

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 562**

51 Int. Cl.:

**C07D 493/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2010 PCT/IN2010/000625**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2011 WO2011048604**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2010 E 10795061 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2477992**

54 Título: **Procesos para la preparación de darunavir y su forma amorfa**

30 Prioridad:

**17.09.2009 IN CH22572009  
08.01.2010 IN CH00542010  
05.04.2010 IN CH09392010**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.06.2017**

73 Titular/es:

**MYLAN LABORATORIES LIMITED (100.0%)  
Plot No. 564/A/22, Road No. 92, Jubilee Hills,  
Hyderabad  
500033 Andhra Pradesh , IN**

72 Inventor/es:

**VELLANKI, SIVA RAMA PRASAD;  
SAHU, ARABINDA;  
KATUKURI, ARAVIND KUMAR;  
VANAMA, VIKRAM;  
KOTHARI, SATISHBABU;  
PONNEKANTI, VENKATA SURYANARAYANA y  
DATTA, DEBASHISH**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 619 562 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

Procesos para la preparación de darunavir y su forma amorfa

Campo de la invención

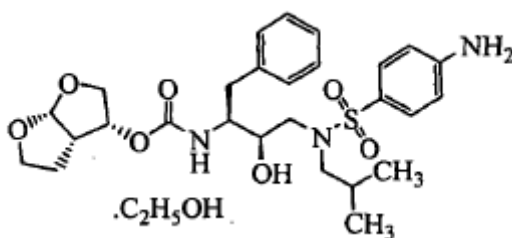
5 La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de darunavir amorfo, que está sustancialmente libre de impureza difuranilo de fórmula (1).

Además, la presente invención también describe una composición farmacéutica de darunavir, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables que tienen la impureza difuranilo de fórmula (1) inferior al 0.1%.

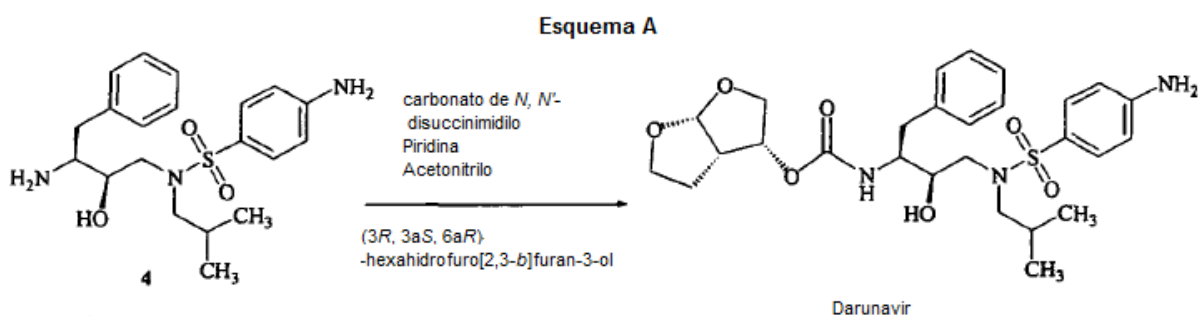
Antecedentes de la invención

10 La marca comercial darunavir es PREZISTA, anteriormente conocida como TMC114, que se utiliza para tratar la infección por HIV. Es un inhibidor de la proteasa desarrollado por la compañía farmacéutica Tibotec. El darunavir es un inhibidor de la proteasa (PI) de segunda generación, diseñado específicamente para superar problemas con los agentes más antiguos de esta clase, como el indinavir.

15 El etanolato de darunavir tiene el nombre químico: (3*R*, 3*aS*, 6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-il éster monoetanolato del ácido [(1*S*,2*R*)-3-[[4-aminofenil] sulfonil](2-metilpropil)amino]- 2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbámico y tiene la siguiente fórmula estructural:

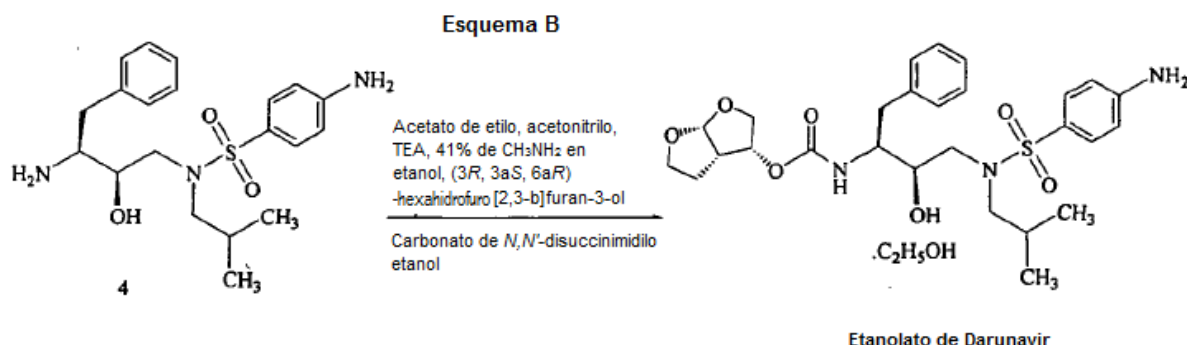


20 El darunavir y su proceso se describen primero en US 6248775, en donde se hace reaccionar 2*R*-hidroxi-3-[[4-aminofenil]sulfonil](2-metilpropil)amino]-1*S*-(fenilmetil) propilamina (4) con (3*R*, 3*aS*, 6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol en acetonitrilo anhidro en presencia de carbonato de *N*, *N'*-disuccinimidilo, piridina anhidra a temperatura ambiente seguido de tratamiento para obtener el darunavir (esquema A).

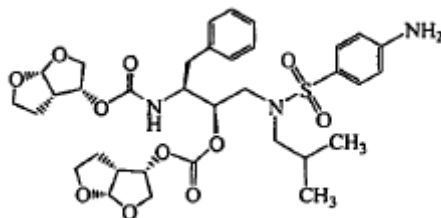


US 20050250845 describe los diversos solvatos de darunavir incluyendo etanolato y el método para su preparación, así como su uso como medicamento. La misma aplicación reveló el darunavir amorfo por espectros Raman sin detalles del proceso.

25 WO 2005063770 describe un proceso para la preparación de etanolato de darunavir, en donde se hace reaccionar 2*R*-hidroxi-3-[[4-aminofenil]sulfonil](2-metilpropil)amino]-1*S*-(fenilmetil)propil amina (4) con (3*R*, 3*aS*, 6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol en presencia de carbonato de *N*,*N'*-disuccinimidilo, trietilamina, 41% de metilamina en etanol en una mezcla de acetato de etilo y acetonitrilo seguido por el tratamiento y cristalización en etanol para obtener el etanolato de darunavir (esquema B).



En el proceso de la técnica anterior, el compuesto de fórmula 4 condensado con (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol en gran exceso de solvente o mezcla de solventes que contiene un gran exceso de base o mezcla de bases para obtener el darunavir. Además, los productos obtenidos por los procesos descritos en la técnica anterior no son satisfactorios, desde el punto de vista de la pureza. Se han repetido los procedimientos sintéticos de darunavir como se describe en la técnica anterior y se encontró que se obtuvieron cantidades relativamente grandes de impurezas junto con darunavir (tabla 1) que necesitan cristalizaciones repetidas en diferentes solventes para obtener la calidad deseada del producto final dando como resultado rendimientos pobres. Entre otras impurezas, se identifica el ácido carbónico [(1R,2S)-1-(((4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino)-metil)-2-((3R,3aS,6aR)-hexahidro-furo[2,3-*b*]furan-3-iloxicarbonilamino)-3-fenil-propiléster (3R,3aS,6aR)-hexahidro-furo[2,3-*b*]furan-3-il éster (impureza difuranilo de fórmula 1).



Sin embargo, todavía queda una necesidad para un proceso mejorado y comercialmente viable para preparar darunavir cristalino o amorfo puro que debería resolver los problemas antes mencionados asociados con procesos descritos en la técnica anterior, los cuales serán apropiados para la preparación a gran escala, en términos de simplicidad, rendimiento y pureza del producto. Los inventores de la presente invención también desarrollaron un nuevo proceso para darunavir amorfo, que es factible a gran escala.

**Resumen y objeto de la invención**

El aspecto principal, la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación de darunavir amorfo que tiene dicha impureza difuranilo en una cantidad inferior al 0.1%.

En otro aspecto, la presente invención describe un proceso para la preparación de darunavir que comprende,

- a) hacer reaccionar 4-amino-*N*-(2*R*, 3*S*) (3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil)-*N*-isobutil-bencenosulfonamida (4) con derivado de (3*R*, 3*aS*, 6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol (5) en solvente *N*-metil-2-pirrolidinona (NMPO) y
- b) aislar el darunavir.

En otro aspecto, la presente invención describe darunavir amorfo, que tiene un tamaño de partícula  $D_{50}$  inferior a 60 micrómetros y  $D_{90}$  es inferior a 200 micrómetros.

En otro aspecto, la presente invención describe darunavir, que tiene la pureza superior al 99.5% y una impureza difuranilo inferior al 0.10%.

En otro aspecto, la presente invención describe un proceso mejorado para la preparación de darunavir amorfo que comprende las etapas de:

- a) disolver el darunavir o solvato de darunavir en un solvente orgánico, y
- b) eliminar el solvente para obtener la forma amorfa de darunavir.

5 En otro aspecto, la presente invención describe un proceso mejorado para la preparación de darunavir amorfo que comprende las etapas de:

- a) disolver el darunavir en un solvente orgánico,
- b) eliminar el solvente,
- c) adicionar el solvente hidrocarburo, y

10 d) aislar la forma amorfa de darunavir.

En otro aspecto, la presente invención describe un proceso para la preparación de darunavir amorfo formando una masa fundida mediante el calentamiento del darunavir seguido de enfriamiento rápido de la masa fundida para formar darunavir amorfo.

15 En otro aspecto, la presente invención describe un proceso para la preparación de darunavir amorfo que comprende las etapas de:

- a) suspender el darunavir en un solvente orgánico,
- b) adicionar un antisolvente, y
- c) aislar el darunavir amorfo.

20 En incluso otro aspecto adicional, la presente invención describe un proceso para la preparación de darunavir amorfo, que comprende:

- a) proporcionar una solución, suspensión o dispersión de solvato de darunavir o de darunavir, ya sea solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en un solvente; y
- b) eliminar el solvente de la solución para proporcionar el darunavir amorfo deseado.

25 En incluso otro aspecto adicional, la presente invención describe una composición farmacéutica que comprende darunavir o solvato o sal farmacéuticamente aceptable y al menos un portador farmacéuticamente aceptable

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un patrón de difracción de rayos X representativo de la forma amorfa de darunavir

Descripción detallada de la invención

30 La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de darunavir amorfo sustancialmente libre de impureza difuranilo de fórmula (1).

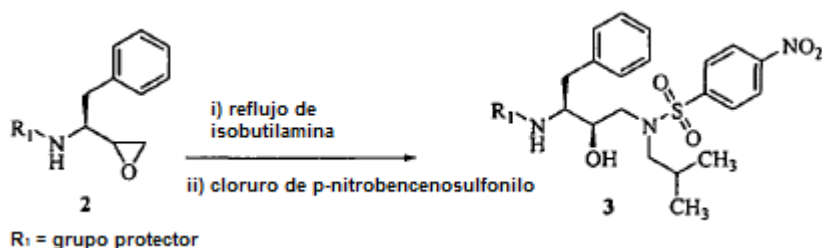
El término "triturado" utilizado en la presente invención se puede entender como trituración, rotura, prensado o compresión.

El término "suspensión" utilizado en la presente invención se puede entender como lisado, disolución parcial, disolución, contacto o tratamiento.

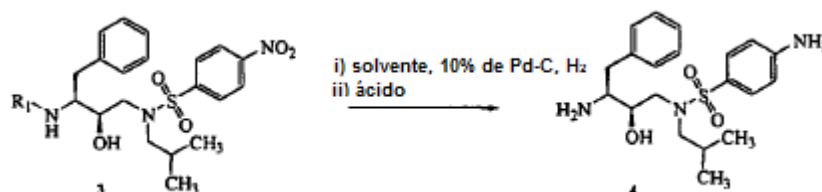
35 El término "sustancialmente" utilizado en la presente invención es darunavir que tiene la impureza difuranilo inferior al 0.1%, más preferiblemente inferior al 0.05%.

En una realización, el darunavir amorfo que tiene la impureza difuranilo inferior al 0.1%, se prepara mediante el proceso que comprende las etapas de:

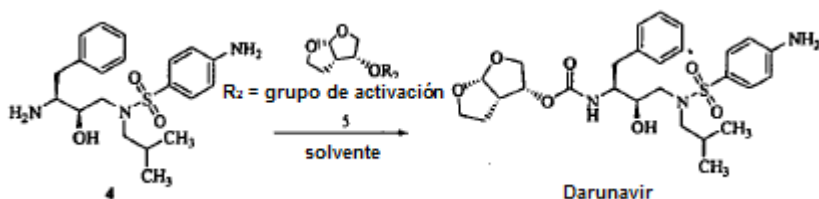
40 a) hacer reaccionar isobutilamina con (2S,3S)-1,2-epoxi-3-amino-4-fenilbutano (2) protegido, seguido de cloruro de p-nitrobenzenosulfonilo en un solvente en presencia de una base para obtener la correspondiente *N*-((2*R*, 3*S*)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil)-*N*-isobutil-4-nitro-benzenosulfonamida (3) protegida,



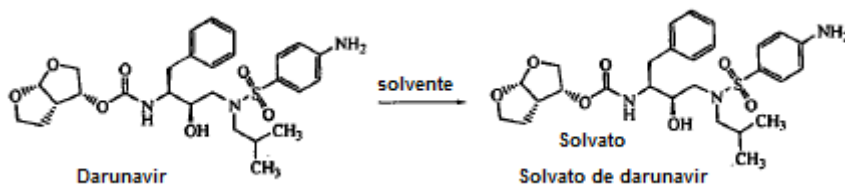
b) reducir el compuesto de fórmula 3, seguido de hidrólisis para obtener un compuesto de fórmula 4,



c) acoplar el compuesto de fórmula 4 con el derivado (3*R*, 3*aS*, 6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol (5) en N-metil-2-pirrolidona (NMPO) para obtener el darunavir,

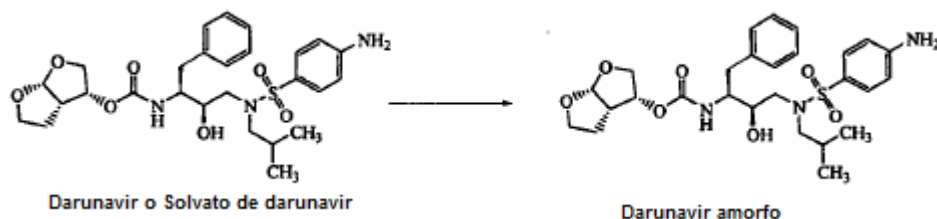


d) convertir opcionalmente el darunavir en solvato de darunavir,



e) disolver el darunavir o solvato de darunavir en un solvente, y

10 f) aislar el darunavir amorfo.



15 De acuerdo con la presente invención, el compuesto de fórmula 2 se hace reaccionar con isobutilamina a la temperatura de reflujo y después se elimina el exceso de isobutilamina a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en un solvente y se hace reaccionar con cloruro de p-nitrobenzenosulfonilo en presencia de una base a la temperatura de reflujo. El compuesto de fórmula 3 se aísla por filtración y se somete adicionalmente a recristalización para obtener el compuesto puro de fórmula 3.

El solvente utilizado en la etapa a) se selecciona entre dicloruro de metileno, cloroformo, *N, N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N*-metil-2-pirrolidinona, acetato de etilo, dimetilacetamida o mezcla de los mismos.

La base utilizada en la etapa a) se selecciona entre alquil aminas como amoníaco, metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina, trietilamina, *N, N*-diisopropiletilamina y aminas aromáticas como *N, N*-dimetilalanilina, *N, N*-dimetilaminopiridina o una mezcla de los mismos.

El solvente utilizado para la recristalización del compuesto 3 se selecciona entre metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, acetato de isopropilo o una mezcla de los mismos.

El grupo protector en la etapa a) se selecciona entre *t*-butoxi-carbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), tritilo (Trt), 9-fluoroenilmetoxicarbonilo (Fmoc), 2-(4-bifenilil)propil(2)oxicarbonilo (Bpoc), 2-fenilpropil(2)oxicarbonilo (Poc), 2-(4-xenil)isopropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, 1, 1-difeniletil (I)oxicarbonilo, 1, 1-difenilpropil(I)oxicarbonilo, 2-(3,5-dimetoxifenil)-propil(2)-oxicarbonilo (Ddz), 2-(*p*-5-toluil)propil(2)oxicarbonilo, 1-metilcicl-o-pentanioxicarbonilo, ciclohexaniloxi-carbonilo, 1-metilciclohexaniloxi carbonilo, 2-metilciclohexaniloxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2-(4-toluisulfonil)etoxicarbonilo, 2-(metilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenil- fosfino)etoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1-prop-1-eniloxicarbonilo, 5-bencisoxalilmetoxicarbonilo, 4-acetoxibenciloxicarbonilo, 2, 2, 2-tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, 2-etil(2) propoxicarbonilo, ciclopropimetoxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo, 1-piperidiloxicarbonilo, 4-fenilbenciloxicarbonilo, 2-metilbenciloxicarbonilo,  $\alpha$ -2, 4, 5,-tetrametilbenciloxi-carbonilo (Tmz), 4-metoxibenciloxicarbonilo, 4-fluorobenciloxicarbonilo, 4-clorobencil oxicarbonilo, 3-clorobenciloxicarbonilo, 2-clorobenciloxicarbonilo, diclorobenciloxicarbonilo, 4-bromo-benciloxicarbonilo, orto-bromobenciloxicarbonilo, 3-bromo-benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-cianobenciloxicarbonilo, 4-(deciloxi)-benciloxicarbonilo, y similares; el grupo benzoilmetilsulfonilo, el grupo ditiasuccinilo (Dts), el grupo 2- (nitro) fenilsulfenilo (Nps), el grupo óxido de difenilfosfina.

De acuerdo con la presente invención, la reducción se lleva a cabo disolviendo el compuesto de fórmula 3 en un solvente, conteniendo opcionalmente trietanolamina y reduciendo con reactivos reductores metálicos, opcionalmente, en atmósfera de hidrógeno. El producto obtenido se somete a hidrólisis con un ácido en el mismo solvente seguido por recristalización para aislar un compuesto de fórmula 4.

El compuesto de fórmula 3 se disuelve en un solvente seleccionado entre metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo o una mezcla de los mismos. La reducción se llevó a cabo a una temperatura en el intervalo de 30-55 °C.

El agente reductor apropiado para la reducción de la unidad estructural nitro se selecciona entre complejos de borano tales como diborano, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de sodio-LiCl, hidruro de aluminio-litio o hidruro de diisobutilaluminio; metales tales como hierro, zinc, estaño y similares; y metales de transición tales como paladio-carbono, óxido de platino, níquel Raney, rodio, rutenio y similares. Cuando se aplica la reducción catalítica, se puede utilizar formiato de amonio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrazina como fuente de hidrógeno.

El reactivo para la hidrólisis se selecciona entre ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido *p*-toluenosulfónico; ácidos de Lewis tales como trifluoruro de boro; resinas catiónicas de intercambio iónico ácidas tales como Dowex SOWTM.

El solvente utilizado para la recristalización del compuesto de fórmula 4 se selecciona de metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo o mezcla de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, se adiciona lentamente una solución del compuesto de fórmula 4, en un solvente orgánico a una solución del compuesto de fórmula 5 en el mismo solvente orgánico de -5°C a 5°C y se mantiene a temperatura ambiente durante 4-10 h., para obtener el darunavir en bruto. El darunavir en bruto obtenido se convierte opcionalmente en su solvato seguido de recristalización en un solvente. El solvato de darunavir se convierte adicionalmente en darunavir amorfo disolviéndose en un solvente orgánico y evaporando el solvente utilizando técnicas conocidas.

El compuesto de fórmula 5 se genera activando (3*R*, 3*aS*, 6*aR*)-hexahidrofuro [2, 3-*b*] furan-3-ol (5*a*) con agentes de acoplamiento que se pueden someter a carbamoylación con el compuesto de fórmula 4. El compuesto de fórmula 5*a* se activa con el agente de acoplamiento, se produce preferiblemente antes del acoplamiento con el compuesto de fórmula 4 y es una ventaja adicional de ser un procedimiento de un solo recipiente, ya que no es necesario el aislamiento del intermedio activado. Ejemplos de agentes de acoplamiento utilizados en las reacciones de carbamoylación son carbonatos tales como carbonato de bis-(4-nitrofenilo), carbonato de disuccinimidilo (DSC), carbonildiimidazol (CDI). Otros agentes de acoplamiento incluyen cloroformatos, tales como *p*-nitrofenilcloroformiato, fosgenos tales como fosgeno o trifosgeno.

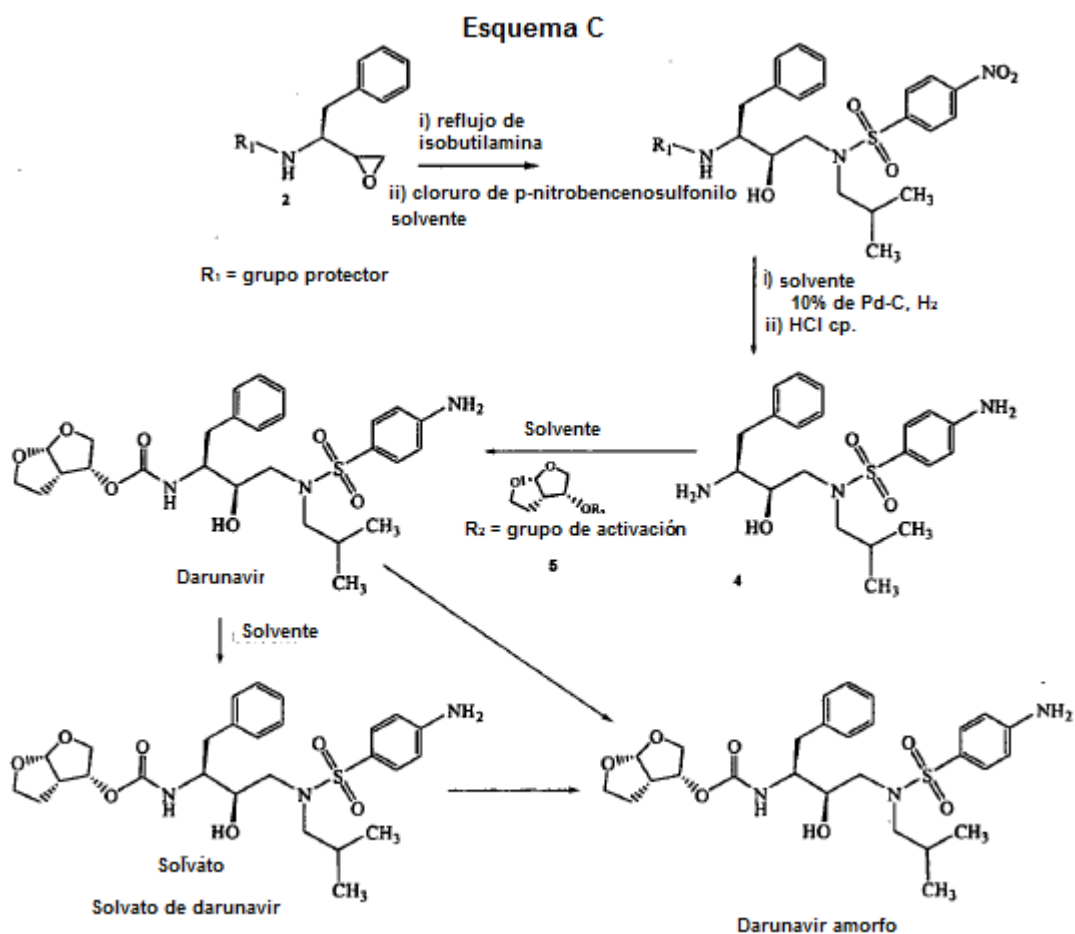
El solvente utilizado en la etapa d) para preparar una solución del compuesto de fórmula 4 es *N*-metil-2-pirrolidinona (NMPO).

5 El solvente utilizado para preparar solvato de darunavir se selecciona de metanol, etanol, alcohol isopropílico, *n*-propanol, *n*-butanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, metil etil cetona, metil *t*-butil éter, éter diisopropílico o mezclas de los mismos.

El solvente utilizado para la recristalización del solvato de darunavir se selecciona entre metanol, etanol, alcohol isopropílico, *n*-propanol, *n*-butanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, metil etil cetona, metil *t*-butil éter, éter diisopropílico o mezclas de los mismos.

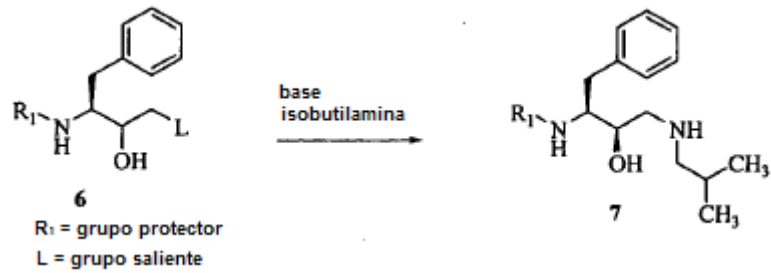
10 El solvente orgánico utilizado para disolver el darunavir o solvato de darunavir para preparar darunavir amorfo se selecciona entre diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, tetrahidrofurano, acetato de etilo o mezcla de los mismos. La técnica para evaporar el solvente se selecciona de destilación, evaporación, secado por pulverización, secado por congelación, liofilización o secado de película fina agitada (ATFD).

Las reacciones implicadas en la presente invención se representan en el esquema C:

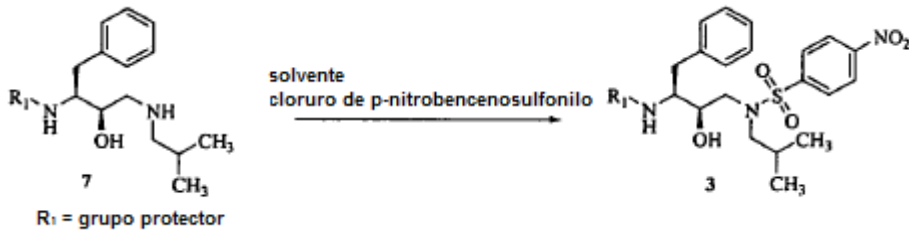


15 En otra realización, el darunavir amorfo que tiene la impureza difuranilo de fórmula (1) inferior al 0.1% se prepara mediante el procedimiento que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 6 con isobutilamina en presencia de una base para obtener el compuesto de fórmula 7,

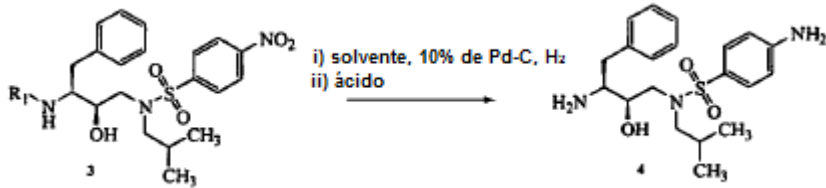


b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con cloruro de p-nitrobenzenosulfonilo en un solvente orgánico en presencia de una base para obtener la correspondiente *N*-((2*R*, 3*S*)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil)-*N*-isobutil-4-nitrobenzenosulfonamida (3) protegida,

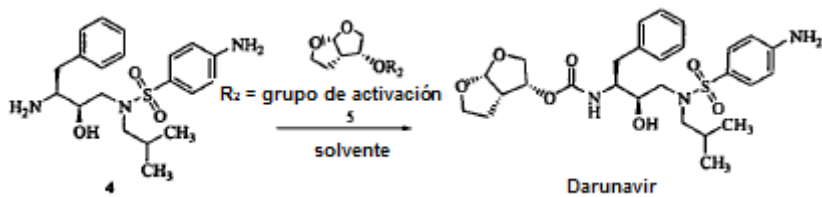


5

c) reducir el compuesto de fórmula 3, para obtener un compuesto de fórmula 4,

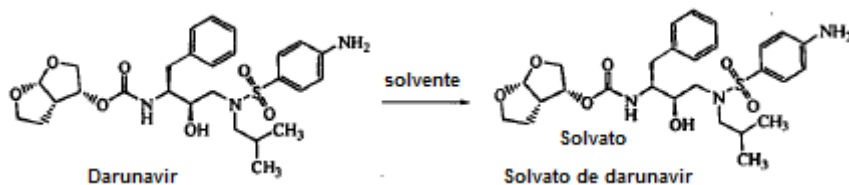


d) acoplar el compuesto de fórmula 4 con el derivado (3*R*, 3*aS*, 6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol (5) en *N*-metil-2-pirrolidinona para obtener el darunavir,



10

e) convertir opcionalmente el darunavir en solvato de darunavir,



f) disolver el darunavir o solvato de darunavir en un solvente, y

g) aislar el darunavir amorfo.

15 De acuerdo con la presente invención, el compuesto de fórmula 6 se hace reaccionar con isobutilamina en un solvente o mezcla de los mismos en presencia de una base a la temperatura de reflujo y después se elimina el exceso de isobutilamina a presión reducida para obtener el compuesto de fórmula 7.

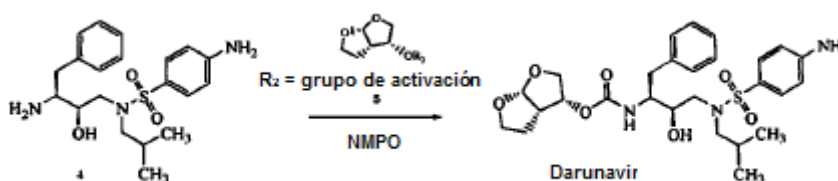


- El solvente utilizado en la etapa a) se selecciona entre agua, metilendicloruro, metanol, etanol, 3-propanol, n-butanol, 2-butanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, *N, N*-dimetilformamida, *N, N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona (NMPO), dimetil sulfóxido o una mezcla de los mismos.
- 5 La base utilizada en la etapa a) se selecciona entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio o bicarbonato de litio.
- El grupo saliente en la presente invención se selecciona entre cloro, bromo, yodo o ciano.
- 10 El compuesto obtenido de fórmula 7, se hace reaccionar con cloruro de p-nitrobenzenosulfonilo en un solvente orgánico en presencia de una base a la temperatura de reflujo para obtener el compuesto de fórmula 3. Además, el compuesto de fórmula 3 se somete a recristalización para obtener el producto puro.
- El solvente utilizado en la etapa b) se selecciona entre dicloruro de metileno, tolueno, *N, N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N*-metil-2-pirrolidinona, acetato de etilo, dimetilacetamida o mezcla de los mismos.
- 15 La base utilizada en la etapa b) se selecciona entre alquil aminas como amoníaco, metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina, trietilamina, *N, N*-diisopropiletilamina y aminas aromáticas como *N, N*-dimetilanilina, *N, N*-dimetilaminopiridina o una mezcla de los mismos.
- El solvente utilizado para recristalizar el compuesto de la etapa b) se selecciona entre metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, acetato de isopropilo o una mezcla de los mismos.
- 20 De acuerdo con la presente invención, la reducción se lleva a cabo disolviendo el compuesto de fórmula 3 en un solvente, que contiene opcionalmente trietanolamina y reduciendo con reactivos reductores metálicos, opcionalmente, en atmósfera de hidrógeno. El producto obtenido se somete a hidrólisis con un ácido en el mismo solvente seguido por recristalización para aislar un compuesto de fórmula 4.
- El compuesto de fórmula 3 se disuelve en un solvente seleccionado entre metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo o una mezcla de los mismos. La reducción se llevó a cabo a una temperatura en el intervalo de 30-55 °C.
- 25 El agente reductor apropiado para la reducción de la unidad estructural nitro se selecciona entre complejos de borano tales como diborano, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de sodio-LiCl, hidruro de aluminio-litio o hidruro de diisobutilaluminio; metales tales como hierro, zinc, estaño y similares; y metales de transición tales como paladio-carbono, óxido de platino, níquel Raney, rodio, rutenio y similares. Cuando se aplica la reducción catalítica, se puede utilizar formiato de amonio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrazina como fuente de hidrógeno.
- 30 El reactivo para la hidrólisis se selecciona entre ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico (comercialmente puro o grado de laboratorio), ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; ácidos de Lewis tales como trifluoruro de boro; resinas catiónicas de intercambio iónico ácidas tales como Dowex SOWTM.
- 35 El solvente utilizado para la recristalización del compuesto de fórmula 4 se selecciona de metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo o una mezcla de los mismos.
- 40 De acuerdo con la presente invención, el compuesto de fórmula 4 se condensa con el compuesto de fórmula 5 en *N*-metil-2-pirrolidinona de -10°C a 40°C y se mantiene a temperatura ambiente durante 4-10 h., para obtener el darunavir en bruto. El darunavir en bruto obtenido se convierte opcionalmente en su solvato seguido de recristalización en un solvente orgánico. El solvato de darunavir se convierte adicionalmente en darunavir amorfo disolviéndose en un solvente orgánico y evaporando el solvente utilizando técnicas conocidas.
- 45 El compuesto de fórmula 5 se genera activando (3*R*, 3*aS*, 6*aR*)-hexahidrofuro [2, 3-*b*] furan-3-ol (5*a*) con agentes de acoplamiento que pueden sufrir carbamoilación con el compuesto de fórmula 4. El compuesto de fórmula 5*a* se activa con el agente de acoplamiento, se produce preferiblemente antes del acoplamiento con el compuesto de fórmula 4 y es una ventaja adicional de ser un procedimiento de un solo recipiente, ya que no es necesario el aislamiento del intermedio activado. Ejemplos de agentes de acoplamiento utilizados en las reacciones de carbamoilación son carbonatos tales como carbonato de bis-(4-nitrofenilo), carbonato de disuccinimidilo (DSC), carbonildiimidazol (CDI). Otros agentes de acoplamiento incluyen cloroformiatos, tales como p-nitrofenilcloroformiato, fosgenos tales como fosgeno o trifosgeno.
- 50 El solvente utilizado para preparar el solvato de darunavir se selecciona de metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-propanol, n-butanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, metil etil cetona, metil t-butil éter, éter diisopropílico o mezclas de los mismos.

El solvente utilizado para la recristalización del solvato de darunavir se selecciona de metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-propanol, n-butanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, metil etil cetona, metil t-butil éter, éter diisopropílico o mezclas de los mismos.

- 5 El solvente orgánico utilizado para disolver el darunavir o solvato de darunavir para preparar darunavir amorfo se selecciona entre diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, tetrahidrofurano, acetato de etilo o una mezcla de los mismos. La técnica para evaporar el solvente se selecciona de destilación, evaporación, secado por pulverización, secado por congelación, liofilización o secado de película fina agitada (ATFD).

- 10 En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del darunavir que tiene la impureza difuranilo de la fórmula (1), inferior al 0.1% se prepara por acoplamiento del compuesto de fórmula 4 con derivado de (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (5) en N-metil-2-pirrolidinona (NMPO).



De acuerdo con la presente invención, el compuesto de fórmula 4 en N-metil-2-pirrolidinona se adiciona lentamente a una solución del compuesto de fórmula 5 en el mismo solvente orgánico de -5°C a 5°C y se mantiene a temperatura ambiente durante 4-10 h., para obtener el darunavir.

- 15 El compuesto de fórmula 5 se genera activando (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro [2, 3-b] furan-3-ol (5a) con agentes de acoplamiento que se pueden someter a carbamoylación con el compuesto de fórmula 4. El compuesto de fórmula 5a se activa con el agente de acoplamiento, se produce preferiblemente antes del acoplamiento con el compuesto de fórmula 4 y es una ventaja adicional de ser un procedimiento de un solo recipiente, ya que no es necesario el aislamiento del intermedio activado. Ejemplos de agentes de acoplamiento utilizados en las reacciones de carbamoylación son carbonatos tales como carbonato de bis-(4-nitrofenilo), carbonato de disuccinimidilo (DSC), carbonildiimidazol (CDI). Otros agentes de acoplamiento incluyen cloroformatos, tales como p-nitrofenilcloroformiato, fosgenos tales como fosgeno o trifosgeno.
- 20

En otra realización, la presente invención describe un proceso para la preparación de darunavir amorfo que comprende las etapas de:

- 25 a) disolver el darunavir en un solvente, y  
b) aislar el darunavir amorfo.

De acuerdo con la presente divulgación, el darunavir se disuelve en un solvente tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, tetrahidrofurano, metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo, acetato de etilo o mezclas de los mismos y luego el solvente se elimina por técnicas convencionales tales como destilación, evaporación, secado por pulverización, secado por congelación, liofilización o secado de película fina agitada (ATFD) y así aislar el darunavir amorfo.

30

En otra realización, la presente invención describe un proceso para la preparación de darunavir amorfo que comprende las etapas de:

- a) disolver el darunavir en un solvente,  
35 b) eliminar el solvente,  
c) adicionar el solvente hidrocarburo, y  
d) aislar el darunavir amorfo.

- De acuerdo con la presente divulgación, el darunavir se disuelve en un solvente tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, acetona o tetrahidrofurano, luego se calienta la solución a 35-50°C y se mantiene a la misma temperatura durante aproximadamente 1 h. El solvente se elimina por destilación, seguido de la adición de un solvente hidrocarburo seleccionado entre n-hexano, n-heptano, ciclohexano, éter dietílico, éter de petróleo, metil tert-butil éter, octano o tolueno y el sólido obtenido se filtra para obtener la forma amorfa de darunavir.
- 40

En otra realización, la presente invención divulga un proceso para la preparación de darunavir amorfo que comprende las etapas de:

a) calentar el darunavir a una temperatura más alta para formar la masa fundida,

b) enfriar la masa fundida, y

5 c) aislar el darunavir amorfo.

De acuerdo con la presente divulgación, el darunavir se calienta a 110-120 °C para formar una masa fundida y se mantiene la masa fundida durante 3-5 h. a la misma temperatura bajo vacío. La masa fundida se enfría a 25-35°C para formar cristales de tipo vidrio. Los cristales de tipo vidrio obtenidos se trituraron para obtener el darunavir amorfo.

10 En otra realización, la presente invención divulga un proceso para la preparación de darunavir amorfo que comprende las etapas de:

a) suspender el darunavir en un solvente,

b) calentar la masa de reacción a temperaturas más altas,

c) enfriar la masa de reacción,

15 d) adicionar un antisolvente, y

e) aislar el darunavir amorfo.

De acuerdo con la presente divulgación, el darunavir se suspende en un solvente tal como glicerol, a continuación, se calienta a 80-130 °C, preferiblemente 80-120 °C y se mantiene a vacío durante aproximadamente 1 h. La solución resultante se enfría a una temperatura ambiente y se adicionó un antisolvente seleccionado entre agua, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, éter dietílico, éter de petróleo, metil tert-butil éter, octano o tolueno y el sólido obtenido se filtró para obtener el darunavir amorfo.

20

De acuerdo con la presente divulgación, el darunavir utilizado como entrada en los procesos anteriores puede estar en forma de hidrato, anhidro o solvato tal como solvato de etanol, solvato de metanol, solvato de isopropanol, solvato de acetona o hidrato solvatado.

25 En otra realización, la presente invención divulga el etanolato de darunavir obtenido a partir del presente proceso tiene una pureza superior al 99.5% y la impureza difuranilo es inferior al 0.08%.

En otra realización, la presente invención divulga el darunavir amorfo obtenido a partir del presente procedimiento tiene una pureza superior al 99.5% y la impureza difuranilo es inferior al 0.08%.

30 En otra realización, la presente invención divulga el darunavir amorfo, con el tamaño de partícula  $D_{50}$  inferior a 60 micrómetros y  $D_{90}$  inferior a 200 micrómetros.

En otra realización, la presente invención divulga una composición farmacéutica de darunavir, solvatos o sus sales farmacéuticamente aceptables con impurezas de difuranilo inferiores al 0.1%.

En otra realización, la presente invención divulga un proceso para la preparación de darunavir amorfo, que comprende:

35 a) proporcionar una solución, suspensión o dispersión de darunavir o solvato de darunavir, ya sea solos o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en un solvente; y

b) eliminar el solvente de la solución para proporcionar el amorfo de darunavir deseado.

De acuerdo con la presente divulgación, el darunavir se disuelve en un solvente, el portador farmacéuticamente aceptable, como povidona se adiciona y se elimina el solvente por destilación, filtración, secado por congelación o un secado de película fina agitada.

40

En otra realización, la presente invención divulga una composición farmacéutica que comprende darunavir o solvato o sal farmacéuticamente aceptable y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

El darunavir se preparó por los procesos dados en la técnica anterior y los resultados se proporcionan en la Tabla 1. El producto obtenido es de baja calidad y pobre rendimiento.

Tabla 1

Solvente	Complejo (modo de adición)	Base	Temperatura		Imp. Difuranilo
			adición	mantener	
Acetonitrilo	Lote único	TEA	25 °C	25-30 °C	0.58%
Acetonitrilo	Lote único	TEA	25 °C	40-45 °C	1.07%
Acetonitrilo	Lote único	TEA	25 °C	70-75 °C	1.16%
Acetonitrilo	60 min.	TEA	25 °C	25-30 °C	0.64%
Acetonitrilo	120 min.	TEA	25-30 °C	25-30 °C	0.41%
Acetonitrilo	120 min.	TEA	25-30 °C	40-45 °C	0.92%
Acetonitrilo	90 min.	TEA	40-45 °C	40-45 °C	0.52%
Acetonitrilo	180 min.	-	0-5 °C	25-30 °C	0.88%
Tolueno	60 min.	TEA	0-5 °C	25-30 °C	0.98%

Los resultados experimentales de algunas reacciones que incluyen una reacción en N-metil-2-pirrolidiona de acuerdo con la presente invención se dan en la Tabla 2.

5

Tabla 2

Solvente	Complejo (modo de adición)	Base	Temperatura		Imp. Difuranilo
			adición	mantener	
THF	60 min.	4-DMAP	25-30 °C	25-30 °C	0.88%
DMF	120 min.	-	-4 a 0°C	25-30 °C	0.10%
NMPO	60 min.	4-DMAP	25-30 °C	25-30 °C	0.08%
NMPO	90 min.	-	-4 a 0°C	25-30 °C	0.08%
NMPO	120 min.	-	-4 a 0°C	25-30 °C	0.07%
NMPO	150 min.	-	-4 a 0°C	25-30 °C	0.06%
NMPO	150 min.	-	-10 a 7°C	25-30 °C	0.07%

Las composiciones que comprenden el darunavir preparado de acuerdo con la presente invención se pueden preparar por métodos convencionales, por ejemplo, compresión o granulación del darunavir anterior con los excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, etc.

10

El darunavir preparado por el presente proceso ha superado las dificultades en la técnica anterior y tiene las siguientes ventajas:

a) el proceso es simple de operar;

b) el resultado del proceso es un mejor rendimiento y calidad;

15

c) el resultado del proceso es darunavir con impurezas difuranilo inferiores al 0.1% por HPLC.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos únicamente y no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

#### Sección experimental

##### Difracción de rayos X en polvo (PXRD)

5 Los patrones de difracción de rayos X de dichos polimorfos de la invención se midieron en difractor de polvo Bruker D8 Discover equipado con goniómetro de configuración  $\theta/\theta$  y detector LynxEye. El tubo de rayos X de ánodo de Cu se hizo funcionar a 40 kV y 30 mA. Los experimentos se llevaron a cabo en el intervalo  $2\theta$  de tamaño de etapa  $2.0^\circ - 50.0^\circ$ ,  $0.030^\circ$  y 50 segundos de tiempo de etapa.

10 Los ejemplos que no corresponden a las reivindicaciones adjuntas se deben considerar solamente como ejemplos de referencia.

##### Ejemplo 1:

Preparación del éster tert-butílico del ácido ((1*S*, 2*R*)-{1-bencil-2-hidroxi-3-[isobutil-(4-nitrobenzeno sulfonil)-amino]propil}-carbámico (3a).

##### Método A

15 Una solución de (2*S*, 3*S*)-1, 2-epoxi-3-(butoxicarbonil)amino-4-fenilbutano (2a, 100 g, 0.380 mol) en isobutilamina (150 g, 2.05 mol) se calentó y se mantuvo, durante 3 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el exceso de isobutilamina bajo presión reducida. Las trazas de isobutilamina se eliminaron por lavado con dicloruro de metileno. El sólido resultante se disolvió en dicloruro de metileno (1200 mL), se adicionó trietilamina (50 g, 0.495 mol) y se calentó a reflujo. Una solución de cloruro de p-nitrobenzenosulfonilo (93.0g, 0.42 mol) en cloruro de metileno (300 mL) se adicionó lentamente a la mezcla de reacción a temperatura de reflujo. Después de que la reacción se cumple por HPLC, se cargó agua (500 mL) a la mezcla de reacción. Las dos capas se separaron y el dicloruro de metileno se destiló a presión atmosférica. Finalmente, se eliminaron las trazas de dicloruro de metileno por codestilación con alcohol isopropílico. Se adicionó alcohol isopropílico (1000 mL) a la masa, se calentó a reflujo y se mantuvo durante 60 min. La masa de reacción se enfrió a  $30-35^\circ\text{C}$ , se filtró y se lavó con alcohol isopropílico. El producto obtenido se secó a  $70-75^\circ\text{C}$  para obtener el compuesto de fórmula 3a en 184 g (rendimiento -92.88%) con pureza por HPLC de 99.26%.

##### Método B

30 Una mezcla de [N-(t-butoxicarbonil)L-fenilalanina]clorohidrina (6, 114 g, 0.38 mol), isobutilamina (28.5, 0.39 mol) y una solución de bicarbonato de sodio (33.6 g, 0.4 mol en 100 mL) en cloruro de metileno (500 mL) se calienta a un reflujo suave, durante 5 h. Se adiciona agua (1000 g) y el exceso de isobutilamina se elimina por destilación bajo nitrógeno a una temperatura de reacción interna de  $70^\circ\text{C}$ . Se adiciona agua adicional (500 g) y el producto se aísla por filtración y se seca. Por último, las trazas de isobutilamina se eliminaron por lavado con dicloruro de metileno para obtener el compuesto de fórmula 7. El compuesto resultante de fórmula 7 se disolvió en dicloruro de metileno (1200 mL), se adicionó trietilamina (50 g, 0.495 mol) y se calentó a reflujo. Una solución de cloruro de p-nitrobenzenosulfonilo (93,0 g, 0,42 mol) en cloruro de metileno (300 mL) se adicionó lentamente a la mezcla de reacción a temperatura de reflujo. Después de que la reacción se ajusta por HPLC, se cargó agua (500 mL) a la mezcla de reacción. Las dos capas se separaron y el dicloruro de metileno se destiló a presión atmosférica. Finalmente, se eliminaron las trazas de dicloruro de metileno por codestilación con alcohol isopropílico. Se adicionó alcohol isopropílico (1000 mL) a la masa, se calentó a reflujo y se mantuvo, durante 60 min. La masa de reacción se enfrió a  $30-35^\circ\text{C}$ , se filtró y se lavó con alcohol isopropílico. El producto obtenido se secó a  $70-75^\circ\text{C}$  para obtener el compuesto de fórmula 3a en 188 g con pureza por HPLC del 99.3%.

##### Ejemplo 2

Preparación de 4-amino-*N*-(2*R*,3*S*)(3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil)-*N*-isobutil-bencenosulfonamida (4).

45 El compuesto de fórmula 3a (100 g), 10% de paladio de carbono (10 g) y trietanolamina (2 g) se suspendieron en metanol y después se hidrogenaron a  $40-45^\circ\text{C}$  durante 2 h. Una vez completada la reacción (monitorización por TLC), se filtró la masa de reacción para eliminar el paladio de carbono. cp. Se adicionó HCl (62 mL) al filtrado, se calentó a reflujo y se mantuvo durante 2 h. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el pH de la masa de reacción se ajustó a 6.0-7.0 con solución de hidróxido de sodio al 20%. El metanol se separó por destilación bajo vacío a una temperatura a menos de  $50^\circ\text{C}$ . El residuo resultante se disolvió en una mezcla de alcohol isopropílico (300 mL) y agua purificada (600 mL) y el pH se ajustó adicionalmente a 9.0-10.0 con solución de hidróxido de sodio al 20% a temperatura ambiente. La masa de reacción se mantuvo durante 10 h, se enfrió a  $0-5^\circ\text{C}$ , se filtró y se lavó con agua purificada. La torta húmeda se suspendió en alcohol isopropílico (350 mL), se calentó a reflujo y se mantuvo durante 30 min. La masa de reacción se enfrió a  $2-4^\circ\text{C}$ , se mantuvo durante 1 h, se filtró y se lavó con

alcohol isopropílico. El producto húmedo se secó al aire para obtener el compuesto de fórmula 4 en 71.3 g (rendimiento-95%) con pureza por HPLC de 99.76%.

## Ejemplo-3

## Preparación de etanolato de darunavir

- 5 Una solución de (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-il 4-nitrofenil carbonato (5b, 75.4 g) en *N*-metil-2-pirrolidinona (300 mL) se adicionó a una solución enfriada previamente (-2 ± 2°C) del compuesto de fórmula 4 (100 g) en *N*-metil-2-pirrolidinona (200 mL) de -4 a 0°C durante un periodo de 2 h. La temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a 25-30°C y se mantuvo, durante 8 h. Una vez completada la reacción (control por TLC), se
- 10 adicionaron acetato de etilo (1000 mL) y agua purificada (500 mL) a la masa de reacción. Las capas se separaron; capa orgánica se lavó con solución de carbonato de sodio (2 X 500 mL) seguido por solución de cloruro de sodio. La capa orgánica se concentró; se adicionó etanol (300 mL), se calentó a 45-50°C, se mantuvo, durante 1 h, se filtró y se lavó con etanol. El compuesto húmedo se tomó en una mezcla de acetato de etilo-etanol (7:93, 600 mL), se calentó a reflujo, se adicionó carbón y se filtró. El filtrado resultante se enfrió a 0-5°C, se filtró el sólido separado y se
- 15 lavó con etanol. El compuesto húmedo se secó a 45°C para obtener el en 124.3 g (rendimiento-82.5%). El etanolato de darunavir obtenida tuvo una pureza de 99.79% en área por HPLC y contenía 0.08% en área por HPLC de las impurezas de difuranilo.

## Preparación del darunavir amorfo

## Ejemplo-4

- 20 Se tomó una solución de etanolato de darunavir (200 g) en diclorometano (10 L) en un tanque de alimentación de ATFD. El solvente se evaporó alimentando lentamente la solución al recipiente ATFD (velocidad de alimentación de 5 L/h) a 36-40 °C y alto vacío (580 mm/Hg) durante 2 h y luego se enjuagó con diclorometano (3 L). El material se recoge en el colector de material en 160 g con la pureza de HPLC de 99.60% y el tamaño de partícula D<sub>50</sub> de aproximadamente 50 micrómetros y D<sub>90</sub> de aproximadamente 100 a 180 micrómetros.

## Ejemplo-5

- 25 Se disolvió etanolato de darunavir (200 g) en cloruro de metileno (1000 mL) y el solvente se evaporó aplicando vacío seguido por aislamiento el darunavir amorfo como un sólido como tal o cargando n-Heptano o éter isopropílico.

## Ejemplo-6

- 30 Se disolvió etanolato de darunavir (10 g) en acetato de etilo (50 mL). La solución se calentó a 40-45°C y se mantuvo durante 30 min. El acetato de etilo se separó por destilación a vacío completamente para obtener el residuo en forma de semisólido. Se adicionó n-heptano (50 mL) al residuo y se agitó durante 30 min., a temperatura ambiente. El sólido separado se filtró, se lavó la torta húmeda con n-heptano (5 mL) y se secó a 40-45°C bajo vacío para obtener 8.0 g de darunavir amorfo.

## Ejemplo-7

- 35 Se colocó etanolato de darunavir (10 g) en un matraz de fondo redondo seco y se calentó a 110-120 °C para fundir y se mantuvo al vacío durante 4 h. La masa de reacción se enfrió lentamente a 25-35°C. El cristal de tipo vidrio obtenido se rompió en polvo para proporcionar 8.5 g de darunavir amorfo.

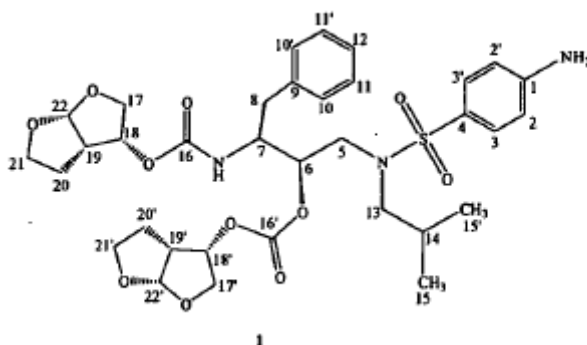
## Ejemplo-8

- 40 Se suspendió etanolato de darunavir (5.0 g) en glicerol (25 g), se calentó a 110-120 °C bajo vacío y se mantuvo durante 30 min. Se adicionó agua (50 mL) a la masa de reacción enfriada a 25-35°C bajo agitación y la suspensión obtenida se agitó durante 30 min a 25-35°C. El sólido separado se filtró y se secó a 40-45°C bajo vacío para producir 3.5 g de darunavir amorfo.

## Ejemplo-9

- 45 Ácido carbónico [(1*R*,2*S*)-1-((4-amino-bencenosulfonil)-isobutil-amino)-metil]-2-((3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-iloxicarbonilamino)-3-fenil-propiléster (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidro-furo[2,3-*b*]furan-3-il éster (impurezas de difuranilo, 1).

La impureza difuranilo (1) se aisló del licor madre por HPLC preparativa utilizando una mezcla de ácido fórmico:agua (1:99) como eluyente. Los datos de <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y espectro de masa cumplen con la estructura propuesta.



5  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz, ppm)-  $\delta$  0.79 (d, J=6.6 Hz, 6H, 15 & 15'), 1.14-1.20 (m, 1H, 20Ha), 1.34-1.42 (m, 1H, 20Hb), 1.75-1.85 (m, 2H, 20'Ha & 14), 1.94-2.01(m, 1H, 20'Hb), 2.54-2.64 (m, 2H, 8Ha & 13Ha), 2.74-2.89 (m, 3H, 8Hb, 13Hb & 19), 3.00-3.11 (m, 2H, 5Ha & 19'), 3.34-3.39 (m, 1H, 5Hb), 3.54-2.63 (m, 3H, 21 Ha & 17Ha), 3.65-3.74 (m, 3H, 21'Ha, 21Hb & 17Hb), 3.81-3.89 (m, 2H, 21'Hb & 17'Ha), 3.94-4.04 (m, 2H, 7 & 17'Hb), 4.81-4.88 (m, 1H, 6), 4.92-4.96 (m, 1H, 18'), 5.03-5.10 (m, 1H, 18), 5.11 (d, J=5.4 Hz, 1 H, 22'), 5.61 (d, J=5.1 Hz, 1H, 22), 6.03 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O intercambiable), 6.63 (d, J=8.7 Hz, 2H, 2 & 2'), 7.15-7.28 (m, 5H, 10H, 10'H, 11H, 11' & 12), 7.40 (d, J=8.7 Hz, 2H, 3 & 3'), 7.55 (d, J=9.3 Hz, 1 H, NH, D<sub>2</sub>O intercambiable).

10  $^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz, ppm)-  $\delta$  19.56 & 19.81 (15C & 15'C), 25.42 (20'C), 25.47 (20C), 26.28 (14C), 35.14 (8C), 44.45(19'C), 45.01 (19C), 49.21 (5C), 53.39 (7C), 57.55 (13C), 68.70 (21'C), 68.74 (21C), 69.95 (17'C), 70.20(17C), 72.65 (6C), 76.27 (18C), 79.59 (18'C), 108.70 (22'C), 108.75 (22C), 112.69 (2C), 122.56 (4C), 126.12 (12C), 128.04 (11C & 11'C), 129.03 (10C & 10'C), 129.08 (3C), 138.03 (9C), 152.99 (1C), 153.55 (16'C), 155.32 (16C).

DIP MS:  $m/z$  (%) 1108 [M+H]<sup>+</sup>, 1131 [M+Na]<sup>+</sup>

#### 15 Ejemplo-10

Composición de la unidad:

S. No.	Ingredientes	mg/comprimido	% p/p
1	Darunavir	600.00	46.15
2	Celulosa microcristalina	630.00	48.46
3	Crospovidona	50.00	3.85
4	Dióxido de silicio coloidal	10.00	0.77
5	Estearato de magnesio	10.00	0.77
Peso del comprimido		1300.00	100.00
6	Opadry™	30.00	-

Breve proceso de fabricación:

a. Compresión directa:

- 20
1. Tamizar el darunavir, la celulosa microcristalina, la crospovidona, el dióxido de silicio coloidal y mezclar en un mezclador
  2. Tamizar el estearato de magnesio y mezclar adicionando a la etapa 1
  3. Comprimir la mezcla de la etapa 2 para formar los comprimidos
  4. Recubrir los núcleos de comprimidos con Opadry.

## ES 2 619 562 T3

b. Compactación por rodillos:

1. Compactar el darunavir y la celulosa microcristalina con un compactador de rodillos
2. Moler los compactos utilizando una malla adecuada para obtener gránulos
3. Tamizar la crospovidona y el dióxido de silicio coloidal y mezclar junto con los gránulos de la etapa 2.
- 5 4. Tamizar el estearato de magnesio y mezclar adicionando a la etapa 3
5. Comprimir la mezcla de la etapa 4 para formar los comprimidos
6. Recubrir los núcleos de comprimidos con Opadry.

Ejemplo-11

Composición de la unidad:

S. No.	Ingredientes	mg/comprimido	% p/p
1	Darunavir	600.00	46.15
2	Celulosa microcristalina	580.00	44.61
3	Crospovidona	50.00	3.85
4	Polivinilpirrolidona	50.00	3.85
5	IPA: Agua	Cs	Cs
5	Dióxido de silicio coloidal	10.00	0.77
6	Estearato de magnesio	10.00	0.77
Peso del comprimido		1300.00	100.00
7	Opadry™	30.00	-

10

Breve proceso de fabricación:

1. Tamizar y mezclar el darunavir y la celulosa microcristalina
2. Preparar la solución de PVP agitando IPA/agua y PVP
3. Granular los ingredientes del Paso 1 utilizando la solución de PVP
- 15 4. Secar los gránulos y moler para obtener los gránulos
5. Tamizar la crospovidona y el dióxido de silicio coloidal y mezclar junto con los gránulos de la etapa 4.
6. Tamizar el estearato de magnesio y mezclar adicionando a la etapa 5
7. Comprimir la mezcla de la etapa 4 para formar los comprimidos.
8. Recubrir los núcleos de comprimidos con Opadry.

20



## ES 2 619 562 T3

Ejemplo -12

Composición de la Unidad:

S. No.	Ingredientes	mg/comprimido	% p/p
	Intra Granular		
1	Darunavir	600.00	50.42
2	Celulosa microcristalina	135.00	11.34
3	Crospovidona	55.00	4.62
4	Glicolato de almidón de sodio	65.00	5.46
5	Dióxido de silicio coloidal	40.00	3.36
6	Hipromelosa	25.00	2.10
7	Agua	Cs	Cs
	Extra granular		
8	Celulosa microcristalina	125.00	10.50
9	Crospovidona	45.00	3.78
10	Glicolato de almidón de sodio	65.00	5.46
11	Dióxido de silicio coloidal	20.00	1.68
12	Estearato de magnesio	15.00	1.26
	Peso del comprimido	1190.00	100.00
13	Opadry <sup>TM</sup>	30.00	-

5 Breve proceso de fabricación:

1. Tamizar y mezclar el darunavir, la celulosa microcristalina, la crospovidona, el glicolato de almidón de sodio y el dióxido de silicio coloidal (parte intra granular).

2. Preparar la solución de hipromelosa disolviéndola en agua utilizando un agitador.

3. Granular los ingredientes de la etapa 1 utilizando solución de hipromelosa

10 4. Secar los gránulos y moler para obtener los gránulos

5. Tamizar la celulosa microcristalina, la crospovidona, el glicolato de almidón de sodio y el dióxido de silicio coloidal (parte extra granular) y mezclar junto con los gránulos de la etapa 4.

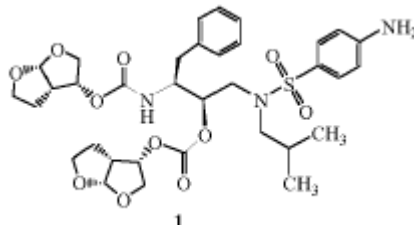
6. Tamizar el estearato de magnesio y adicionar a la mezcla de la etapa 5 y mezclarlo.

7. Comprimir la mezcla de la etapa 6 para formar los comprimidos.

15 8. Recubrir los núcleos de comprimidos con Opadry.

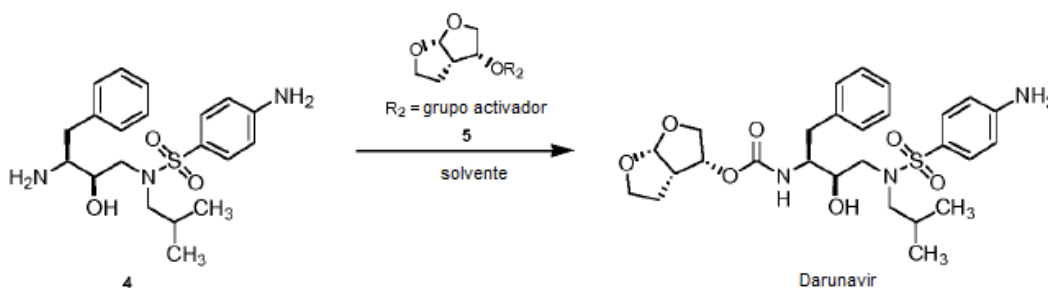
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de darunavir amorfo que contiene menos del 0.1% de la impureza difuranilo de fórmula 1



5 que comprende las etapas de:

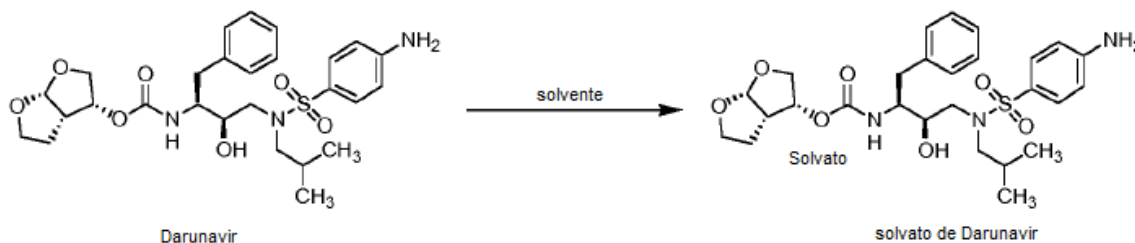
a) acoplar el compuesto de fórmula 4 con el derivado (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (5) en N-metil-2-pirrolidinona (NMPO) para obtener el darunavir;



b) disolver el darunavir en un solvente; y

10 c) aislar el darunavir amorfo por secado de película fina agitada (ATFD).

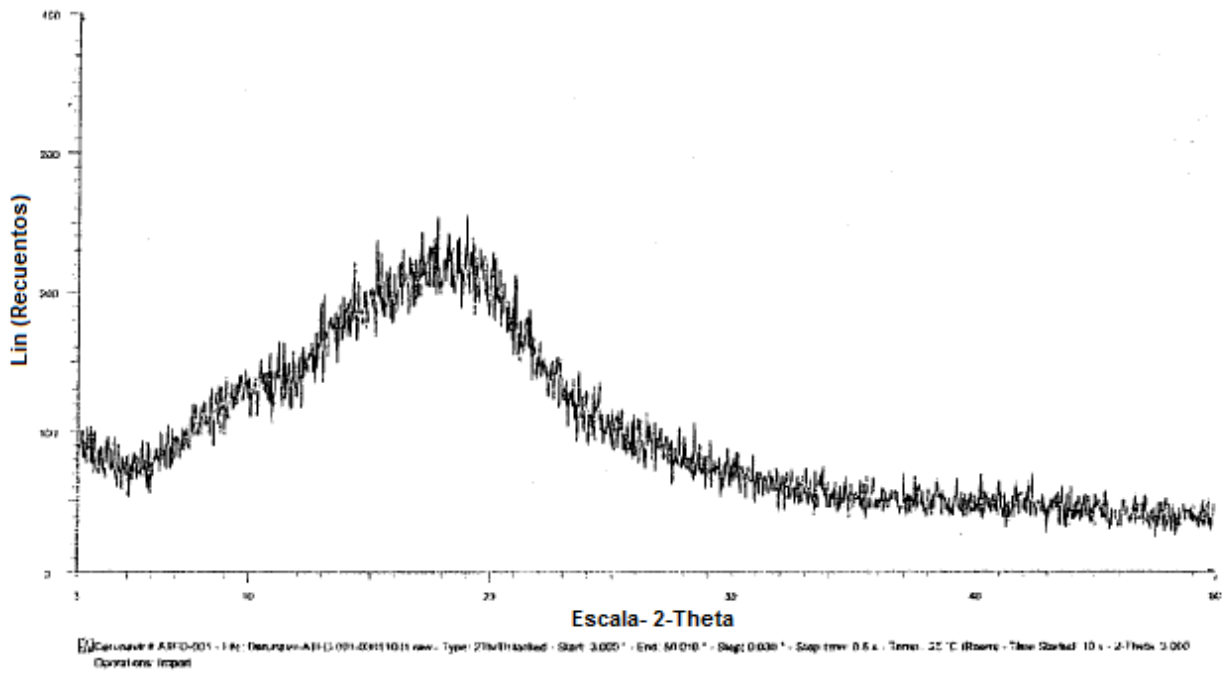
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la conversión del darunavir de la etapa a) en solvato de alcohol de darunavir antes de la disolución del solvato de alcohol de darunavir en un solvente.



15 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el solvato se forma con metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-propanol, n-butanol, o mezclas de los mismos.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el solvente utilizado en la etapa b) se selecciona entre el grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, tetrahidrofurano, metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo, acetato de etilo y mezclas de los mismos.

**MATRIX LABORATORIES LTD**



**Figura 1**