

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 346**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

C07D 213/80 (2006.01)

C07D 213/68 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A01N 43/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2011 PCT/US2011/029369**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2011 WO11119566**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2011 E 11760040 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2549870**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados e intermedios de carbamoilpiridona**

30 Prioridad:

23.03.2010 US 316421 P

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

12.09.2017

73 Titular/es:

VIIV HEALTHCARE COMPANY (100.0%)

251 Little Falls Drive

Wilmington, DE 19808, US

72 Inventor/es:

WANG, HUAN;

GOODMAN, STEVEN N;

MANS, DOUGLAS y

KOWALSKI, MATTHEW

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 632 346 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de derivados e intermedios de carbamoilpiridona

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a la preparación de derivados de carbamoilpiridona e intermedios que son útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

Antecedentes de la invención

10 Compuestos que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH se describen en el documento WO 2006/116764 (correspondiente a la solicitud en Estados Unidos con n.º de serie 11/919386 cedida a Shionogi & Co. Ltd.). Los compuestos se desvelan como derivados de carbamoilpiridona policíclicos. También se describen procedimientos para la preparación de los mismos. Entre los ejemplos de estos compuestos se incluyen los siguientes derivados de carbamoilpiridona policíclicos:

Los procedimientos desvelados para la preparación de estos compuestos son bastante laboriosos, que implican hasta 14 etapas. Por tanto, sería un avance en la técnica encontrar modos de preparación de estos compuestos con una eficacia mayor.

Sumario de la invención

15 La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de los siguientes compuestos:

20 En un aspecto, la presente invención es un procedimiento que comprende poner en contacto 3-[[2,2-bis(metiloxi)etil]amino]-2-(metiloxi)acetil]-2-propenoato de metilo (fórmula I); con un oxalato de fórmula II: en presencia de $M^+ \cdot OR$, en el que R es alquilo, arilo o bencilo; y M^+ es un catión de un metal alcalino; para formar una piridinona de fórmula III:

En un segundo aspecto, el procedimiento de la presente invención comprende hidrolizar selectivamente una piridinona de fórmula III: en la que R es alquilo, arilo o bencilo con un reactivo de hidrólisis selectivo para formar un ácido piridinona carboxílico de fórmula IV en la que R es alquilo, arilo o bencilo: con una selectividad superior al 90 %.

25 En un tercer aspecto, la presente invención es un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula VII: con un catión de litio o magnesio y un anión nucleófilo para formar un compuesto de fórmula VIII:

La presente divulgación engloba un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

30 En un cuarto aspecto, la presente invención es un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula IV en la que R es alquilo, arilo o bencilo: con ácido acético y una cantidad catalítica de un ácido prótico fuerte para formar un aldehído del ácido piridinona carboxílico de fórmula V en la que R es alquilo, arilo o bencilo:

El procedimiento de la presente invención es útil para la preparación de compuestos con actividad inhibidora de la integrasa del VIH.

Descripción detallada de la invención

35 El siguiente esquema ilustra un procedimiento general para la preparación del compuesto de fórmula VIII, ((3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]-pirazin-8-carboxamida).

40 En el esquema anterior, se pone en contacto 4-metoxiacetoacetato con DMFDMA (N,N-dimetil-1,1-bis(metiloxi)metanamina) en condiciones suficientes para formar el 3-(dimetilamino)-2-[(metiloxi)acetil]-2-propenoato de metilo. La reacción de este intermedio con aminoacetaldehído dimetil acetal da como resultado la formación de 3-[[2,2-bis(metiloxi)etil]amino]-2-[(metiloxi)acetil]-2-propenoato de metilo (I).

45 El compuesto I se pone en contacto después con el éster de oxalato (II) en presencia de $M^+ \cdot OR$ para formar la piridinona (III). Cada R es alquilo C_1-C_5 , arilo o bencilo; M^+ es un catión de un metal alcalino tal como litio, sodio o potasio. Preferentemente, el catión de un metal alcalino es litio y el grupo R del éster de oxalato es el mismo grupo R de $M^+ \cdot OR$. Preferentemente, R es un alquilo C_1-C_5 , especialmente un alquilo C_1-C_2 . Ésteres de oxalato particularmente preferentes son etanodioato de dimetilo y etanodioato de dietilo. Alcóxidos de un metal alcalino particularmente preferentes son metóxido de litio y etóxido de litio. Preferentemente, cuando el éster de oxalato es etanodioato de dimetilo, el alcóxido de un metal alcalino es metóxido de litio. Preferentemente, cuando el éster de oxalato es etanodioato de dietilo, el alcóxido de un metal alcalino es etóxido de litio.

50 La piridinona (III) se hidroliza selectivamente con Li-OH para formar el ácido piridinona carboxílico (IV). Sorprendentemente, el éster metílico en la posición 5 de la piridinona (III) se hidroliza con una selectividad de al

menos un 90 % con respecto al éster en la posición 2.

5 El ácido piridinona carboxílico (IV) se pone en contacto con ácido acético y una cantidad catalítica de un ácido prótico fuerte para formar un aldehído del ácido piridinona carboxílico (V). Ejemplos de ácidos próticos fuertes adecuados incluyen ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido toluenosulfónico y ácido clorhídrico. El aldehído (V) se pone en contacto después con (2S)-2-amino-1-propanol para formar el ácido ((3S,11aR)-3-metil-6-(metiloxi)-5,7-dioxa-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxílico (VI).

El compuesto (VI) se pone en contacto con 2,4-difluorobencilamina en condiciones de acoplamiento para formar la (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-6-(metiloxi)-5,7-dioxa-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (VII).

10 Por último, el compuesto VII se desmetila con un ácido de Lewis para formar el producto (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxa-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (VIII). Ejemplos de ácidos de Lewis adecuados incluyen sales de magnesio, litio y calcio, así como trihaluros de boro y haluros de trialquilsililo. Los ácidos de Lewis preferentes son sales de magnesio y de litio. Las sales de magnesio incluyen sales tales como cloruro de magnesio, bromuro de magnesio, yoduro de magnesio y sulfuro de magnesio. Las sales de litio incluyen sales tales como cloruro de litio, bromuro de litio, yoduro de litio y sulfuro de litio. Es preferente el bromuro de litio.

De modo alternativo, y en otro aspecto de la presente invención, el compuesto V se puede poner en contacto con (3R)-3-amino-1-butanol para formar un compuesto de fórmula VIa:

20 El compuesto VIa se puede hacer reaccionar con 2,4-difluorobencilamina en condiciones de acoplamiento para formar un compuesto de fórmula VIIa:

El compuesto VIIa se puede desmetilar con MgX_n o LiX_n (en los que X es un haluro, por ejemplo, Br, Cl, F, o I) para formar el compuesto de fórmula VIIIa:

Ejemplos

25 Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento de la presente invención. Los disolventes y las condiciones de reacción no pretenden limitar el ámbito de la invención. Los materiales de partida son conocidos en la técnica y se pueden preparar fácilmente o están disponibles en el mercado. Preferentemente, los compuestos químicos empleados en los ejemplos se obtuvieron comercialmente (de Aldrich®, por ejemplo).

A. Ácido 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-5-(metiloxi)-6-(metiloxi)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidro-3-piridincarboxílico

30 Se agitó una mezcla de 4-metoxiacetoacetato de metilo (20 ml) y DMFDMA (24 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (50 ml) y se añadió aminoacetaldehído dimetil acetal (16,7 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró, y después se diluyó con MeOH (113 ml). Se cargó oxalato de dimetilo (45,66 g) seguido de la adición en porciones de LiH (2,15 g) mientras se mantenía la temperatura de la reacción por debajo de 25 °C. El contenido de la reacción se calentó hasta 40 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -5 °C y se añadió LiOH (14,82 g) mientras se mantenía la temperatura de la reacción por debajo de 5 °C. Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó durante 2 h más a 3-5 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (2 N, 367 ml), manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 5 °C. Cuando se completó la adición, se añadió EtOAc (450 ml) y la mezcla se calentó hasta 20 °C. La mezcla de reacción se filtró y la capa acuosa se descartó. Se añadió agua (225 ml) y la capa orgánica se eliminó a presión reducida. El producto se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío durante la noche a 40 50 °C. El producto se obtuvo en forma de un sólido.

B. Ácido (3S,11aR)-3-metil-6-(metiloxi)-5,7-dioxa-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxílico

45 Se disolvió ácido 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-5-(metiloxi)-6-(metiloxi)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidro-3-piridincarboxílico (22,54 g) en 220 ml de CH_3CN . Se añadieron HOAc (20 ml) y CH_3SO_3H (1,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó hasta 58-65 °C durante 19,5 h. Se añadió lentamente alaninol (7,511 g) en CH_3CN (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a 64 °C durante 18,5 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en CH_2Cl_2 (170 ml). Se añadió HCl (1 N, 170 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (170 ml x 2) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. Se añadió MeOH (50 ml) y la mezcla resultante se concentró de nuevo. Se añadió MeOH (80 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió gradualmente hasta 20 °C y se mantuvo a 20 °C durante 15 h. El producto se recogió mediante filtración y se secó al vacío.

C. (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-6-(metiloxi)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida

5 Se suspendieron ácido (3S,11aR)-3-metil-6-(metiloxi)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxílico (3,00 g) y 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (2,15 g) en 1,2-dimetoxietano (DME) (30 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 1 h. La solución resultante se enfrió hasta 20 °C y después se trató con 2,4-difluorobencilamina (1,45 ml). Tras agitar durante 1 h, la mezcla se inactivó con agua (30 ml) y el DME se eliminó a presión reducida. El producto se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío durante la noche a 50 °C. El producto se obtuvo en forma de un sólido.

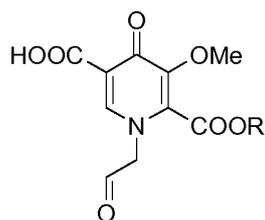
10 D. (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida

15 Se disolvió (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-6-(metiloxi)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (193,1 mg) en CH₃CN (4 ml) y se añadió MgBr₂ (206,3 mg). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 2 h y se inactivó con HCl (0,2 N, 10 ml). La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y el pH se ajustó además a ~1. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el producto.

20 De modo alternativo, la desmetilación se puede llevar a cabo con LiBr: Se disolvió (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-6-(metiloxi)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (8,609 g) en THF (90 ml) y se añadió LiBr (3,942 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h y se inactivó con H₂SO₄ (0,5 M, 94,467 g). La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 2 h y se filtró. El producto sólido se suspendió de nuevo en agua-THF (50 ml-50 ml) a 20 °C durante 2 h. El producto se recogió mediante filtración, se lavó con agua-THF (1 ml-1,30 ml), y se secó al vacío para dar el producto.

REIVINDICACIONES

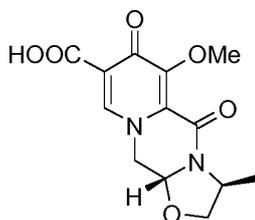
1. Un procedimiento que comprende poner en contacto 3-[[2,2-bis(metilo)etil]amino]-2-[(metilo)acetil]-2-propenoato de metilo (fórmula I): con un éster de oxalato de fórmula II: en presencia de $M^+ \cdot OR$, en el que R es alquilo, arilo o bencilo; y M^+ es un catión de un metal alcalino; para formar una piridinona de fórmula III:
- 5 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que $M^+ \cdot OR$ es metóxido de litio o etóxido de litio; y el éster de oxalato es etanodioato de dimetilo o etanodioato de dietilo; en el que el compuesto de fórmula III se hidroliza en presencia de hidróxido de litio para formar el ácido piridinona carboxílico de fórmula IV:
- 10 3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el ácido piridinona carboxílico se pone en contacto con ácido acético y una cantidad catalítica de un ácido prótico fuerte para formar un aldehído del ácido piridinona carboxílico de fórmula V:



V

en la que R es alquilo, arilo o bencilo.

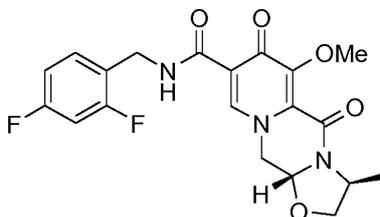
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el aldehído del ácido piridinona carboxílico de fórmula V se pone en contacto con (2S)-2-amino-1-propanol para formar el compuesto de fórmula VI:



15

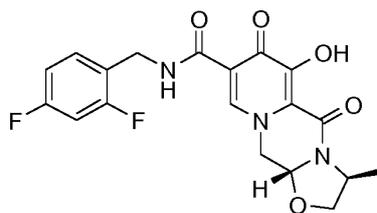
VI

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el compuesto de fórmula VI se pone en contacto con 2,4-difluorobencilamina en condiciones de acoplamiento para dar un compuesto de fórmula VII:



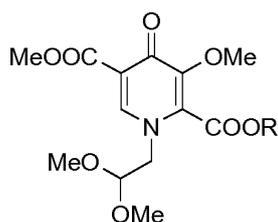
VII.

- 20 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula VII se pone en contacto con un haluro de magnesio o un haluro de litio para formar un compuesto de fórmula VIII:



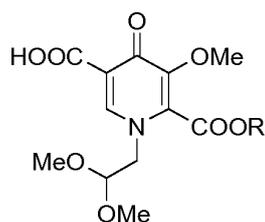
VIII.

7. Un procedimiento que comprende hidrolizar selectivamente una piridinona de fórmula III:



III

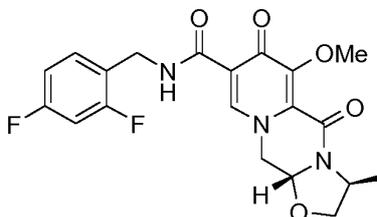
5 con un reactivo de hidrólisis selectivo para formar un ácido piridinona carboxílico de fórmula IV en la que R es alquilo, arilo o bencilo:



IV

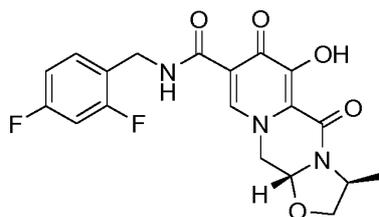
con una selectividad superior al 90 %.

8. Un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula VII:



VII

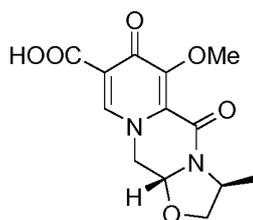
10 con un ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula VIII:



VIII.

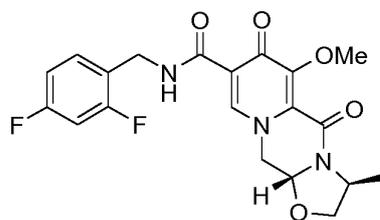
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende las etapas de:

- 5 a) poner en contacto 4-metoxiacetoacetato de metilo con N,N-dimetil-1,1-bis(metiloxi)metanamina en condiciones adecuadas para formar el 3-(dimetilamino)-2-[(metiloxi)acetil]-2-propenoato de metilo;
- b) poner en contacto el 3-(dimetilamino)-2-[(metiloxi)acetil]-2-propenoato de metilo con 2,2-bis(metiloxi)etanamina para formar 3-[[2,2-bis(metiloxi)etil]amino]-2-[(metiloxi)acetil]-2-propenoato de metilo;
- 10 c) poner en contacto el 3-[[2,2-bis(metiloxi)etil]amino]-2-[(metiloxi)acetil]-2-propenoato de metilo con etanodioato de dimetilo en presencia de metóxido de litio para formar el 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-3-(metiloxi)-4-oxo-1,4-dihidro-2,5-piridindicarboxilato de dimetilo;
- d) hidrolizar el 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-3-(metiloxi)-4-oxo-1,4-dihidro-2,5-piridindicarboxilato de dimetilo en presencia de hidróxido de litio para formar el ácido 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-5-(metiloxi)-6-(metiloxi)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidro-3-piridincarboxílico;
- 15 e) poner en contacto el ácido 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-5-(metiloxi)-6-(metiloxi)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidro-3-piridincarboxílico con (2S)-2-amino-1-propanol en presencia de ácido acético y una cantidad catalítica de ácido metanosulfónico para formar un compuesto de fórmula VI:

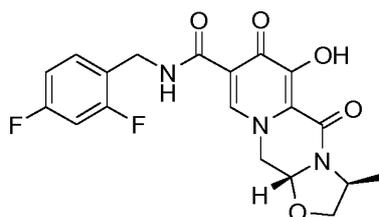


VI

f) poner en contacto el compuesto de fórmula VI con 2,4-difluorobencilamina en condiciones de acoplamiento para dar un compuesto de fórmula VII:

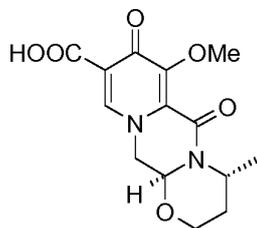


- 20 VII, y
- g) poner en contacto el compuesto de fórmula VII con bromuro de magnesio para formar un compuesto de fórmula VIII:



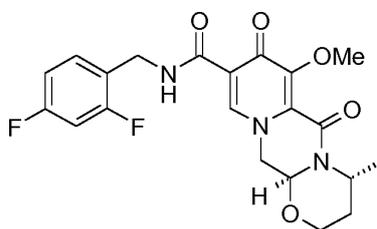
VIII.

10. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el aldehído del ácido piridinona carboxílico de fórmula V se pone en contacto con (3R)-3-amino-1-butanol para formar el compuesto de fórmula VIa:



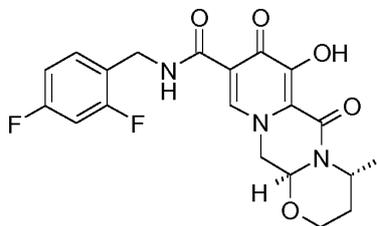
VIa.

5 11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el compuesto de fórmula VIa se pone en contacto con 2,4-difluorobencilamina en condiciones de acoplamiento para dar un compuesto de fórmula VIIa:



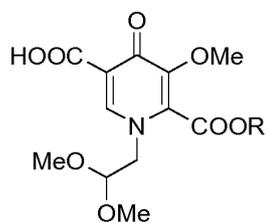
VIIa.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula VIIa se pone en contacto con un ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula VIIIa:



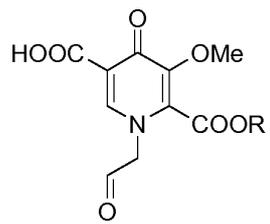
VIIIa.

10 13. Un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula IV en la que R es alquilo, arilo o bencilo:



IV

con ácido acético y una cantidad catalítica de un ácido prótico fuerte para formar un aldehído del ácido piridinona carboxílico de fórmula V:



V

en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilo y bencilo.