de di-*tert*-butilo (1,2 eq.) en 4 x 0,3 eq. porciones durante 1 h, seguido de 0,5 l de diclorometano. Se formó una suspensión amarilla y la reacción se calentó a 40 °C (38 a 42 °C).
- Se tomó una muestra para monitorizar por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) y se añadió si fue necesario fosfato potásico de di-*tert*-butilo.
- Tras completarse la reacción, la suspensión se enfrió a 20 °C.
- El recipiente se cargó después con 5 l de agua y la solución bifásica resultante se mantuvo cerca de 20 °C (18 a 22 °C).
- Se realizó una división de fase, y la capa orgánica inferior rica en producto se cargó después con 5 l de éter de *tert*-butilmetilo : isopropanol 20:1 (v:v). La solución se sembró después con compuesto 15 y se envejeció durante 30 min. Se añadieron después durante 3 horas 11 l adicionales de éter de *tert*-butilmetilo : isopropanol 20:1 (v:v).
- La suspensión se envejeció a 20 °C y se usó la HPLC para monitorizar el progreso de la cristalización.
- El compuesto 15 se filtró después y se lavó con 5 l de [éter de *tert*-butilmetilo : isopropanol 20:1 (v:v)] : diclorometano 4:1 (v:v), seguido de 5 l de éter de *tert*-butilmetilo.
- El compuesto 15 se secó después a una temperatura máxima de 50 °C hasta alcanzar un peso constante.
- Para el aislamiento del compuesto 15, el rendimiento fue 1,13 kg (85 %) como cristales blancos.
- **Datos analíticos para 2:** p.f. 198 °C. RMN-¹H (CDCl₃) (δ, ppm): 8,51 (s, 3H), 8,17 (s, 3H), 7,88 (s, 3H), 7,39 (m,

ES 2 539 908 T3

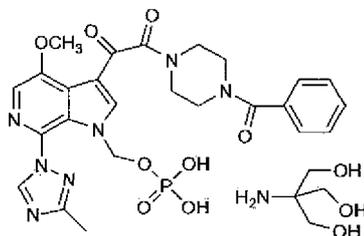
- 5 5H), 5,92 (d, $J = 14$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,30-3,80 (m, 8H), 2,47 (s, 3H), 1,25 (s, 18H); RMN-¹³C (CDCl₃) (δ , ppm): 184,6, 170,5, 166,8, 161,4, 150,7, 145,3, 141,8, 134,9, 130,1, 129,5, 128,5, 127,5, 127,0, 124,6, 122,6, 115,1, 83,7 (d, $J = 7,4$ Hz), 73,55 (d, $J = 6,6$ Hz), 56,8, 45,9, 41,6, 29,5, (d, $J = 4,4$ Hz), 13,8, RMN-³¹P (CDCl₃) (δ , ppm): -10,0; HRMS: calculado para C₃₃H₄₃N₇O₈P [M+H]⁺: 696,2832 encontrado 696,2885. Análisis de elementos: C: 56,97, H: 6,08, N: 14,09, encontrado C: 57,00, H: 6,04, N: 14,13.

El proceso anterior puede continuarse como se explica en el presente documento en la descripción para producir el compuesto de Fórmula I.

- 10 El compuesto de Fórmula I, una vez sintetizado, puede utilizarse en composiciones para tratar la infección de VIH como se explica y se describe en las Patentes de EE.UU. N^o 7.745.625, 7.354.924 y 7.776.863, a modo de ejemplos no limitantes.

REIVINDICACIONES

1. Un método para prepara el compuesto de Fórmula I:



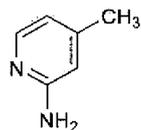
(I)

5

que comprende:

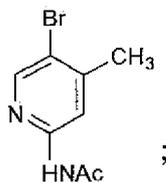
(a) bromar el compuesto

10



(1)

para producir el compuesto



(2)

15

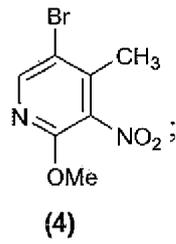
y
(b) nitrar el compuesto 2 para producir el compuesto



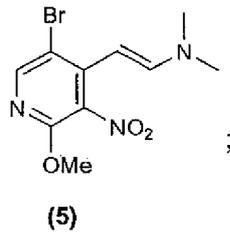
(3)

20

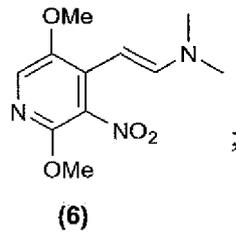
y
(c) convertir el grupo amina del compuesto 3 en un grupo metoxi para producir el compuesto



5 y
(d) después convertir el compuesto 4 en el compuesto



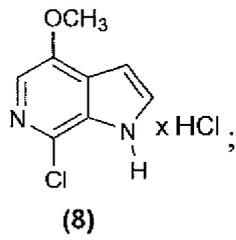
10 y
(e) convertir el compuesto 5 en el compuesto



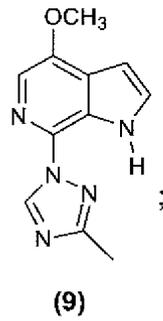
15 y
(f) formar una estructura bicíclica a partir del compuesto 6 para producir



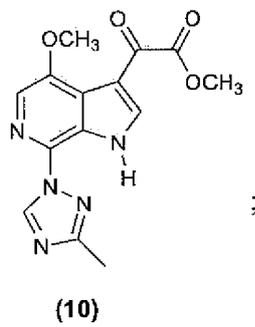
20 y
(g) después clorar el compuesto 7 para producir



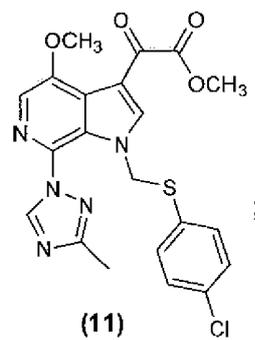
5 y
(h) a continuación añadir un resto triazolilo al compuesto 8 para producir



10 y
(i) convertir el compuesto 9 en la estructura

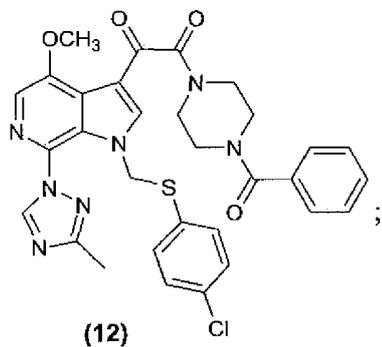


15 y
(j) modificar el compuesto 10 para producir el compuesto

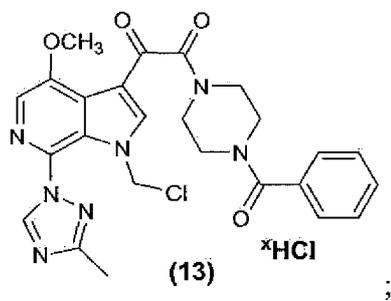


y

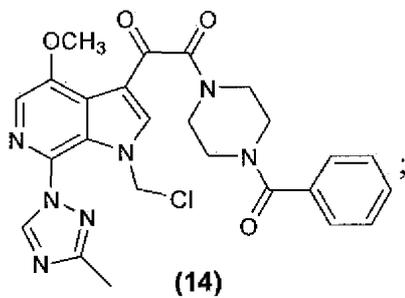
(k) hacer reaccionar el compuesto 11 para producir el compuesto



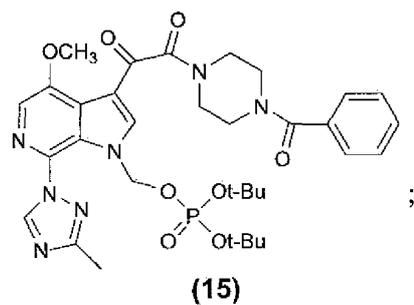
5 y
(l) convertir después el compuesto 12 en el compuesto



10 (m) convertir después el compuesto 13 en el compuesto

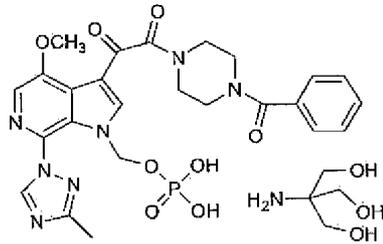


15 y
(n) después hacer reaccionar el compuesto 14 para producir el compuesto



20 y
(o) después convertir el compuesto 15 en el compuesto de Fórmula I.

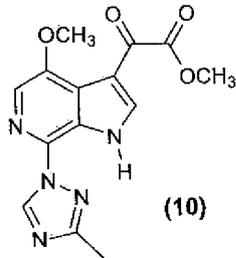
2. Un método para prepara el compuesto de Fórmula I:



(I)

5 que comprende:

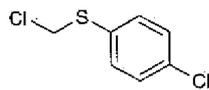
(i) hacer reaccionar el compuesto



(10)

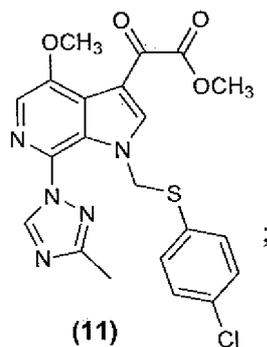
10

con



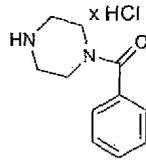
15

en presencia de TMG, NMP y NaI o K₂CO₃ y MeCN para producir el compuesto

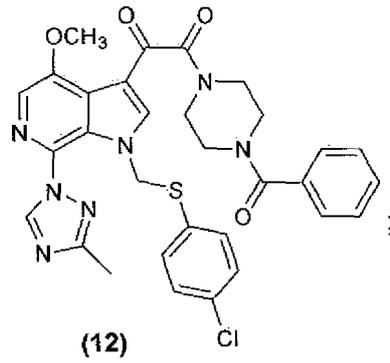


(11)

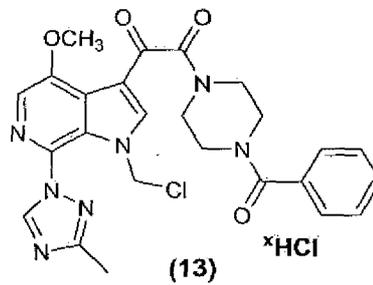
y
(ii) hacer reaccionar el compuesto 11 con



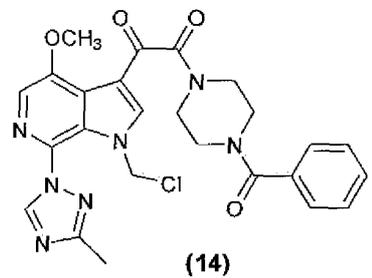
5
para producir el compuesto



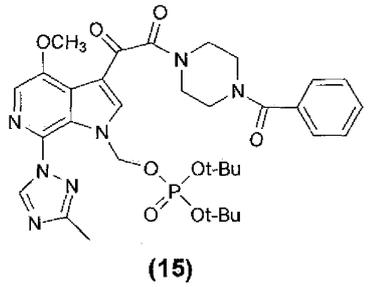
10
y
(iii) convertir después el compuesto 12 en el compuesto



15
(iv) después convertir el compuesto 13 en el compuesto



20
y
(v) después hacer reaccionar el compuesto 14 para producir el compuesto



y
(vi) después convertir el compuesto 15 en el compuesto de Fórmula I.

5

3. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa (a) se realiza usando Ac_2O .

4. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa (b) se realiza en condiciones ácidas.

10

5. El método de la reivindicación 4, en el que la etapa (b) se realiza usando ácido nítrico.

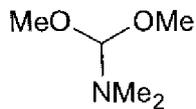
6. El método de la reivindicación 5, en el que la etapa (b) se realiza usando ácido nítrico y ácido sulfúrico.

15

7. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa (c) se realiza usando NaNO_2 y TSM-Cl en alcohol.

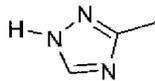
8. El método de la reivindicación 7, en el que dicho alcohol es metanol.

9. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa (d) se realiza usando



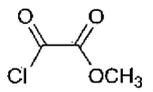
20

10. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa (h) se realiza usando



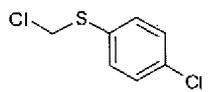
25

11. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa (i) se realiza usando



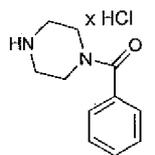
30

12. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa (j) se realiza usando



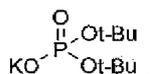
35

13. El método de la reivindicación 2, en el que la etapa (ii) se realiza usando



14. El método de la reivindicación 2, en el que la etapa (iv) se realiza usando diclorometano.

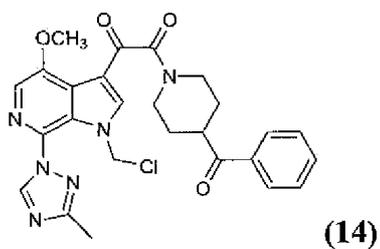
5 15. El método de la reivindicación 2, en el que la etapa (v) se realiza usando



16. El método de la reivindicación 2, en el que la etapa (vi) se realiza usando acetona en agua y trometamina.

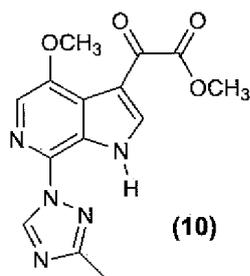
10

17. Un método para preparar el compuesto de fórmula (14):



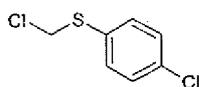
15 que comprende:

(i) hacer reaccionar el compuesto

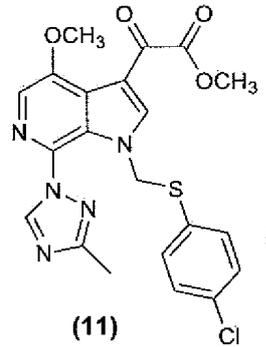


20

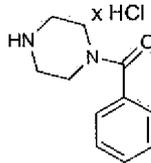
con



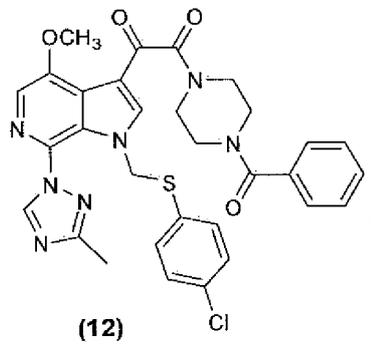
25 para producir el compuesto



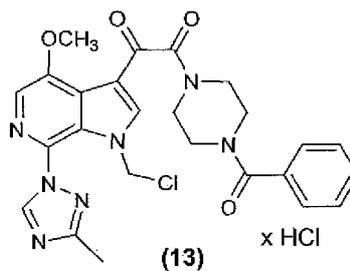
5 y
(ii) hacer reaccionar el compuesto 11 con



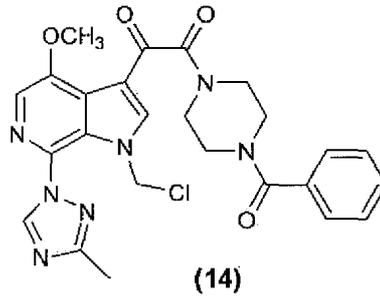
10 para producir el compuesto



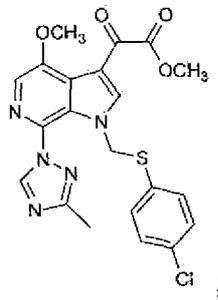
15 y
(iii) después convertir el compuesto 12 en el compuesto



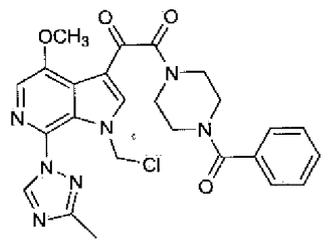
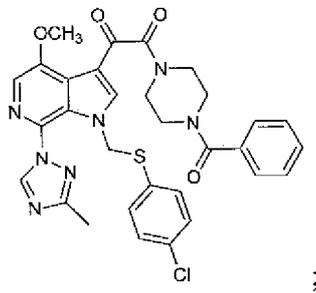
20 usando gas cloro;
(iv) después producir el compuesto 14 usando diclorometano.



18. El compuesto que tiene la siguiente fórmula:



5



10 °

