(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 613 815**

(51) Int. Cl.:

C07C 227/10 (2006.01)
C07C 227/16 (2006.01)
C07C 229/34 (2006.01)
C07D 215/56 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2013** **PCT/CZ2013/000128**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014** **WO2014056464**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2013** **E 13782934 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016** **EP 2906529**

(54) Título: **Nuevo procedimiento de producción y nuevos intermedios para la síntesis de elvitegravir**

(30) Prioridad:

12.10.2012 CZ 20120697

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.05.2017

(73) Titular/es:

ZENTIVA K.S. (100.0%)
u Kabelovny 130
102 37 Praha 10, CZ

(72) Inventor/es:

RADL, STANISLAV

(74) Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 613 815 T3

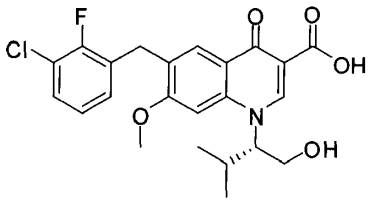
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevo procedimiento de producción y nuevos intermedios para la síntesis de elvitegravir

Sector técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para producir elvitegravir (**I**),

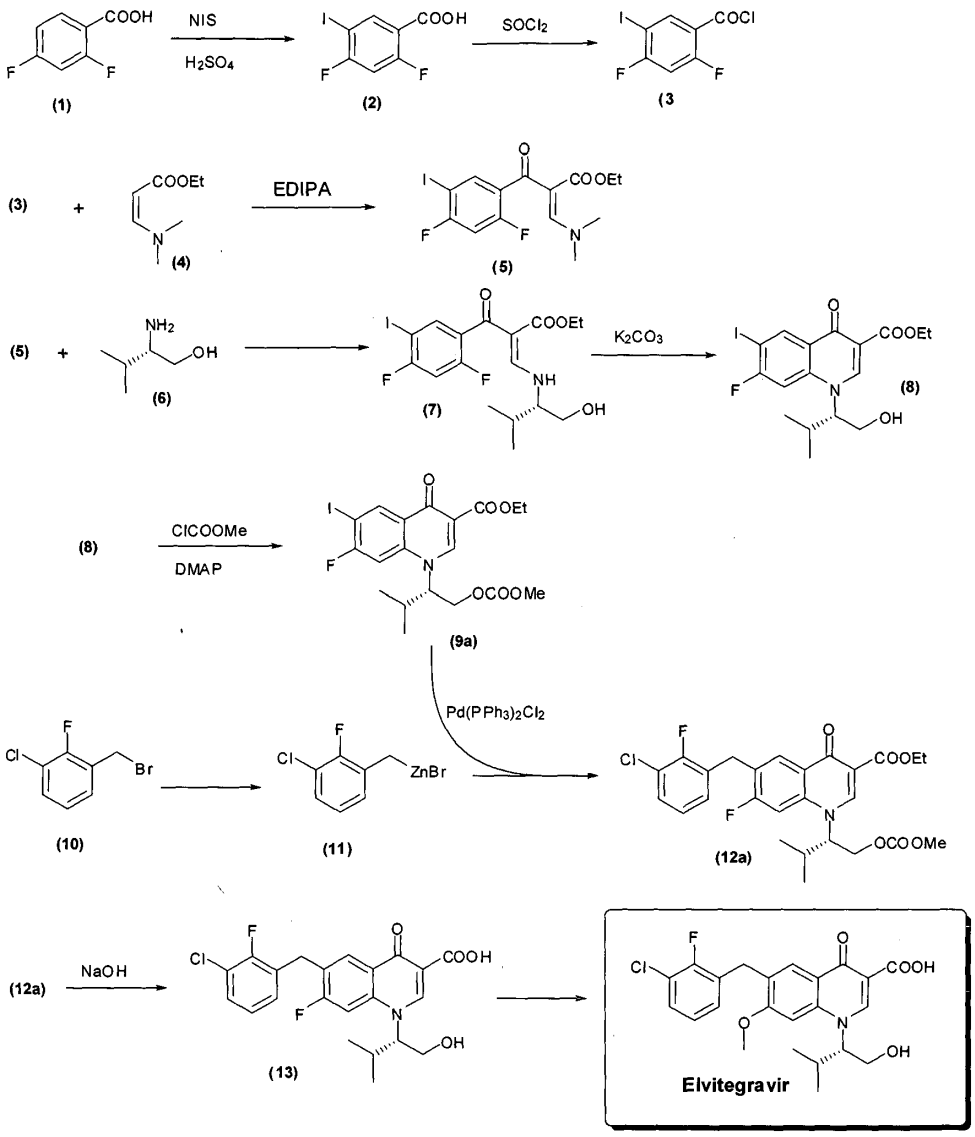


(**I**)

que actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de la infección por VIH. Este fármaco lo descubrió la empresa Japan Tobacco y la empresa Gilead Sciences adquirió la licencia del mismo y está llevando a cabo el desarrollo clínico.

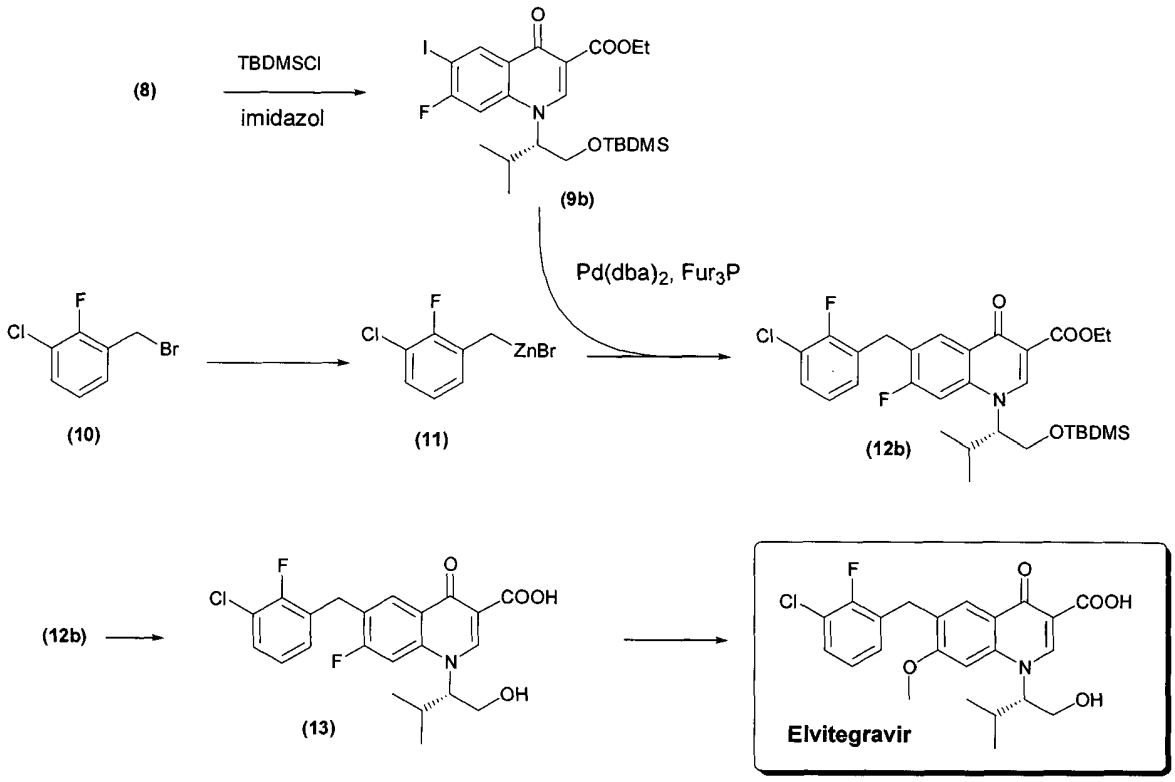
Técnica anterior

En la patente básica de la empresa Japan Tobacco, Inc. (documento US 7.176.220; documento EP 1.564.210; documento WO 2004/046115) se describen dos procedimientos de síntesis análogos a partir de ácido 2,4-difluorobenzoico **1**. Según el primer procedimiento descrito en el esquema 1, este compuesto de partida se convierte primero en acrilato de benzoílo **5** en varias etapas. Este último es sustituido con (S)-(+)-valinol **6** para dar la enamina **7**, que posteriormente se cicla para dar la quinolona **8**, cuyo grupo hidroxilo libre se protege mediante una reacción con cloroformiato de metilo, para dar el carbonato **9a.** En la siguiente etapa, el carbonato reacciona con bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc **11** (preparado a partir de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilo **10** en las condiciones de acoplamiento de Negishi) en presencia de un catalizador de organopaladio, para dar el derivado de quinolona de bencilo protegido **12a**. En la siguiente etapa, la quinolona de bencilo se somete a desprotección alcalina para dar el compuesto intermedio **13,** que, en la última etapa, se somete a una reacción con metóxido de sodio para dar el producto final elvitegravir (esquema 1).



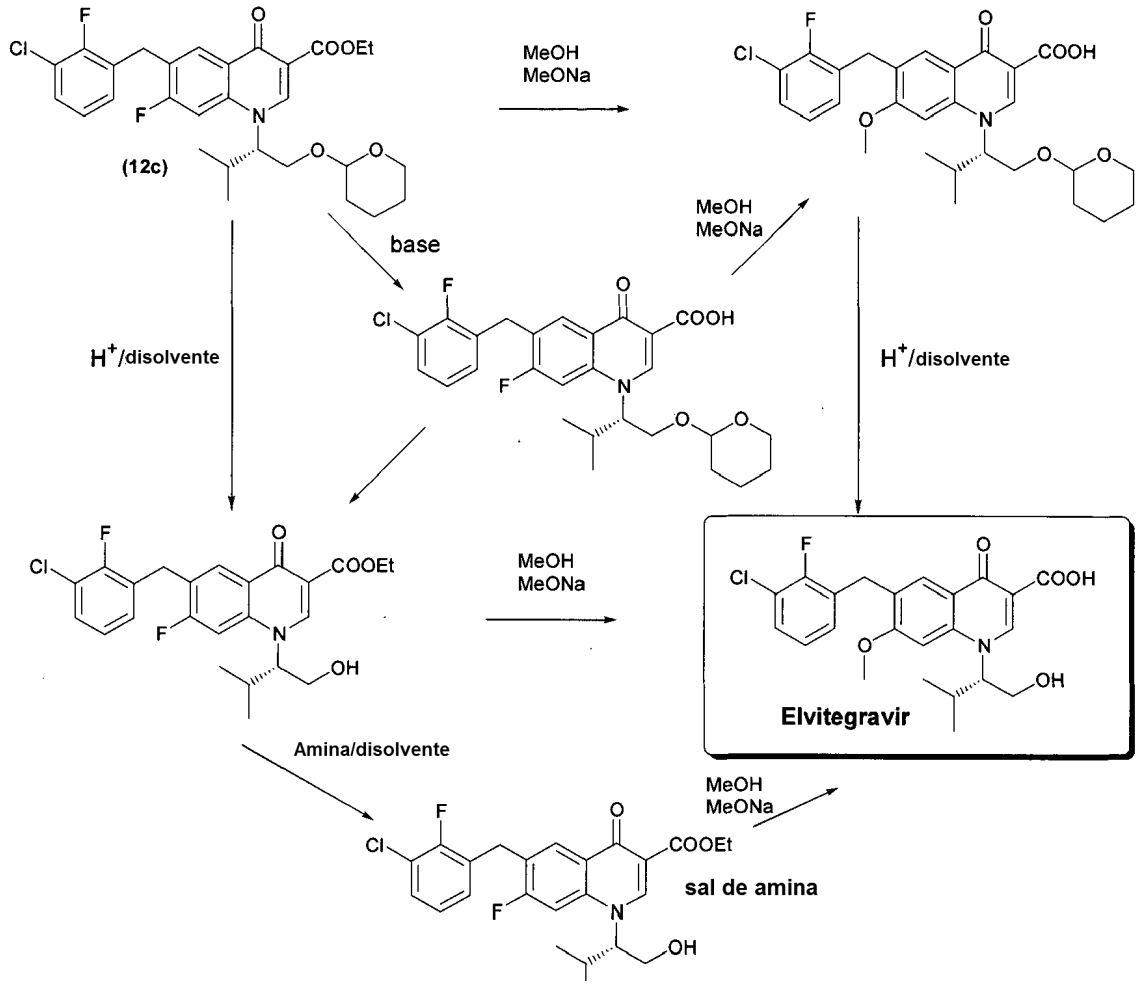
Esquema 1

El otro procedimiento descrito en la patente básica es el mismo que el descrito en el esquema 1 hasta el compuesto intermedio **8,** cuyo grupo hidroxilo está protegido con cloruro de terc-butildimetilsililo. El éter de sililo **9b** protegido obtenido de este modo se somete adicionalmente al acoplamiento de Negishi con bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc **11** en presencia de bis(dibencilidenacetona)paladio (0) y tris(2-furil)fosfina, para dar el intermedio protegido **12b**. El procedimiento restante es el mismo que en la ruta de síntesis anterior e incluye una desprotección alcalina para dar el hidroxiácido **13,** seguida de una reacción con metóxido de sodio (esquema 2).



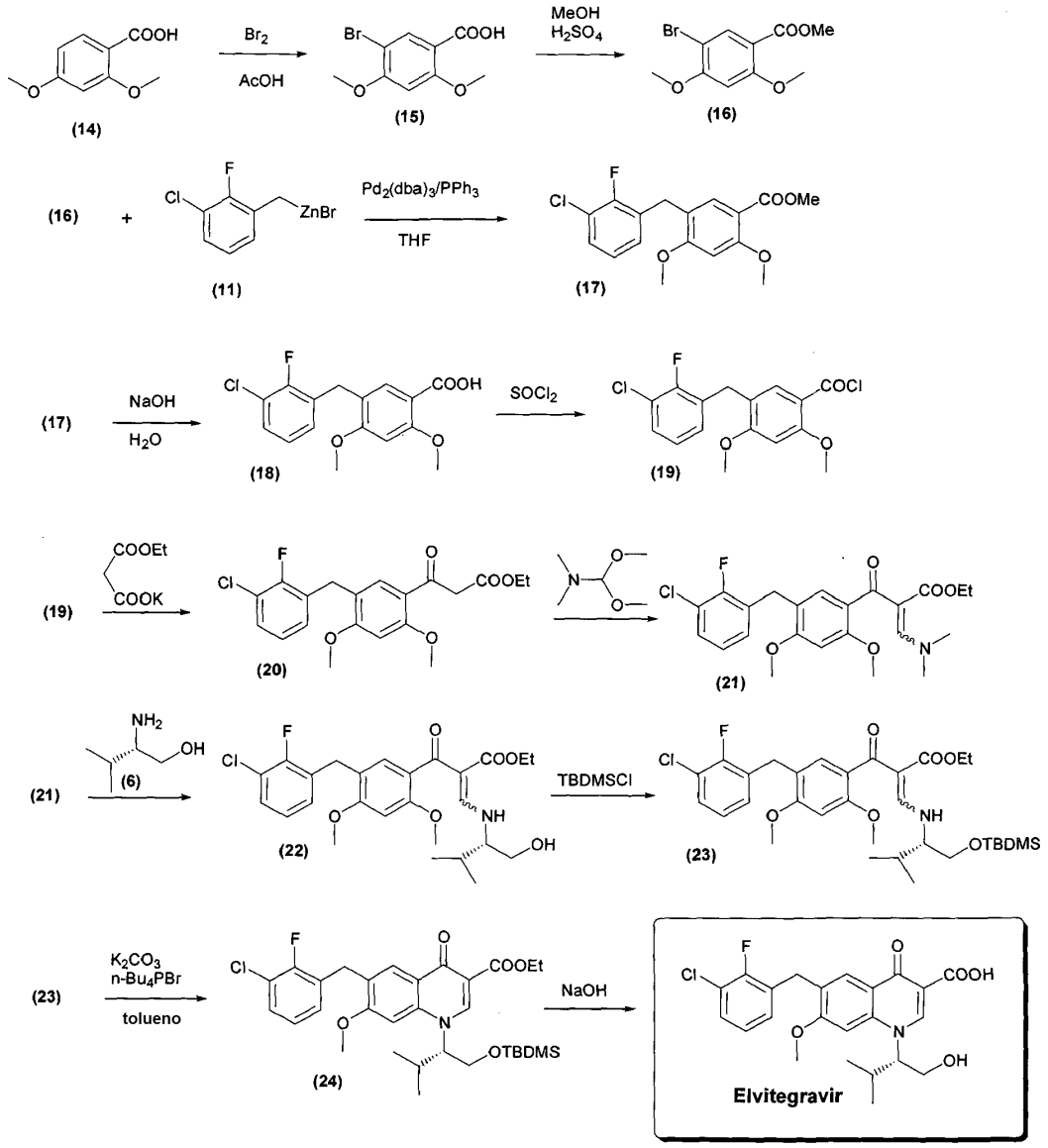
Esquema 2

La solicitud de patente de la empresa Matrix Laboratories, documento WO 2011/004389, describe una síntesis que es análoga al procedimiento de la patente básica, utilizando una protección del hidroxilo por medio de un grupo tetrahidro piranilo (esquema 3).



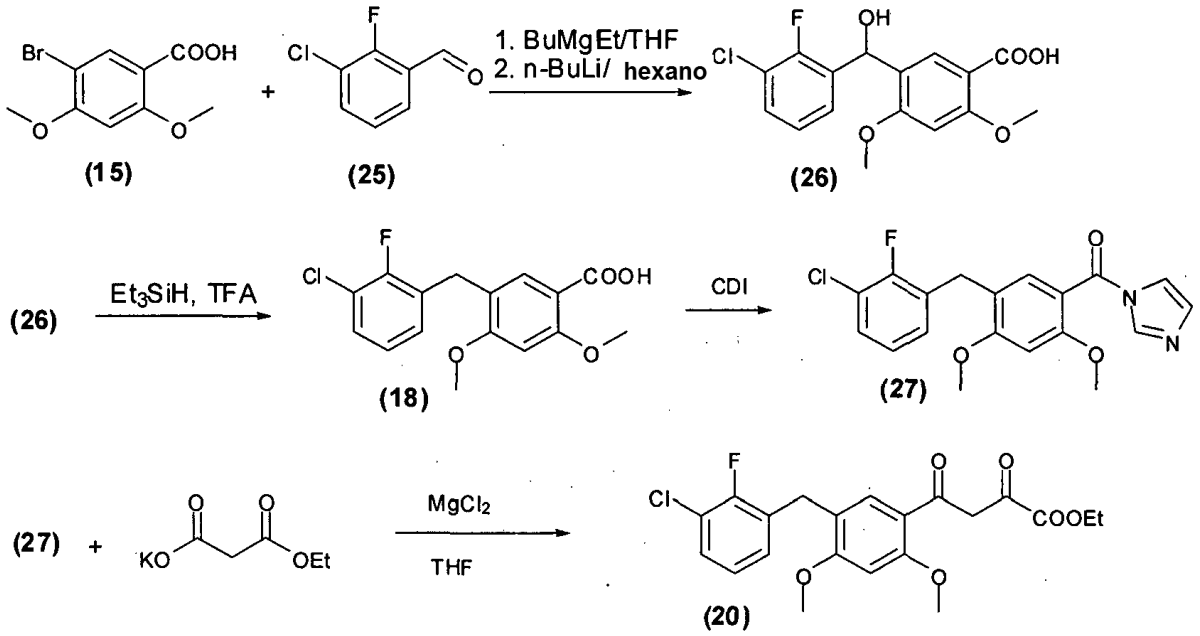
Esquema 3

La patente más reciente de la empresa Gilead Sciences, documento US 7.825.252 (esquema 3) comienza a partir de ácido 2,4-dimetoxibenzoico **14.** Este se convierte, a través de una secuencia de reacciones, en el éster metílico **16,** cuya reacción con bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc **11** proporciona el éster **17,** que se convierte en el β-cetoéster **20** en las etapas posteriores. Su reacción con DMF-dimetilacetal proporciona el benzoacrilato **21,** que reacciona adicionalmente con (S)-(+)-valinol **6** para proporcionar la enamina **22.** En la siguiente etapa, su grupo hidroxilo se protege mediante una reacción con cloruro de terc-butildimetilsililo y el compuesto resultante **23** se cicla posteriormente, dando el derivado de quinolona protegida **24.** La última etapa consiste en la hidrólisis del éster etílico, así como la eliminación del grupo TBDMS protector (esquema 4).



Esquema 4

El procedimiento descrito en la patente del procedimiento US 7.825.252 de Gilead Sciences utiliza una síntesis similar del anillo de quinolona a la de los procedimientos mencionados anteriormente; aunque con un procedimiento diferente de construcción de los intermedios clave (esquema 5). En la primera etapa de esta síntesis, el bromoácido **15** se convierte primero en la sal de magnesio y, después de la adición posterior de butil-litio, la sal resultante reacciona con el benzaldehído sustituido **25** y da el hidroxiácido **26**. En la siguiente etapa, el grupo hidroxi se reduce con el uso de trietilsilano y da el ácido **18.** A continuación, el ácido se convierte, a través de una reacción con carbonildiimidazol, en el derivado funcional de imidazol **27,** que reacciona posteriormente con etilmalonato de potasio, dando el β-cetoéster **20**. Las etapas restantes son las mismas que en los procedimientos mencionados anteriormente (esquema 5).

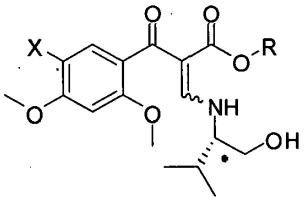


Esquema 5

En el documento US 2009/318702 se da a conocer un procedimiento de producción de elvitegravir a través de un nuevo intermedio, a partir de ácido 2,4-dimetoxibenzoico.

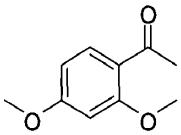
Divulgación de la invención

La presente invención da a conocer un procedimiento mejorado para producir los intermedios de elvitegravir de fórmula general **II,**



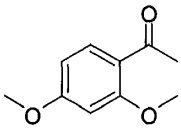
(II)

en la que X es Cl, Br, I, y en la que R es un alquilo C_1-C_4 ramificado o no ramificado, a partir de la potencialmente muy barata 2,4-dimetoxiacetofenona de fórmula **III,** producida en dos etapas a partir de resorcinol, que habitualmente está disponible en el mercado y que se produce en cantidades de toneladas.



(III)

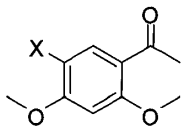
El procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende las siguientes etapas: la 2,4-dimetoxi acetofenona de fórmula **III**



(III)

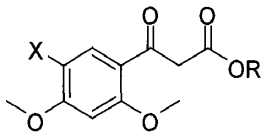
se halogena en el núcleo, produciendo el compuesto **IV.**

La halogenación se lleva a cabo, por ejemplo, en acetonitrilo o su mezcla con otros disolventes, a una temperatura comprendida en el intervalo de -10 a -40 ºC.



(**IV**)

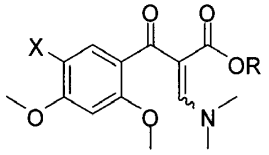
El compuesto IV, en el que X es Cl, Br o I, proporciona, a través de una reacción con carbonatos de dialquilo en presencia de bases fuertes, el acetato de benzoílo de fórmula general **V,**



(**V**)

Una base fuerte significa, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, alcóxido o disilazida, preferiblemente NaH, MeONa, *terc*-BuOK, *terc*-AmOK, 3,7-dimetil-3-octilato de potasio o hexametildisilazida de sodio o de potasio. La reacción con carbonatos de dialquilo se lleva a cabo en un disolvente, que es, por ejemplo, tetrahidrofurano o tolueno, o sus mezclas, a una temperatura aumentada, en una realización preferente, a una temperatura en el intervalo de 50ºC hasta el punto de ebullición del disolvente o la mezcla utilizados.

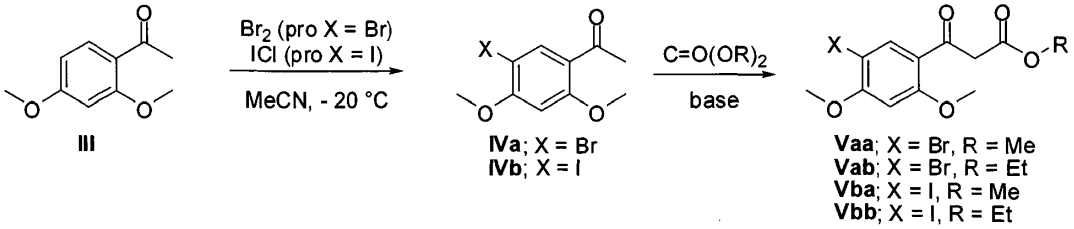
El compuesto de fórmula **V,** en la que X y R tienen el significado mencionado anteriormente, proporciona, a través de una reacción con reactivos de fórmula general $Me_2NC(OR^1)_2$ o $(Me_2N)_2COR^1$, en las que R^1 es un alquilo C1-C4 ramificado o no ramificado, el intermedio de fórmula general **VI,**



(**VI**)

El compuesto de fórmula **VI,** en la que X y R tienen el significado mencionado anteriormente, proporciona, a continuación, el intermedio **II** a través de una reacción con (S)-(+)–valinol.

Cuando se introduce un átomo de halógeno, por ejemplo, bromo o yodo, en la molécula de derivados de acetofenona, siempre existe una competencia entre la posibilidad de halogenación del grupo acetilo y la halogenación en el núcleo. Mientras que durante la halogenación de acetofenonas con la halogenación de un núcleo no activado se produce principalmente halogenación del grupo acetilo, en el caso de sustancias altamente activas, tales como 2,4-dimetoxiacetofenona, predomina la halogenación del núcleo. A pesar de esto, la síntesis de las correspondientes acetofenonas **IV** sustituidas con halógeno no es fácil, ya que la halogenación se produce simultáneamente en la cadena lateral, lo que da lugar a la producción de derivados dihalogenados. La bibliografía documenta la síntesis del compuesto **IVa** mediante simple trituración de acetofenona **III** con *N*-bromosuccinimida sin disolvente (Tetrahedron Lett. 2006, 47, 4707-4710), mediante bromación con bromuro de tetrabutilamonio en presencia de dimetildioxirano (Lett. Org. Chem. 2009, 6, 585-587), o mediante bromación con bromo en ácido acético a -20ºC (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 18, 2464-2473). Los primeros dos de los procedimientos mencionados anteriormente no son adecuados desde el punto de vista del proceso. Dado que el punto de congelación del ácido acético es de aproximadamente 16ºC, no es sorprendente que las soluciones de acetofenona **III** en ácido acético sean completamente sólidas a una temperatura de aproximadamente 0ºC y ni siquiera pueden agitarse con un agitador mecánico. Por tanto, este procedimiento publicado es bastante inaplicable. La síntesis del derivado de yodo **IVb** mediante yodación directa de la acetofenona **III** representa una situación similar. Una vez más, se describe la yodación con yoduro de tetrabutilamonio en presencia de dimetiloxirano (Lett. Org. Chem. 2009, 6, 585-587). Otra opción incluye la yodación por yodo mediada por Selectfluor (Chem. Commun. (Cambridge, Reino Unido) 2002, 488-489), que no es comercialmente interesante teniendo en cuenta el precio del Selectfluor.



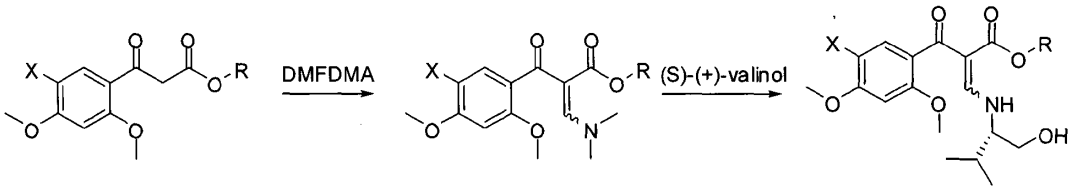
Esquema 6

En nuestros intentos de bromación del compuesto **III**, los inventores comprobaron primero si no había un error de datos en la bromación directa y si no podría llevarse a cabo en ácido acético a 20ºC. Sin embargo, en estas condiciones se forma una mezcla muy rica, que contiene tanto el compuesto sin reaccionar como mezclas de derivados monosustituidos, disustituidos y multisustituidos. A continuación, los inventores se centraron en la bromación directa en diversos disolventes mixtos que contenían ácido acético a -20ºC. Los mejores resultados se obtuvieron con el uso de una mezcla de ácido acético y acetonitrilo. Sorprendentemente, los inventores descubrieron que se obtenían incluso mejores resultados mediante la bromación de una suspensión del compuesto **III** en acetonitrilo a -20 ºC. Asimismo, ejecutaron la yodación de una manera similar con el uso de ICl, dando el derivado de yodo **IVb.**

En la bibliografía se describe la síntesis de acetatos de benzoílo a partir de las acetofenonas correspondientes mediante una reacción con carbonatos de alquilo catalizada mediante bases fuertes, con mayor frecuencia catalizadas por NaH. Mediante la aplicación de las condiciones descritas en la bibliografía, los inventores también sintetizaron benzoilacetatos de alquilo V. Asimismo, descubrieron que era posible utilizar, como bases, también otras sustancias, además de NaH, que son suficientemente básicas y presentan suficiente solubilidad en el disolvente utilizado, por ejemplo, metóxido de sodio o de potasio, terc-butóxido de sodio o de potasio, terc-amilato de sodio o de potasio, y, preferiblemente, hexametildisilazida de sodio o de potasio o 3,7-dimetil-3-octilato de potasio (KDMO).

En la siguiente parte de la síntesis, la estrategia se basa en procedimientos bien conocidos de síntesis del esqueleto de quinolona, que también se utiliza en la industria en la producción de ciertas quinolonas antibacterianas. El procedimiento mostrado en el esquema 7 consiste en la conversión de acetatos de benzoílo a través de una reacción con ortoformiatos en los correspondientes derivados alcoximetileno, o una reacción con dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA), o sus equivalentes (por ejemplo, reactivo de Bredereck) en los derivados dimetilaminometileno correspondientes, en el presente caso en los compuestos **VI.** Esta reacción normalmente se lleva a cabo mediante calentamiento de acetatos de benzoílo con DMFDMA solo, o en una mezcla con disolventes adecuados (por ejemplo, DMF o tolueno) a una temperatura aumentada. Por lo general, se utilizó una reacción en DMFDMA solo, en el que el tiempo de reacción requerido para la conversión total en **VI** fue el más corto.

Una reacción de los compuestos **VI** con (S)-(+)-valinol se describe para compuestos similares, por ejemplo, en el documento US 7.825.252 o WO 2009/089263, en la que la reacción se lleva a cabo sin aislamiento del dimetilaminometileno intermedio de la etapa de reacción anterior, que se lleva a cabo en tolueno. La reacción puede llevarse a cabo, además de en tolueno, en una serie de otros disolventes, por ejemplo, en THF, acetonitrilo y una serie de alcoholes. Se observó la mejor conversión a temperatura de laboratorio en metanol, cuando después de 1 hora de agitación el compuesto de partida **VI** ya no estaba presente en la mezcla de reacción (HPLC).



Vaa; X = Br, R = Me
Vab; X = Br, R = Et
Vba; X = I, R = Me
Vbb; X = I, R = Et

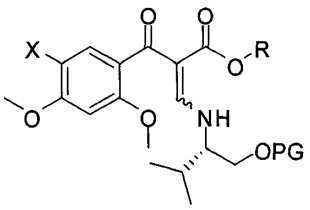
VIaa; X = Br, R = Me
VIab; X = Br, R = Et
VIba; X = I, R = Me
VIbb; X = I, R = Et

IIaa; X = Br, R = Me
IIab; X = Br, R = Et
IIba; X = I, R = Me
IIbb; X = I, R = Et

Esquema 7

También se da a conocer un procedimiento para la preparación de elvitegravir de fórmula **I**, que utiliza el intermedio **II** de acuerdo con la presente invención, que comprende, por ejemplo, las etapas siguientes:

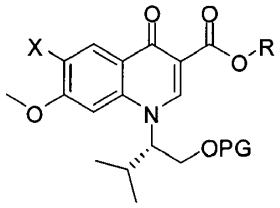
El compuesto **II** se convierte en el intermedio protegido **VII,**



(**VII**)

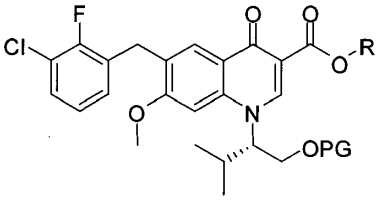
en la que PG puede ser, por ejemplo, un grupo terc-butildimetilsililo, u otro grupo protector adecuado para la protección del átomo de oxígeno, tal como se define, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición. Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts, y el intermedio obtenido de este modo se convierte,

mediante ciclación con un agente de ciclación adecuado, tal como con O, N-bis-trimetilsililacetamida, en el derivado de quinolina de fórmula **VIII,**



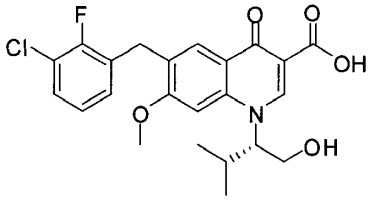
(**VIII**)

que después, a través de una reacción con bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc, catalizada por un catalizador de Pd adecuado, proporciona el intermedio de fórmula **IX,**



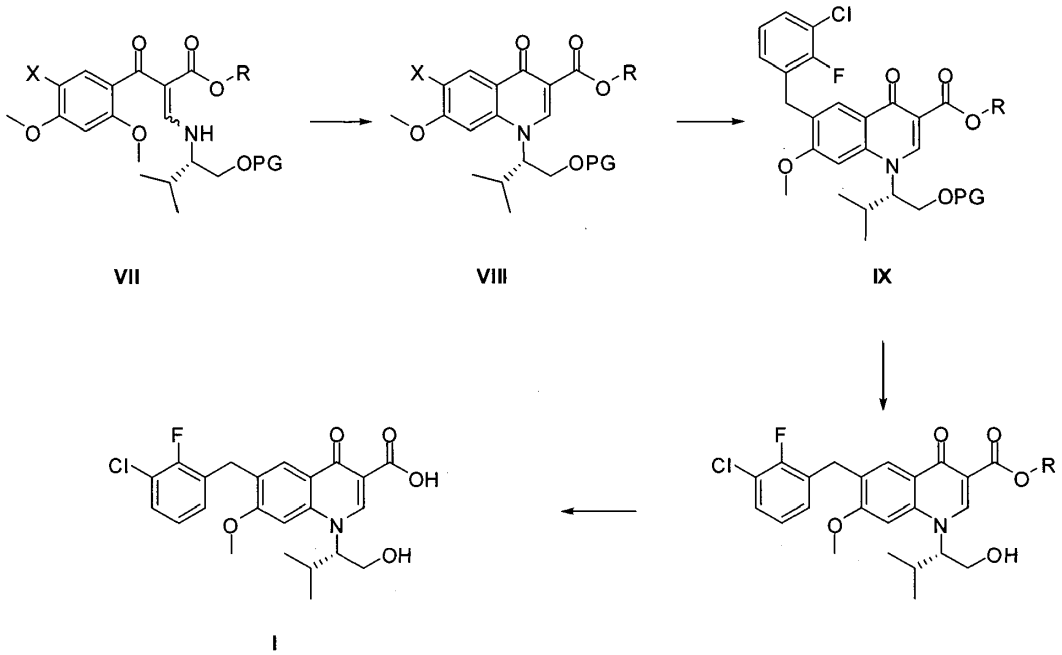
(**IX**)

que, después de la desprotección y la hidrólisis, se convierte en elvitegravir de fórmula **I** mediante una modificación del procedimiento conocido.



(**I**)

Los intermedios de fórmula **II** se pueden convertir en elvitegravir (**I**) usando varios procedimientos que se describen en la bibliografía de patentes y se resumen en la sección de Técnica anterior. Después de la protección con un grupo protector adecuado, los compuestos obtenidos de fórmula **VII** se ciclan primero, por ejemplo, calentando con BSA, obteniendo el derivado de quinolona de fórmula **VIII.** Este se convierte después, a través de una reacción con bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc, catalizada por un catalizador de Pd adecuado, en el intermedio protegido de fórmula **IX.** En las etapas posteriores, se elimina el grupo PG protector y el éster se hidroliza, obteniéndose un ácido carboxílico. Estas etapas pueden ejecutar en cualquier orden. La opción más conveniente consiste en no llevar a cabo el aislamiento y purificación del intermedio **IX,** llevar a cabo una descomposición ácida de la mezcla de reacción, durante la cual se produce desililación y, a continuación, realizar una hidrólisis alcalina del éster y obtener elvitegravir directamente después de la acidificación.



Esquema 8

Las reacciones se monitorizaron de forma rutinaria con el uso de HPLC en un dispositivo HP 1050 equipado con una columna Phenomenex Luna 5µ C18(2), de 250 x 4,6 mm y un detector UV, 277 nm. Fase A: 1,2 g de NaH_2PO_4/1l de agua (pH = 3,0); Fase B: metanol.

La invención se explica de manera más detallada en los ejemplos de trabajo siguientes. Estos ejemplos, que ilustran la mejora del procedimiento de preparación de acuerdo con la invención, tienen un carácter exclusivamente ilustrativo y no limitan el alcance de la invención de ningún modo.

Ejemplos

Ejemplo 1

1-(5-bromo-2,4-dimetoxifenil)etanona (IVa)

Una solución de 2,4-dimetoxiacetofenona (**III;** 180 g, 1 mol) en acetonitrilo (2.000 ml) se enfrió a -15ºC en atmósfera de nitrógeno y se añadió bromo (200 g) con un dispensador lineal a la misma temperatura durante 2 horas y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 3 horas. La suspensión resultante se vertió en una mezcla de agua-hielo, se aspiró la fracción insoluble, se lavó con agua y se secó en un secador de vacío a 50ºC. Se obtuvieron 248,8 g (96%) de cristales rosados con una pureza según HPLC del 93,5%, que se puede utilizar para la siguiente reacción. La cristalización de 100 g de este producto bruto en metanol proporcionó 93 g (93%) de cristales incoloros con un punto de fusión de 140-142ºC y una pureza por HPLC del 97,7%. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,12 (s, 1H, H-5), 6,46 (s, 1H, H-3), 3,97 (s, 3H, MeO), 3,94 (s, 3H, MeO), 2,55 (s, 3H, MeCO).

Ejemplo 2

1-(5-yodo-2,4-dimetoxifenil)etanona (IVb)

Una solución de 2,4-dimetoxiacetofenona (**III;** 18 g, 0,1 mol) en acetonitrilo (150 ml) se enfrió a -20ºC en atmósfera de nitrógeno y se añadió una solución de ICl (20 g) en acetonitrilo (10 ml) con un dispensador lineal a la misma temperatura durante 1 hora y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 3 horas. La suspensión resultante se vertió en una mezcla de agua-hielo, se aspiró la fracción insoluble, se lavó con agua y se secó en un secador de vacío a 50ºC. La cristalización del producto bruto en metanol proporcionó 28,5 g (93%) de cristales de color ligeramente púrpura con un punto de fusión de 144-145ºC y una pureza por HPLC del 98,9%. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,23 (s, 1H, H-5), 6,39 (s, 1H, H-3), 3,94 (s, 6H, MeO), 2,56 (s, 3H, MeCO).

Ejemplo 3

3-(5-bromo-2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo (Vaa)

Una carga de una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (6 g) se cubrió con hexano (50 ml) en atmósfera de

nitrógeno, se agitó brevemente y, después, se aspiró el hexano con una jeringa a través de un septo. Todo el procedimiento se repitió dos veces más y, finalmente, el NaH se cubrió con tolueno (50 ml). Se añadió carbonato de dimetilo (9 g, 0,1 mol) a esta suspensión y se añadió una solución de 1-(5-bromo-2,4-dimetoxifenil)etanona (**IVa;** 13 g, 50 mmol) en THF seco (120 ml) con un dispensador lineal a la temperatura de 80ºC durante 1 hora y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora adicional. A continuación, la mezcla de reacción todavía caliente se vertió sobre una mezcla de hielo-agua y la mezcla resultante se acidificó con HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml, 2 x 100 ml). El extracto resultante se lavó con salmuera (3 x 100 ml) y se secó con $MgSO_4$ con una adición de Carborafin. Mediante recristalización en metanol, el producto de evaporación proporcionó 11,2 g de cristales incoloros con un punto de fusión de 109-111ºC y una pureza por HPLC del 98,8%. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,14 (s, 3H, H-5), 6,44 (s, 3H, H-3), 3,95 (s, 3H, MeO), 3,91 (s, 5H, MeO + CH_2), 3,67 (s, 3H, COOMe).

Ejemplo 4

3-(5-bromo-2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo (Vab)

Usando el procedimiento del ejemplo 3 con el uso de carbonato de dietilo, la cristalización final a partir de etanol proporcionó el compuesto **Vab** con un rendimiento del 78% con un punto de fusión de 81-84ºC y una pureza por HPLC del 97,4%. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,04 (s, 1H, H-5), 6,48 (s, 1H, H-3), 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, $O\underline{CH_2}CH_3$), 3,95 (s, 3H, MeO), 3,90 (s, 3H, MeO), 3,84 (s, 2H, CH_2), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$).

Ejemplo 5

3-(5-yodo-2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo (Vba)

Usando el procedimiento del ejemplo 3 con el uso de 1-(5-yodo-2,4-dimetoxifenil)etanona (**IVb**) se obtuvo el compuesto **Vba** con un punto de fusión de 120 a 123ºC y una pureza por HPLC del 99,2% con el rendimiento del 72%. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,34 (s, 1H, H-5), 6,37 (s, 1H, H-3), 3,95 (s, 3H, MeO), 3,91 (s, 5H, MeO + CH_2), 3,71 (s, 3H, COOMe).

Ejemplo 6

3-(5-yodo-2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo (Vbb)

Se añadió carbonato de dietilo (10 g, 85 mmol) a una solución comercial al 50% de KDMO en heptano (20 g, 51 mmol) y se añadió una solución de 1-(5-yodo-2,4-dimetoxifenil)etanona (**IVb**; 10 g, 33 mmol) en THF seco (100 ml) con un dispensador lineal a la temperatura de 80ºC durante 1 hora y la mezcla se agitó durante otras 4 horas a esta temperatura. Después, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo-agua y la mezcla resultante se acidificó con HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml, 2 x 50 ml). El extracto resultante se lavó con salmuera (3 x 5 ml) y se secó con $MgSO_4$ con una adición de Carborafin. Mediante recristalización en metanol, el producto de evaporación proporcionó 8,1 g (65%) de cristales incoloros con un punto de fusión de 87-89 ºC y una pureza por HPLC del 97,3 %. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,34 (s, 1H, H-5), 6,37 (s, 1H, H-3), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, $O\underline{CH_2}CH_3$), 3,95 (s, 3H, MeO), 3,91 (s, 3H, MeO), 3,89 (s, 2H, CH_2), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, $\underline{OCH_2CH_3}$).

Ejemplo 7

2-(5-bromo-2,4-dimetoxibenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo (VIaa)

Una mezcla de 3-(5-bromo-2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo (**Vaa**; 12,5 g, 39,4 mmol) y DMFDMA (30 ml) se agitó en nitrógeno a 80ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y la cristalización a partir de metanol proporcionó 12,7 g de cristales de color amarillo (87%) con un punto de fusión de 122-124ºC y una pureza por HPLC del 99,1%. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,79 (s, 1H, -CH=), 7,64 (s, 1H, H-5), 6,41 (s, 1H, H-3), 3,89 (s, 3H, MeO), 3,80 (s, 3H, MeO), 3,51 (s, 3H, COOMe), 3,03 (s, 6H, Me_2N).

Ejemplo 8

2-(5-bromo-2,4-dimetoxibenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (VIab)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 7 con el uso de 3-(5-bromo-2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo (**Vab**) se obtuvo el compuesto **VIba** con un punto de fusión de 120-140ºC y una pureza por HPLC del 98,8% con el rendimiento del 92%. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,74 (s, 1H, -CH=), 7,64 (s, 1H, H-5), 6,41 (s, 1H, H-3), 3,91-4,01 (m, 5H, MeO + $O\underline{CH_2}CH_3$), 3,81 (s, 3H, MeO), 3,03 (s, 6H, Me_2N), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$).

Ejemplo 9

2-(5-yodo-2,4-dimetoxibenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo (VIba)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 7, a partir de 3-(5-yodo-2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo (**Vba**), se obtuvo 2-(5-yodo-2,4-dimetoxibenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo (**VIba**) en forma de cristales amarillos con un punto de fusión de 153-157ºC y una pureza por HPLC del 97,7% con el rendimiento del 83%. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,97 (s, 1H, -CH=), 7,63 (s, 1H, H-5), 6,35 (s, 1H, H-3), 3,92 (s, 3H, MeO), 3,81 (s, 3H, MeO), 3,51 (s, 3H, COOMe), 3,03 (s, 6H, Me_2N).

Ejemplo 10

2-(5-yodo-2,4-dimetoxibenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (VIbb)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 7, a partir de 3-(5-yodo-2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo (**Vbb**), se obtuvo 2-(5-yodo-2,4-dimetoxibenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (**VIbb**) en forma de cristales amarillos con un punto de fusión de 151-156ºC y una pureza por HPLC del 98,9% con el rendimiento del 87%. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,95 (s, 1H, -CH=), 7,64 (s, 1H, H-5), 6,35 (s, 1H, H-3), 3,91-4,03 (m, 5H, MeO + $O\underline{CH_2}CH_3$), 3,81 (s, 3H, MeO), 3,03 (s, 6H, Me_2N), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$).

Ejemplo 11

3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-bromo-2,4-dimetoxibenzoil)-acrilato de (*S*)-metilo (IIaa)

Una solución de (S)-(+)-valinol (5 g, 48,5 mmol) en metanol (20 ml) se añadió a una suspensión de 2-(5-bromo-2,4-dimetoxibenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo (**VIaa**; 16,4 g, 44 mmol) en metanol (120 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura del laboratorio durante 1 hora. La mezcla se evaporó a 1/3 del volumen y, después de enfriar, los cristales separados se aspiraron, se lavaron con hexano (25 ml) y agua (2 x 25 ml). Después de secar, se obtuvieron 18,2 g del compuesto (96%) con un punto de fusión de 141-145ºC y una pureza por HPLC del 98,5%. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,86 (bt, 1H, OH), 7,95 (d, 1H, -CH=), 7,52 (s, 1H, H-5), 6,41 (s, 1H, H-3), 3,92 (s, 3H, MeO), 3,63-3,78 (m, 5H, MeO + $\underline{CH_2}OH$), 3,53 (s, 3H, COOMe), 3,05-3,12 (m, 1H, CHN), 1,92-2,00 (m, 1H, $\underline{CH}Me_2$), 0,95-1,01 (m, 6H, $CH\underline{Me_2}$

Ejemplo 12

3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-bromo-2,4-dimetoxibenzoil)-acrilato de (*S*)-etilo (IIab)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 11, a partir de 2-(5-bromo-2,4-dimetoxibenzoil)-3-(dimetilamino) acrilato de etilo (**VIab**), se obtuvo 3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-bromo-2,4-dimetoxibenzoil)acrilato de (S)-etilo (**IIab**) con un rendimiento del 89% en forma de cristales amarillentos con un punto de fusión de 113-116ºC y una pureza por HPLC del 95,7%. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,87 (bt, 1H, OH), 8,09 (bd, 1H, -CH=), 7,52 (s, 1H, H-5), 6,42 (s, 1H, H-3), 3,91-4,03 (m, 5H, MeO + $O\underline{CH_2}CH_3$), 3,72-3,90 (m, 5H, MeO + $\underline{CH_2}OH$), 3,05-3,11 (m, 1H, $\underline{CH}N$), 1,87-2,08 (m, 1H, $CHMe_2$), 0,92-1,05 (m, 9H, $CH\underline{Me_2}$ + $OCH_2\underline{CH_3}$).

Ejemplo 13

3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-yodo-2,4-dimetoxibenzoil)-acrilato de (*S*)-metilo (IIba)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 11, a partir de 2-(5-yodo-2,4-dimetoxibenzoil)-3-(dimetilamino) acrilato de etilo (**VIba**), se obtuvo 3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-yodo-2,4-dimetoxibenzoil)acrilato de (S)-etilo (**IIba**) con un rendimiento del 83% en forma de cristales amarillentos con un punto de fusión de 115-119ºC y una pureza por HPLC del 97,2%. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,87 (bt, 1H, OH), 8,09 (bd, 1H, -CH=), 7,52 (s, 1H, H-5), 6,56 (s, 1H, H-3), 3,92 (s, 3H, MeO), 3,64-3,80 (m, 5H, MeO + $\underline{CH_2}OH$), 3,55 (s, 3H, COOMe), 3,05-3,13 (m, 1H, $\underline{CH}N$), 1,92-2,02 (m, 1H, $\underline{CH}Me_2$), 0,97-1,03 (m, 6H, $CH\underline{Me_2}$).

Ejemplo 14

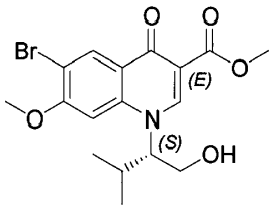
3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-yodo-2,4-dimetoxibenzoil)-acrilato de (*S*)-etilo (IIbb)

Una mezcla de 3-(5-yodo-2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo (**Vbb**; 7,6 g, 20 mmol) y DMFDMA (10 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80ºC durante 4 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se disolvió en metanol (50 ml) y a esta solución se añadió una solución de *(R)-(+)*-valinol (2,5 g, 24,3 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura del laboratorio durante 2 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se disolvió en acetato de etilo y esta solución se agitó con salmuera (2 x 25 ml) y se secó con $MgSO_4$. Después de la evaporación, el producto de la evaporación se purificó mediante cristalización en etanol. Se obtuvieron 8,5 g (87 %) de cristales amarillentos con un punto de fusión de 111-116ºC y una pureza por HPLC del 98,1%. RMN ^{1}H (250

MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,88 (bt, 1H, OH), 7,98 (d, 1H, -CH=), 7,66 (s, 1H, H-5), 6,36 (s, 1H, H-3), 3,91-4,01 (m, 5H, MeO + $O\underline{CH_2}CH_3$), 3,71-3,90 (m, 5H, MeO + $\underline{CH_2}OH$), 3,05-3,16 (m, 1H, $\underline{CH}N$), 1,81-2,02 (m, 1H, $\underline{CH}Me_2$), 0,93-1,05 (m, 9H, $CH\underline{Me_2}$ + $OCH_2\underline{CH_3}$).

Ejemplo de referencia 15

6-bromo-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxilato de (S)-metilo



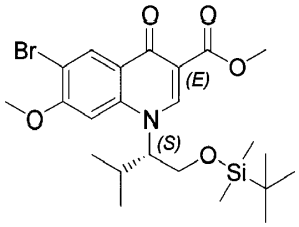
Fórmula resumen: $C_{17}H_{20}BrNO_5$

Peso molecular: 398,25

Se añadió BSA (3 g) a una solución de 3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-bromo-2,4-dimetoxi-benzoil) acrilato de (S)-metilo (**IIaa;** 1,72 g, 4 mmol) en DMF (25 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura del baño de 100ºC durante 5 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua, se agitó durante la noche a la temperatura de laboratorio. Después de la aspiración, el lavado con agua y el secado, se obtuvieron 1,4 g (88%) de cristales con un punto de fusión de 140-1456ºC y una pureza por HPLC del 99,4%).

Ejemplo de referencia 16

6-bromo-1-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de (S)-metilo



Fórmula resumen: $C_{23}H_{34}BrNO_5Si$

Peso molecular: 512,51

Una solución de 6-bromo-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxilato de (S)-metilo (1 g , 2,5 mmol), imidazol (1,5 g, 22 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,5 g, 10 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a la temperatura del laboratorio durante 1 hora. Después de la adición de acetato de etilo (50 ml), la mezcla se lavó con agua y después se secó con $MgSO_4$. La cristalización del producto de la evaporación en tolueno proporcionó 0,6 g (59%) del compuesto con un punto de fusión de 227-235ºC.

Ejemplo 17

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico-elvitegravir (I)

Se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,1 g) a una solución de 6-bromo-1-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de (S)-metilo (0,5 g, 1 mmol) en THF (5 ml) como catalizador y, después, se añadió una solución 1M de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc en THF (1,5 ml) con un dispensador lineal a 90ºC en atmósfera de argón y, después, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en HCl 1 M (20 ml), la mezcla se agitó a la temperatura de laboratorio durante 4 horas y después se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 20 ml). El extracto obtenido se evaporó hasta sequedad sin secar, se disolvió en metanol (5 ml) y, después de la adición de una solución de NaOH (1 g) en agua (10 ml), la mezcla se agitó a la temperatura del laboratorio durante la noche. Después de la acidificación con ácido acético y refrigeración, la mezcla se dejó durante la noche en un refrigerador. Después de aspirar, se obtuvieron 0,25 g (56%) del compuesto con un punto de fusión de 193-202ºC (descomp.) y una pureza por HPLC del 96,3%.

Ejemplo 18

3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-bromo-2,4-dimetoxibenzoil)-acrilato de (*R*)-metilo (R-IIaa)

Una solución de (R)-(+)-valinol (1 g, 9,7 mmol) en metanol (5 ml) se añadió a una suspensión de 2-(5-bromo-2,4-dimetoxibenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo (**VIaa;** 3,7 g, 10 mmol) en metanol (30 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura del laboratorio durante 1 hora. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se disolvió en acetato de metilo y esta solución se agitó con salmuera (2 x 15 ml) y después se secó con $MgSO_4$. Después de la evaporación, el producto de la evaporación obtenido se volvió a purificar mediante cristalización doble en metanol. Se obtuvieron 3,2 g (74%) de cristales amarillentos con un punto de fusión de 144-146ºC con una pureza por HPLC del 99,6%. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,76 (bt, 1H, OH), 7,92 (d, 1H, -CH=), 7,50 (s, 1H, H-5), 6,45 (s, 1H, H-3), 3,94 (s, 3H, MeO), 3,82 (s, 3H, MeO), 3,61-3,71 (m, 1H, $\underline{CH_2}$OH), 3,57 (s, 3H, COOMe), 3,03-3,14 (m, 1H, $\underline{CH_2OH)}$, 1,90-2,01 (m, 1H, $\underline{CH}Me_2$), 0,97-1,02 (m, 6H, $CH\underline{Me_2}$).

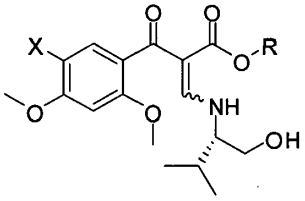
Ejemplo 19

Ácido (R)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico-elvitegravir (*R*-I)

Usando el procedimiento descrito en los ejemplos 15-17, a partir de 3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-bromo-2,4-dimetoxibenzoil)acrilato) de (*R*)-metilo (*R*-**IIaa**), se obtuvo ácido *(R)*-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico-elvitegravir (*R*-**I**), con un rendimiento del 17% sin aislamiento de intermedios en forma de cristales incoloros con un punto de fusión de 197-201ºC.

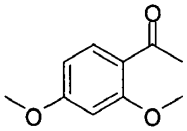
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de producción de un compuesto de fórmula general **II,**



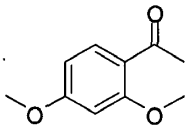
(II)

en la que X es Cl, Br, I, y en la que R es un alquilo C_1-C_4 ramificado o no ramificado, **caracterizado porque** se utiliza 2,4-dimetoxiacetofenona de fórmula **III** como compuesto de partida para la preparación del compuesto **II.**



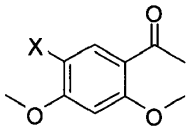
(III)

2. Procedimiento de producción, según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la 2,4-dimetoxiacetofenona de fórmula **III**



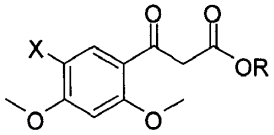
(III)

se halogena en el núcleo, produciendo el compuesto **IV,**



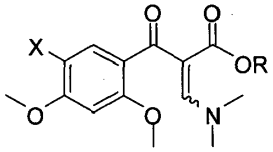
(IV)

en la que X es Cl, Br, o I, que proporciona, a través de una reacción con carbonatos de dialquilo en presencia de bases fuertes, un acetato de benzoílo de fórmula general **V,**



(V)

en la que X y R tienen el significado mencionado anteriormente, que proporciona, a través de una reacción con reactivos de fórmula general $Me_2NC(OR^1)_2$ o $(Me_2N)_2COR^1$, en la que Me es un grupo metilo y R^1 es un alquilo C_1-C_4 ramificado o no ramificado, un intermedio de fórmula general **VI,**



(VI)

en la que X y R tienen el significado mencionado anteriormente, que a continuación proporciona, a través de una reacción con (S)-(+)–valinol, el intermedio de fórmula **II.**

3. Procedimiento de producción, según la reivindicación 2, **caracterizado porque** la halogenación se lleva a cabo en un disolvente, que es acetonitrilo y/o sus mezclas con otros disolventes.

4. Procedimiento de producción, según la reivindicación 3, **caracterizado porque** la halogenación se lleva a cabo a temperaturas en el intervalo de -10ºC a -40ºC.

5. Procedimiento de producción, según la reivindicación 2, **caracterizado porque** la base fuerte para la reacción con carbonatos de dialquilo se selecciona entre hidruros de metales alcalinos, alcóxidos o disilazidas, preferiblemente NaH, metóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, *terc*-amilato de potasio, 3,7-dimetil-3-octilato de potasio o hexametildisilazida de sodio o de potasio.

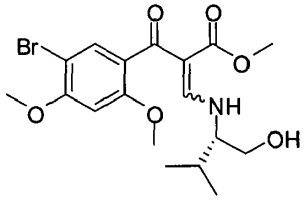
6. Procedimiento de producción, según la reivindicación 5, **caracterizado porque** la reacción con carbonatos de dialquilo se lleva a cabo en un disolvente, que es tetrahidrofurano, tolueno o sus mezclas, a una temperatura en el intervalo desde 50ºC hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado.

7. Procedimiento de producción, según la reivindicación 2, **caracterizado porque** el reactivo de fórmula general $Me_2NC(OR^1)_2$ es *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal.

8. Procedimiento de producción, según la reivindicación 2, **caracterizado porque** la reacción con (*S*)-(+)-valinol se lleva a cabo en un disolvente que se selecciona entre tetrahidrofurano, tolueno o un alcohol C_1-C_4 ramificado o no ramificado, o en su mezcla con otros disolventes.

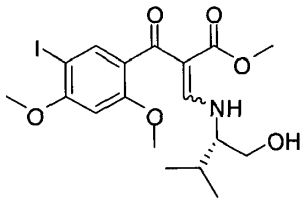
9. Procedimiento de producción, según la reivindicación 8, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo a temperaturas en el intervalo de 20ºC a 50ºC.

10. 3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-bromo-2,4-dimetoxibenzoil)-acrilato de (*S*)-metilo (**IIaa**).



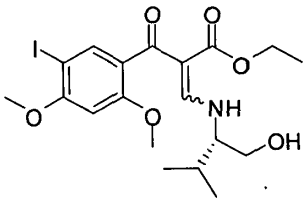
(**IIaa**)

11. 3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-yodo-2,4-dimetoxibenzoil)-acrilato de (*S*)-metilo (**IIba**).



(**IIba**)

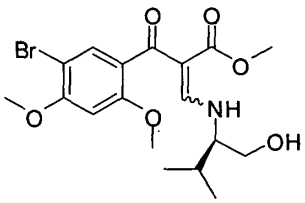
12. 3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-yodo-2,4-dimetoxibenzoil)-acrilato de (*S*)-etilo (**IIbb**).



(**IIbb**)

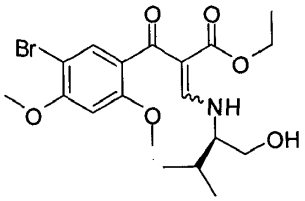
13. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 9, **caracterizado porque** en vez de una reacción con (*S*)-(+)-valinol se utiliza una reacción con (*R*)-(+)-valinol y el compuesto **II** se prepara en la configuración *(R)*.

14. 3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-bromo-2,4-dimetoxibenzoil)-acrilato de (*R*)-metilo (*R*-**IIaa**).



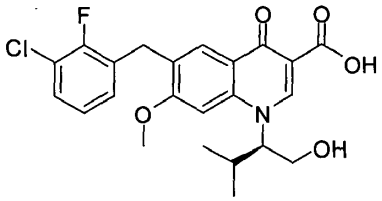
(*R*-**IIaa**)

15. 3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-bromo-2,4-dimetoxibenzoil)-acrilato de (*R*)-etilo (*R*-**IIab**).



(*R*-**IIab**)

16. Uso de los compuestos, según las reivindicaciones 14 ó 15, para la síntesis de (*R*)-elvitegravir (*R*-**I**).



(*R*-**I**)