

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 405**

51 Int. Cl.:

**C07C 255/34** (2006.01)

**C07C 253/30** (2006.01)

**C07D 239/04** (2006.01)

**C07D 239/48** (2006.01)

**C07C 269/06** (2006.01)

**C07C 271/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2012 PCT/IN2012/000246**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2012 WO12143937**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2012 E 12774414 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2643294**

54 Título: **Un procedimiento para rilpivirina mejorado**

30 Prioridad:

**15.04.2011 IN MM12232011**

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

**06.03.2017**

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;  
BADHE, SACHIN, ARAVIND y  
MEHTA, SAMIT, SATISH**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 604 405 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

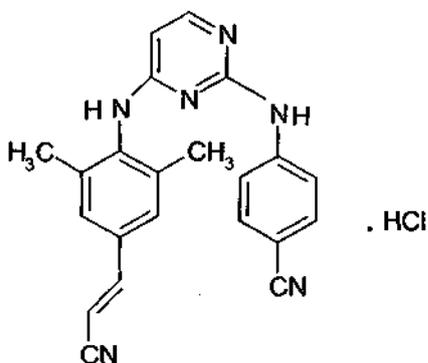
Un procedimiento para rilpivirina mejorado

## Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso, rentable y estereoselectivo para la síntesis de clorhidrato de rilpivirina. Típicamente, la invención se refiere a una síntesis estereoselectiva de un intermedio de rilpivirina clave, en concreto, clorhidrato de (E)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina, en la que el isómero E deseado se obtiene selectivamente con menos de un 0,5 % del isómero Z no deseado y así se contribuye a la obtención de clorhidrato de rilpivirina que tenga menos de un 0,1 % de isómero Z.

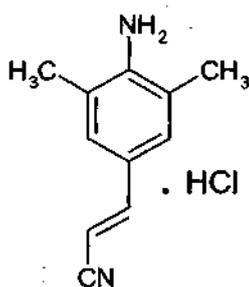
## Antecedentes de la invención

- 10 Rilpivirina, que se denomina químicamente 4-[[4-((1E)-2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]pirimidin-2-il]amino]benzonitrilo, es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI) y presenta propiedades que inhiben la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se usa rilpivirina como su sal de clorhidrato en las formulaciones anti-VIH.



- 15 Clorhidrato de rilpivirina (I)

Convencionalmente, diversos procedimientos seguidos de la síntesis de clorhidrato de rilpivirina (I) implican generalmente la preparación del intermedio clave, clorhidrato de (E)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina de fórmula (II).



- 20 Clorhidrato de (E)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina (II)

- 25 El documento WO 03/016306 divulgó en primer lugar la síntesis de rilpivirina que implicaba diferentes rutas para la síntesis de 4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina. La primera ruta implicó la protección del grupo amino de 4-bromo-2,6-dimetilfenilamina mediante la conversión a N,N-dimetilmetanimidamida, seguida de formilación que implicaba n-butillitio y dimetilformamida. El derivado de formilo resultante se trató con (cianometil)fosfonato de dietilo para dar el compuesto de cianoetenilo que se desprotegió usando cloruro de zinc para producir el intermedio de cianoetenilfenilamina que tenía una proporción E/Z no divulgada. Esta ruta implicaba una secuencia de síntesis elaborada que comprendía la protección de la amina mediante su conversión en imida, uso de una base altamente sensible a la humedad y pirofórica, tal como butillitio y una reacción de formilación de bajo rendimiento. Todos estos factores hicieron que el procedimiento fuera altamente inviable a escala industrial.

- 30 La segunda ruta divulgada en el documento WO 03/016306 empleó 4-yodo-2,6-dimetilfenilamina como material de partida para la síntesis del intermedio de cianoetenilfenilamina, que implicó la reacción del derivado de

5 dimetilfenilamina con acrilonitrilo durante al menos 12 horas a 130 °C en presencia de acetato de sodio y un catalizador heterogéneo tal como paladio sobre carbono. El aislamiento del compuesto deseado implicaba el tratamiento con disolvente con múltiples disolventes seguido de evaporación. Esta ruta tampoco da ningún detalle de la proporción E/Z del producto intermedio insaturado. Aunque esta ruta evita el uso de ligandos de fosfina, el largo tiempo de reacción y el problema de disponibilidad de los derivados de halo-fenilamina puros acoplados con rendimientos moderados dificulta la utilidad comercial de esta ruta.

10 La tercera ruta divulgada en el documento WO 03/016306 implicó la reacción de 4-bromo-2,6-dimetilfenilamina con acrilamida en presencia de acetato de paladio, tris(2-metilfenil)fosfina y N,N-dietiletanamina. La amida resultante se deshidrató usando cloruro de fosforilo para dar 4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina en un rendimiento moderado de un 67 % sin mencionar la proporción E/Z.

Aunque la proporción de isómeros E/Z para el derivado de cianoetenilo obtenido a partir de estas rutas no se divulga específicamente en la patente, se descubrió, sin embargo, que la reproducibilidad de las reacciones mencionadas anteriormente proporcionaba una proporción E/Z de entre 70/30 y 80/20.

15 También se han publicado diversos otros procedimientos en la literatura para la introducción del grupo cianoetenilo en rilpivirina. El documento Journal of Medicinal Chemistry (2005), 48, 2072-79, divulga la reacción de Wittig o Wadsworth-Emmons del aldehído con cloruro de cianometiltrifenilfosfonio para proporcionar un producto que tiene una proporción de isómeros E/Z de 80/20. Un procedimiento alternativo de reacción de Heck que comprende la reacción de bromuro de arilo con acrilonitrilo en presencia de tri-*o*-tolilfosfina y acetato de paladio dio el mismo compuesto con una proporción de isómeros E/Z más alta de 90/10. El procedimiento requirió la purificación adicional en vista de la presencia de una proporción significativa del isómero Z en el intermedio insaturado.

20 Se divulgó un procedimiento similar en el documento Organic Process Research and Development (2008), 12, 530-536. Sin embargo, se descubrió que la proporción E/Z de 4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina fue de 80/20, que se descubrió que se mejoró a 98/2 (E/Z) después de que el compuesto se convirtiera en su sal de clorhidrato utilizando una mezcla de etanol e isopropanol.

25 El documento WO2004/016581 también divulga la preparación de clorhidrato de (E)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina (II) partiendo de 4-yodo-2,6-dimetilanilina y su uso para la preparación de rilpivirina.

A partir de lo anterior, sería evidente que los procedimientos de la técnica anterior se asociaran con las siguientes desventajas:

30 a) la alta proporción de isómero Z, lo que requiere purificación elaborada utilizando técnicas de cromatografía en columna, cristalización o tratamiento sucesivo con múltiples disolventes, lo que disminuye el rendimiento global,

35 b) la introducción del grupo cianoetenilo en los derivados de bencenammina formilados implica un reactivo sensible a la humedad, como *n*-butillitio, que no es preferente a escala industrial. Adicionalmente, el procedimiento utiliza ésteres de (cianometil)fosfonato y permanece en silencio acerca de la proporción del isómero Z y el porcentaje más alto de impurezas lo que requiere purificación elaborada y por último, reduce el rendimiento,

c) las rutas de la técnica anterior implican el uso de ligandos de fosfina, que son costosos, tóxicos a nivel ambiental para las operaciones a gran escala,

40 d) los procedimientos de la técnica anterior utilizan catalizadores de transferencia de fase, tales como bromuro de tetrabutilamonio, en cantidades estequiométricas y las reacciones se llevan a cabo a temperaturas muy altas de hasta 140-150 °C.

45 De esta manera, existe una necesidad de desarrollar un procedimiento mejorado, conveniente y rentable para la preparación de clorhidrato de (E)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina de fórmula (II) que tenga menos de un 0,5 % de isómero Z, sin la implicación de ninguna purificación y que no implique el uso de reactivo de fosfina y que posteriormente proporcione clorhidrato de rilpivirina (I) de conformidad con las especificaciones de regulación.

50 Los autores de la presente invención han desarrollado un procedimiento para la síntesis estereoselectiva del intermedio de rilpivirina clave, clorhidrato de (E)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina (II), que comprende la diazotización de ácido N-(4-amino-2,6-dimetilfenil)carbámico, éster fenilmetílico, también identificado como 3,5-dimetil-4-(carboxibencilamina)-1-fenilamina o 2,6-dimetil-4-amino-1-carboxibencilfenilamina seguido de tratamiento con tetrafluoroborato alcalino para proporcionar la sal de tetrafluoroborato del ion de diazonio que está seguido de reacción con acrilonitrilo en presencia de acetato de paladio (II) y posterior desprotección del grupo amino con un ácido seguido de tratamiento con ácido clorhídrico para dar el isómero E deseado del compuesto (II) que tiene un contenido de isómero Z de menos de un 0,5 % y con un rendimiento de un 75-80 %. El compuesto (II) se convirtió posteriormente en clorhidrato de rilpivirina de fórmula (I) con un contenido de isómero Z de menos de un 0,1 %.

**Objetivo de la invención**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar clorhidrato de (*E*)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina (II) que tenga menos de un 0,5 % de isómero Z mediante un procedimiento conveniente, rentable, industrialmente viable que no implique el uso de reactivos de fosfina tóxicos a nivel ambiental.

- 5 Otro objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento que sea susceptible de la síntesis a una escala comercial y en el que el isómero E de clorhidrato de 4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina (II) se sintetice selectivamente utilizando reactivos que no sean peligrosos y sensibles a la humedad.

10 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un procedimiento eficiente y rentable para la preparación de clorhidrato de rilpivirina (I) con un contenido de isómero Z de menos de un 0,1 % utilizando clorhidrato de (*E*)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina de fórmula (II) que tenga menos de un 0,5 % de isómero Z no deseado.

**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la síntesis de clorhidrato de (*E*)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina de fórmula (II) que tenga la pureza deseada.

15 Un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento novedoso y rentable para la preparación de clorhidrato de (*E*)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina (II) que tenga menos de un 0,5 % de isómero Z, mediante un procedimiento que comprende la reacción de 2,6-dimetil-4-amino-1-carboxibencilfenilamina (V) con nitrito de sodio en ácido clorhídrico, seguido de tratamiento del compuesto diazotizado con tetrafluoroborato de sodio para dar la correspondiente sal de tetrafluoroborato de fórmula (VI), que al reaccionar con acrilonitrilo en presencia de acetato de paladio y un disolvente da el compuesto (VII), que, después de la desprotección con un ácido seguido de tratamiento con ácido clorhídrico, dio el compuesto (II).

20

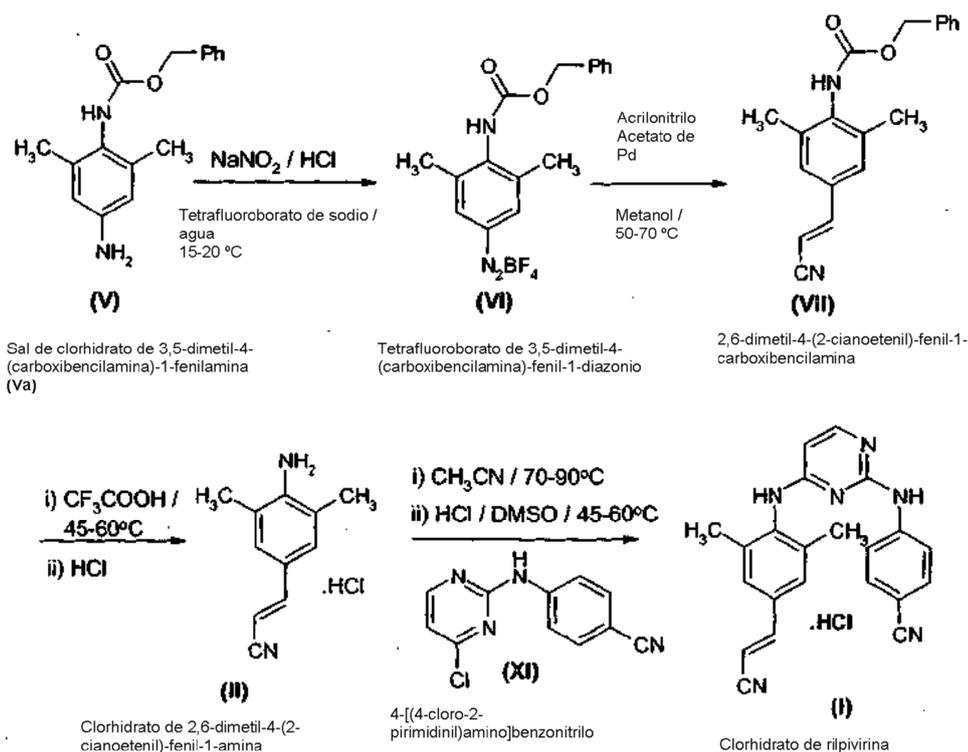
Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento novedoso y rentable para la preparación de clorhidrato de rilpivirina (I) que tenga menos de un 0,1 % de isómero Z, que comprende la reacción de clorhidrato de (*E*)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina de fórmula (II) con 4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzocarbonitrilo de fórmula (XI), en acetonitrilo como disolvente, aislar la base libre de rilpivirina a pH alcalino, purificar opcionalmente con acetona, disolver en dimetilsulfóxido, calentar la mezcla a 50-55 °C y añadir ácido clorhídrico seguido de agua y aislar clorhidrato de rilpivirina que tiene menos de un 0,1 % de isómero Z a una temperatura de 25-30 °C.

25

Los objetivos de la presente invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

**Descripción detallada de la invención**

30 Sorprendentemente, los autores de la presente invención han descubierto que se puede preparar clorhidrato de (*E*)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina (II) que tenga menos de un 0,5 % de isómero Z con un rendimiento de un 75-80 % mediante la reacción catalizada con acetato de paladio de acrilonitrilo con sal de tetrafluoroborato de diazonio de 2,6-dimetil-4-amino-1-carboxibencilfenilamina. Adicionalmente, se descubrió que el clorhidrato de rilpivirina obtenido a partir del compuesto (II) tenía menos de un 0,1 % de isómero Z (esquema 1).



Esquema 1: procedimiento realizado en la presente invención para la preparación de clorhidrato de rilpivirina (I)

Se preparó el compuesto de fórmula (V) mediante reacción de 2,6-dimetil-4-nitroanilina (III) con cloroformiato de bencilo para dar 3,5-dimetil-4-carboxibencilamina-1-nitrobenceno (ácido N-(4-nitro-2,6-dimetilfenil)carbámico, éster fenilmetílico) (IV), que, a continuación, se convirtió en clorhidrato de 3,5-dimetil-4-carboxibencilamina-1-fenilamina (ácido N-(4-amino-2,6-dimetilfenil)carbámico, éster fenilmetílico, clorhidrato)

(Va) mediante reducción con cloruro estannoso en metanol como disolvente.

En un modo de realización, se trató clorhidrato de 3,5-dimetil-4-carboxibencilamina-1-bencenammina de fórmula (Va) con nitrito de sodio en presencia de ácido clorhídrico en un medio acuoso a de 0 a 25 °C para dar el compuesto de diazonio. Después de la finalización de la reacción supervisada mediante HPLC, la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de tetrafluorborato para producir tetrafluorborato de 3,5-dimetil-4-carboxibencilamino-1-diazonio (tetrafluorborato de 3,5-dimetil-4-[[fenilmetoxi]carbonil]amino]bencenodiazonio) (VI).

Se preparó la solución acuosa de tetrafluorborato disolviendo un tetrafluorborato alcalino tal como tetrafluorborato de sodio o tetrafluorborato de potasio en agua para obtener una solución acuosa al 30-50 %.

Se filtró y secó la sal de tetrafluorborato de arenodiazonio de fórmula (VI) que se separó. Se añadió un disolvente orgánico al compuesto de fórmula (V).

El disolvente orgánico se seleccionó del grupo que comprendía etanol, metanol, isopropanol, dimetilformamida, dimetilacetamida y tetrahidrofurano.

Se añadió gradualmente acrilonitrilo a la mezcla en presencia de acetato de paladio y se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se filtró la masa de reacción y se concentró para proporcionar un residuo que contenía 2,6-dimetil-4-(2-cianoetenil)-1-carboxibencilfenilamina (ácido N-[4-[(1E)-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]carbámico, éster fenilmetílico) (VII).

Se empleó un ácido orgánico o inorgánico, pero preferentemente un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético, para la desprotección del compuesto (VII).

Se añadió ácido trifluoroacético al residuo y se agitó a 40-60 °C hasta la finalización de la reacción supervisada mediante TLC. La masa de reacción se desactivó con agua y se neutralizó con amoníaco líquido. Se extrajo la mezcla con un disolvente inmiscible en agua como tolueno. Se concentró la capa orgánica y se trató con una mezcla de un alcohol, como isopropanol y éter, como éter diisopropílico. A continuación, se añadió ácido clorhídrico disuelto en isopropanol a la mezcla para separar el clorhidrato de (E)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina (II).

Es pertinente advertir que el compuesto (II) se obtuvo con un rendimiento de un 75-80 % y se descubrió que tenía menos de un 0,5 % de isómero Z, que se redujo fácilmente por debajo de un 0,1 % en el clorhidrato de rilpivirina.

5 Esto está en fuerte contraste con los procedimientos de la técnica anterior en los que se aísla clorhidrato de (*E*)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina (II) con más de un 2 % de isómero Z y se requiere purificación repetida para obtener el isómero Z por debajo de los límites deseados en el clorhidrato de rilpivirina (I).

10 A continuación se disolvió clorhidrato de (*E*)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina (II) en acetonitrilo y después de la adición de 4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (XI), se calentó la mezcla resultante a de 70 a 90 °C hasta la finalización de la reacción supervisada mediante HPLC. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a 40 °C y la base de rilpivirina comenzó a separarse cuando la mezcla de reacción se hizo alcalina con una solución acuosa de una base inorgánica como carbonato de sodio.

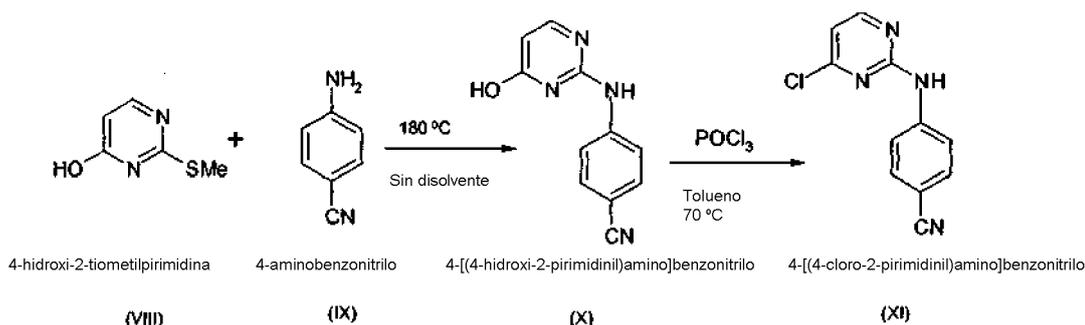
A continuación se purificó la base libre de rilpivirina sometiéndola a reflujo en un disolvente orgánico como acetona y después de tratamiento con carbono opcional, se concentró parcialmente, se enfrió y se filtró.

Se secó la torta húmeda que tenía el isómero Z  $\approx$  0,6 %, se disolvió en dimetilsulfóxido y después de mezclarse gradualmente con ácido clorhídrico a 50-55 °C, se diluyó con agua a la misma temperatura.

15 El producto final, que se había separado, se filtró a de 25 a 30 °C y se lavó con agua para proporcionar clorhidrato de rilpivirina que tenía menos de un 0,1 % de isómero Z. Se observó que la temperatura de filtración era crítica para obtener el producto acabado con un contenido de isómero Z de menos de un 0,1 %.

Los autores de la invención descubrieron que no se requería purificación adicional, obviando así cualquier posibilidad de pérdida en el rendimiento.

20 Se obtuvo el compuesto de fórmula (XI) requerido para la preparación de la base libre de rilpivirina como se divulga en el esquema 2.



Esquema 2: preparación de 4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (XI)

25 Se trató 4-hidroxi-2-timetilpirimidina de fórmula (VIII) con 4-aminobenzonitrilo de fórmula (IX) en el intervalo de temperatura de 170 a 190 °C y en ausencia de un disolvente para proporcionar 4-[(4-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo de fórmula (X) de pureza deseada.

Se trató adicionalmente el compuesto (X) con oxiclورو de fósforo para producir 4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo de fórmula (XI). Se llevó a cabo la reacción en el intervalo de temperatura de 60 a 80 °C, usando tolueno como un disolvente.

30 Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos de la presente invención. Estos ejemplos ejemplifican la invención y no se han de interpretar como limitantes del alcance de la invención.

### Ejemplos

Ejemplo 1:

Síntesis de tetrafluoroborato de 3,5-dimetil-4-carboxibencilamina-fenil-1-diazonio (VI)

35 Se añadió clorhidrato de 3,5-dimetil-4-carboxibencilamina-1-fenilamina (150 g) a agua (1500 ml) y se enfrió la mezcla de reacción a de 10 a 15 °C. Se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (150 ml) a la masa de reacción, seguido de adición de solución acuosa de nitrito de sodio al 50 % (102 ml) y se agitó a la misma temperatura. Después de la finalización de la reacción supervisada mediante TLC, se añadió una solución acuosa al 50 % de tetrafluoroborato de sodio (323 ml) a la masa de reacción y se agitó. La sal de tetrafluoroborato que se separó de la masa de reacción se filtró y secó para producir tetrafluoroborato de 3,5-dimetil-4-carboxibencilamina-fenil-1-diazonio.

40

Rendimiento = 165 g

% de rendimiento: 91 %

Ejemplo 2:

Síntesis de 2,6-dimetil-4-(2-cianoetenil)-1-carboxibencilfenilamina (VII)

- 5 Se añadió gradualmente acrilonitrilo (43,1 g) a tetrafluoroborato de 3,5-dimetil-4-carboxibencilamina-fenil-1-diazonio (200 g) en metanol (2000 ml). Se añadió acetato de paladio (5 g) a la masa de reacción con agitación a de 25 a 30 °C y se agitó la masa de reacción hasta la finalización de la reacción. Tras la finalización, se filtró la masa de reacción y se concentró para dar un residuo que contenía 2,6-dimetil-4-(2-cianoetenil)-1-carboxibencilfenilamina (VII) que se utilizó para la reacción posterior.

10 Rendimiento = 161 g

Ejemplo 3:

Síntesis de clorhidrato de 2,6-dimetil-4-(2-cianoetenil)fenilamina (II)

- 15 Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (600 ml) al residuo de 2,6-dimetil-4-(2-cianoetenil)-1-carboxibencilfenilamina obtenido en el ejemplo 2 (161 g) a de 25 a 30 °C y se agitó la masa de reacción a 45-60 °C hasta la finalización de la reacción supervisada mediante TLC. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua (1800 ml) a la masa de reacción, se neutralizó con amoníaco acuoso y se extrajo con tolueno. Se separó la capa orgánica y se concentró para dar 2,6-dimetil-4-(2-cianoetenil)fenilamina. El residuo se mezcló con mezcla 1:1 de isopropanol y éter diisopropílico (1000 ml) y se trató con HCl disuelto en isopropanol para producir la sal de clorhidrato de 2,6-dimetil-4-(2-cianoetenil)fenilamina (II) que se enfrió a 25-30 °C, se filtró y secó.

20 Rendimiento = 90 g

% de rendimiento: 80 % (basado en el compuesto VI)

Ejemplo 4:

Síntesis de 3,5-dimetil-4-carboxibencilamina-1-nitrobenceno (IV)

- 25 Se añadió lentamente una solución de cloroformiato de bencilo (1027 g; solución al 50 % en tolueno) a una suspensión de 2,6-dimetil-4-nitroanilina (100 g) en tolueno (1000 ml) a de 25 a 30 °C. Se sometió a reflujo la mezcla hasta la finalización de la reacción. Se enfrió la mezcla de reacción a 10-15 °C, se filtró y secó para dar 3,5-dimetil-4-carboxibencilamina-1-nitrobenceno (IV).

Rendimiento: 160 g

% de rendimiento: 88 %

30 Ejemplo 5:

Síntesis de clorhidrato de 3,5-dimetil-4-carboxibencilamina-1-fenilamina (Va)

- 35 Se añadió cloruro estannoso dihidratado (394 g) a una mezcla de 3,5-dimetil-4-carboxibencilamina-1-nitrobenceno (150 g) y metanol (1500 ml). Se calentó la masa de reacción a de 60 a 65 °C y se agitó hasta la finalización de la reacción, supervisada mediante HPLC. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó el residuo con agua (750 ml). Se añadió lentamente una solución al 20 % de hidróxido de sodio (2000 ml) con agitación a de 15 a 20 °C. Se extrajo la mezcla con diclorometano y se agitó la capa orgánica con ácido clorhídrico a 10-15 °C para separar la sal de clorhidrato de 3,5-dimetil-4-carboxibencilamina-1-fenilamina (Va), que se filtró y secó.

Rendimiento = 145 g

% de rendimiento: 94 %

40 Ejemplo 6:

Síntesis de 4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (XI)

- 45 Se calentó lentamente una mezcla de 4-hidroxi-2-tiometilpirimidina (VIII) (500 g) y 4-aminobenzonitrilo (IX; 1246,5 g) a de 100 a 125 °C, con agitación, seguido de calentamiento adicional a de 180 a 185 °C que se continuó hasta que la reacción hubo finalizado, supervisada mediante HPLC. A continuación, se enfrió la masa de reacción a 100-110 °C y se añadió tolueno (2000 ml) a ella. Se agitó la masa de reacción a de 100 a 110 °C, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y secó para dar 4-[(4-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo. Se añadió tolueno (2500 ml) a ella y se añadió lentamente oxocloruro de fósforo (434,5 g) a la mezcla a de 50 a 70 °C. Se agitó la masa de reacción a de 70 a 75 °C

hasta la finalización de la reacción y se enfrió a 10-20 °C, se desactivó con agua y se neutralizó añadiendo solución de carbonato de sodio, se filtró a 10-20 °C y se secó para dar 4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (XI).

Rendimiento = 450 g

% de rendimiento: 83 %

5 Ejemplo 7:

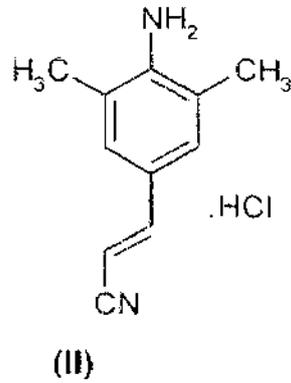
Síntesis de clorhidrato de rilpivirina

10 Se mezclaron 4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (100 g) y clorhidrato de 2,6-dimetil-4-(2-cianoetenil)fenilamina (90,65 g) con acetonitrilo (800 ml) en una atmósfera inerte y se calentaron a 85-90 °C hasta la finalización de la reacción, supervisada mediante HPLC. Se enfrió la mezcla de reacción a 40 °C y se ajustó el pH de la masa de reacción a  $\approx$  pH 10 con solución de carbonato de sodio al 20 %. Se filtró la masa de reacción a de 5 a 10 °C y se secó para dar rilpivirina (110 g)

15 Se disolvió rilpivirina obtenida de esta manera en acetona (3600 ml) y se concentró después del tratamiento con carbón vegetal opcional a 500 ml y se filtró a 5-10 °C, se secó para dar rilpivirina (80 g), que, a continuación, se añadió a dimetilsulfóxido (338 ml) y se calentó a 70-75 °C. La mezcla se enfrió a de 50 a 55 °C y se mezcló con ácido clorhídrico (25 ml) con agitación constante. Se añadió agua (1350 ml) a la mezcla a de 40 a 45 °C, que se agitó y enfrió adicionalmente. Se filtró la masa de reacción a de 25 a 30 °C y se secó la torta húmeda para dar 90 g de clorhidrato de rilpivirina (I) que tenía menos de un 0,1 % de isómero Z.

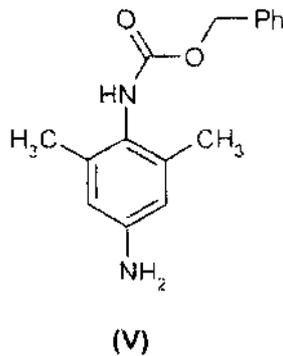
**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para la preparación de clorhidrato de (E)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina de fórmula (II):



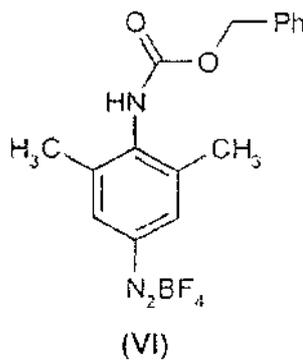
que comprende:

- 5 reacción de 2,6-dimetil-4-amino-1-carboxibencilfenilamina (V)

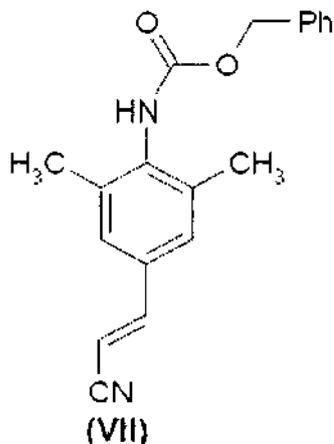


con nitrito de sodio en ácido clorhídrico, seguido de

tratamiento del compuesto diazotado con tetrafluoroborato alcalino para dar la correspondiente sal de tetrafluoroborato de fórmula (VI)



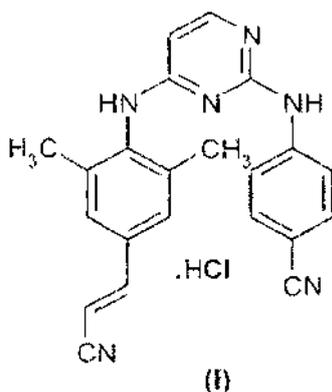
- 10 hacer reaccionar la correspondiente sal de tetrafluoroborato de fórmula (VI) con acilonitrilo en presencia de acetato de paladio y un disolvente para dar el compuesto (VII)



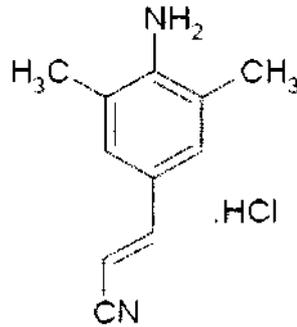
desproteger el compuesto (VII) con un ácido, seguido de

tratamiento con ácido clorhídrico para dar el compuesto (II) que tiene menos de un 0,5 % de isómero Z.

- 5 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente se selecciona del grupo que comprende metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, dimetilacetamida y tetrahidrofurano.
3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la desprotección del compuesto (VII) se lleva a cabo con un ácido orgánico o un ácido inorgánico.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el ácido es un ácido orgánico y es ácido trifluoroacético.
- 10 5. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el tetrafluoroborato alcalino se selecciona del grupo que comprende tetrafluoroborato de sodio y tetrafluoroborato de potasio.
6. Un procedimiento para la preparación de clorhidrato de rilpivirina (I)



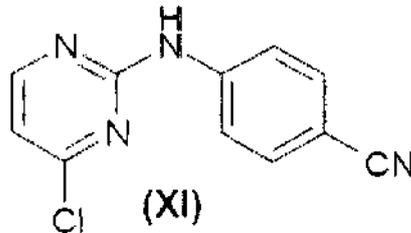
que tiene menos de un 0,1 % de isómero Z, que comprende la reacción de clorhidrato de (E)-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenilamina de fórmula (II)



(II)

que tiene un contenido de isómero Z de menos de un 0,5 %, con 4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo de fórmula (XI)

5



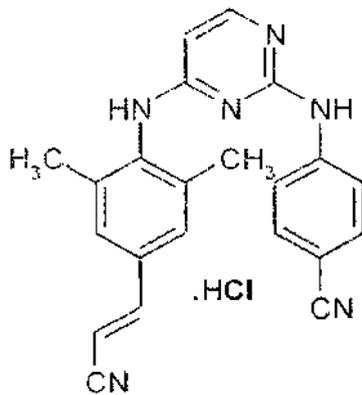
(XI)

en acetonitrilo como disolvente, aislar la base libre de rilpivirina a pH alcalino, purificar opcionalmente con acetona, disolver en dimetilsulfóxido, calentar la mezcla a 50-55 °C, añadir ácido clorhídrico seguido de agua y aislar clorhidrato de rilpivirina que tiene menos de un 0,1 % de isómero Z mediante filtración a una temperatura de 25-30 °C.

10

7. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (V) se prepara mediante un procedimiento que comprende la reacción de 2,6-dimetil-4-nitroanilina con cloroformiato de bencilo para dar 3,5-dimetil-4-carboxibencilamina-1-nitrobenzono que, a continuación se trata con cloruro estannoso.
8. Uso de clorhidrato de (E)-4-(2-cianoetil)-2,6-dimetilfenilamina (II) que tiene menos de un 0,5 % de isómero Z para la preparación de clorhidrato de rilpivirina de fórmula (I)

15



(I)

con un contenido de isómero Z de menos de un 0,1 %.