

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 525**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2012** **PCT/IN2012/000303**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012** **WO12147104**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2012** **E 12731178 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017** **EP 2702045**

54 Título: **Proceso novedoso para la preparación de Etravirina**

30 Prioridad:

26.04.2011 IN 1441CH2011

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

20.02.2018

73 Titular/es:

**MYLAN LABORATORIES LTD. (100.0%)
Plot No 564/A/22, Road No 92, Jubilee Hills
Hyderabad 500 033, IN**

72 Inventor/es:

**GORE, VINAYAK;
BHARATI, CHOUDHARI;
HUBLIKAR, MAHESH;
BANSODE, PRAKASH y
SINORE, SANDIP**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 655 525 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

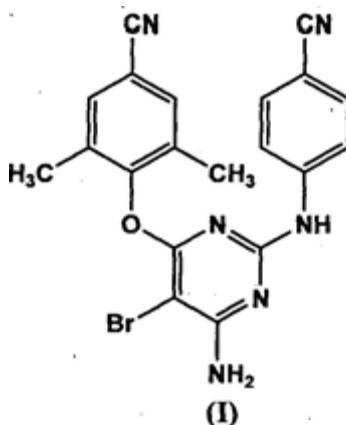
Proceso novedoso para la preparación de Etravirina

5 Campo de la invención:

La presente invención se relaciona con un método no novedoso para la síntesis del inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido 4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5 dimetilbenzonitrilo (Etravirina)

10 Antecedentes de la invención

,4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5 dimetilbenzonitrilo, Etravirina (I) comercializado bajo la marca comercial de INTELENCE por Tibotec.



15

INTELENCE es un inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). La transcriptasa inversa, una enzima de ADN polimerasa viral que el VIH necesita para reproducirse. Intence bloquea la función enzimática de la transcriptasa inversa y evita la finalización de la síntesis del ADN viral de cadena doble, lo que evita que el VIH se multiplique.

20

Etravirina y su método de producción se reportó primero en el documento 7037917. Este método de síntesis de Etravirina describe el tratamiento de 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-cloro-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo con NH₃ en la presencia de 1,4-dioxano en un recipiente a presión a 150 °C durante 4 días.

25

Los Drugs of the Future 2005, 30(5): 462-468 divulgan que 4-guanidinobenzonitrilo es ciclado con dietilmalonato por medio de etóxido de sodio para dar 4-(4,6-dihidropirimidina-2-il-amino)-benzonitrilo, que tras el tratamiento con POCl₃ produce el derivado de dicloro correspondiente. Una bromación adicional con bromo y bicarbonato de sodio en metanol acuoso proporciona 4-(5-bromo-4,6-dicloropirimidin-2-ilamina)-benzonitrilo, que en la condensación con la sal de sodio de ciano-2,6-dimetilfenolata en la presencia de N-metilpirrolidona y dioxano da 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-cloro-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, seguido por la aminólisis del mismo compuesto intermedio produce Etravirina. También divulga otro proceso en el que 5-bromo-2,4,6-tricloropirimidina se hace reaccionar con 4-aminobenzonitrilo en la presencia de diisopropiletilamina da 4-(5-Bromo-4,6-dicloro-pirimidin-2-ilamino)-benzonitrilo, que después se hace reaccionar con 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo para dar 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-6-cloro-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, seguido por la aminólisis del mismo compuesto intermedio produce Etravirina.

35

El documento WO 2010150279 describe un proceso para Etravirina, que comprende condensación de 2,4,6-tricloropirimidina con 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo da 4-[(2,6-dicloro)-4-pirimidiniloxi]-3,5-dimetil benzonitrilo, que se condensa con 4-aminobenzonitrilo. El compuesto resultante en la aminólisis seguido de la halogenación da Etravirina.

40

El documento WO2006/087387 divulga N-óxido de Etravirina y un proceso para preparar el mismo. Los procesos de la técnica anterior para preparar Etravirina implican aminólisis. La reacción del compuesto intermedio deseado con amoníaco incluso en reflujo con dioxano requiere más tiempo para completar la reacción. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de un proceso mejorado para la preparación de Etravirina, que sea seguro y comercialmente viable.

45

La presente invención se relaciona con un proceso novedoso para la preparación de Etravirina, que es comercialmente viable, menos ciclo de tiempo comparativamente con los procesos de la técnica anterior y también proporciona nuevos compuestos intermedios que son útiles en la preparación de Etravirina.

50

Objetivo de la invención

El objetivo principal de la presente invención es proporcionar un método novedoso para la síntesis de Etravirina.

Un objetivo más de la presente invención es proporcionar compuestos intermedios novedosos, que son útiles para la preparación de Etravirina

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar Etravirina con alto rendimiento y alta pureza.

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un nuevo proceso para la preparación de Etravirina, que comprende los pasos de:

- condensar etil cianoacetato con N-cianofenilguanidina,
- convertir el grupo OH- de la fórmula (II) en un grupo saliente de fórmula (III),
- proteger el grupo amino de fórmula (III),
- compuesto de bromación de fórmula (IV),
- condensar la fórmula (V) con 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo, y
- desproteger la fórmula (VI) par aislar Etravirina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos intermedios novedosos de fórmula (II), (III), (IV), (V) y (VI). También se divulga un proceso para purificar Etravirina que comprende:

- disolver Etravirina en un solvente adecuado,
- eliminar el disolvente,
- opcionalmente agregar agua, y
- aislar Etravirina pura.

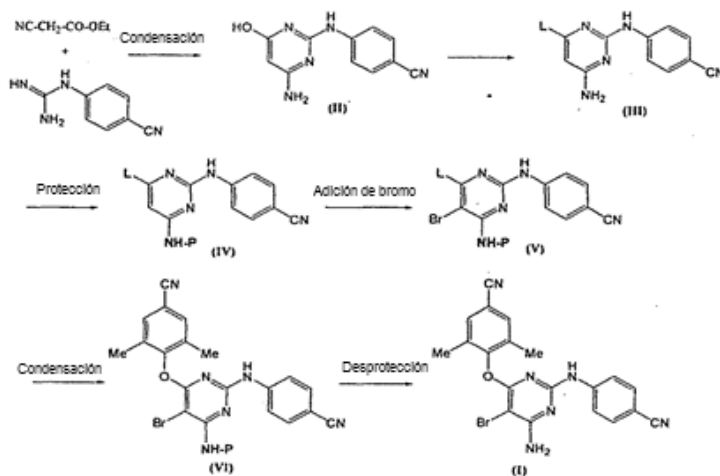
En otro aspecto, la presente invención proporciona Etravirina con alto rendimiento y alta pureza.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se relaciona con un procedimiento novedoso para la preparación de Etravirina, que comprende condensar etil cianoacetato con N-cianofenilguanidina para obtener compuesto de -OH de fórmula (II), que se convierte adicionalmente en un grupo saliente de fórmula (III). El compuesto de fórmula (III) se protege y se broma para producir el compuesto de fórmula (IV). La condensación de fórmula (IV) con 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo proporciona la fórmula (VI) y una desprotección de fórmula (VI) resulta en Etravirina.

La presente invención se relaciona además con el proceso para purificar Etravirina. La presente invención también proporciona compuestos intermedios novedosos de Etravirina.

El aspecto principal de la presente invención es proporcionar un método novedoso para la síntesis de Etravirina como se muestra en el esquema I, que comprende los pasos de:



- condensar etil cianoacetato con N-cianofenilguanidina,
- convertir el grupo OH- de la fórmula (II) en un grupo saliente de fórmula (III),

- c) proteger el grupo amino de fórmula (III),
 d) compuesto de bromación de fórmula (IV),
 e) condensar la fórmula (V) con 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo, y
 f) desproteger la fórmula (VI) para aislar Etravirina.

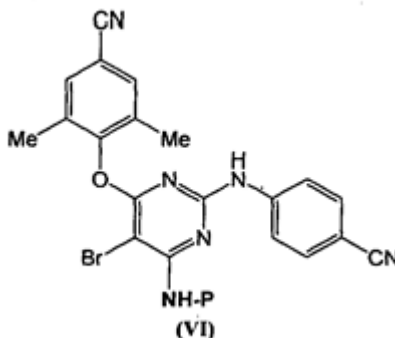
En algunas realizaciones de la presente invención, se condensa acetato de etilciano con N-cianofenil guanidina para proporcionar 4-(4-Amino-6-hidroxi-pirimidin-2-ilamino)-benzonitrilo de fórmula (II) en la presencia de una base en un solvente orgánico, en el que la base se selecciona de base inorgánica o base orgánica. La base inorgánica se selecciona de alcóxidos de metal alcalino tales como tert-butoxido de potasio, tert-butoxido de sodio, tert-butoxido de litio, preferiblemente tert-butoxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio; hidruros metálicos tales como hidruro de sodio. Las bases orgánicas tales como dietil amina, trietil amina, piridina; El solvente orgánico se selecciona de solventes próticos polares tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, ácido acético, n-butanol, ácido fórmico, preferiblemente n-butanol.

En otra realización de la presente invención, el grupo -OH de fórmula (II) se convierte en la fórmula (III), en la que L es un grupo saliente adecuado, seleccionado de un grupo saliente adecuado conocido en la técnica, preferiblemente cloro, bromo, tosilatos, mesilatos, más preferiblemente cloro. La conversión del grupo OH en un grupo saliente se puede llevar a cabo mediante un proceso conocido en la técnica. La conversión de OH- en el grupo saliente de la presente invención, preferiblemente cloro, se lleva a cabo tratando el compuesto de fórmula (II) con agente de cloración seleccionado de oxiclورو de fósforo, pentaclورو de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, preferiblemente oxiclورو de fósforo.

En otra realización de la presente invención, el grupo amina de fórmula (III) está protegido con un grupo protector adecuado por tratamiento con un agente protector de amino adecuado en presencia de una base y solvente para proporcionar la fórmula (IV), en la que la P es un grupo protector seleccionado del grupo protector de amina tal como carbobenxiloxi (Cbz), p-Metoxibenzil carbonil, tert-Butiloxicarbonil (BOC), 9-Fluorenilmetiloxicarbonil (Fmoc), Acetil (Ac), Benzoil (Bz), Benzil (Bn), grupo Carbamato, p-Metoxibenzil (PMB), 3,4-Dimetoxibenzil (DMPM), p-metoxifenil (PMP), Tosil (Ts) Otras sulfonamidas (Nosil & Nps); preferiblemente grupo benzoilo. La protección se lleva a cabo tratando la fórmula (III) con cloruro de benzoilo en presencia de una base seleccionada de trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABCO), piridina o 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), preferiblemente DMAP, y el solvente se selecciona de solventes apróticos polares tales como acetona, tetrahidrofuran, metil etil cetona, etil acetato, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido; preferiblemente acetonitrilo. La protección se puede llevar a cabo siguiendo el procedimiento, como se describe en Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, "Protecting Groups In Organic Synthesis," tercera edición, John Wiley and Sons, Nueva York. N.Y.

En otra realización de la presente invención, 4-(4 amino protected -6-leaving group substituted-pirimidin-2-ilamino)-benzonitrilo de fórmula (IV) se adiciona bromo con un agente de bromación para proporcionar la fórmula (V), en la que la bromación se lleva a cabo tratando con un agente de bromación tal como bromo en presencia de un ácido tal como ácido acético o Nbromosuccinamida, en solvente orgánico adecuado seleccionado a partir de solventes inertes tales como dietileter, cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono; preferiblemente diclorometano.

En otra realización de la presente invención, el compuesto bromado de fórmula (V) se condensa con 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo para proporcionar la fórmula (VI) en presencia de una base en un solvente adecuado. La base se selecciona de trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABCO), piridina o 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), o combinación de los mismos; lo más preferiblemente la combinación de DBU y DMAP; El solvente orgánico se selecciona de solventes apróticos polares tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofuran, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido; preferiblemente N,N-dimetilformamida.



Todavía en otra realización de la presente invención, el compuesto condensado de fórmula (VI) se desprotege tratando con una base en un solvente adecuado o mezclas de los mismos, en la que la base se selecciona de los hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio preferiblemente hidróxido de litio; y los solventes orgánicos o mezclas de los mismos se seleccionan de solventes apróticos polares y solventes polares tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, ácido acético, n-butanol, ácido fórmico, tales como acetona, tetrahidrofurano, metil etil cetona, etil acetato, acetonitrilo, N, N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido; preferiblemente mezcla de acetonitrilo e IPA. También se describe un proceso para purificar Etravirina que comprende los pasos de:

- 5
- 10 a) disolver Etravirina en un solvente adecuado;
b) eliminar el solvente;
c) opcionalmente agregar agua; y
d) aislar Etravirina pura.

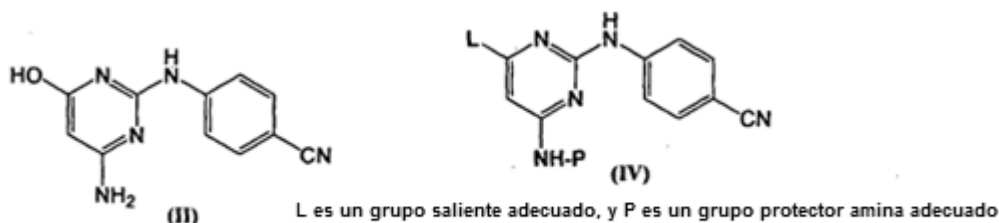
- 15 En una realización, la Etravirina se disuelve en un solvente adecuado, en la que el solvente adecuado se selecciona de un solvente miscible en agua. El solvente orgánico miscible en agua se selecciona de solventes polares tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetona, acetonitrilo, ácido acético, dioxano, preferiblemente acetona.

- 20 En otra realización, el solvente se elimina de la solución de Etravirina para obtener Etravirina sólida, preferiblemente 60-90%, más preferiblemente 70-80% se elimina del solvente de la solución de Etravirina.

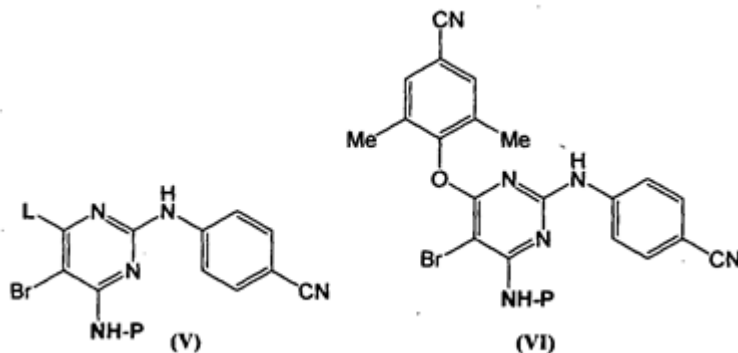
En una realización más, al sólido de Etravirina obtenido se añade opcionalmente agua y Etravirina pura aislada.

- 25 La Etravirina bruta se purifica tratando con solvente orgánico miscible en agua, en la que el solvente orgánico miscible en agua se selecciona de solventes polares tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetona, acetonitrilo, ácido acético, dioxano, tetrahidrofurano, preferiblemente acetona. De la solución resultante, se destila aproximadamente 70-80% del solvente. El sólido obtenido se trata opcionalmente con agua para producir Etravirina pura.

- 30 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos intermedios de fórmula (II), (III), (IV), (V) y (VI) que son útiles en la preparación de Etravirina,



35



en las que, L es un grupo saliente adecuado y P es un grupo protector amina adecuado.

- 40 Ciertos aspectos y realizaciones específicas se explican adicionalmente en más detalle con los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplos:

Ejemplo 1:

Preparación de 4-(4-Amino-6-hidroxipirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (II):

Se añadieron 2000 ml de n-butanol y 192.8 g de tert-butoxido de potasio al recipiente de reacción a $45 \pm 5^\circ\text{C}$ y se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadieron 194.42 g de acetato de etilciano durante 15 min y se añadieron 250 ml de n-butanol. La mezcla de reacción se calentó a $60 \pm 5^\circ\text{C}$ bajo agitación y se añadieron 250 g de N-cianofenil guanidina seguido de 250 mL de n-butanol y se calentó adicionalmente a $93 \pm 3^\circ\text{C}$, se mantuvo igual durante 4 horas con agitación. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a $75 \pm 5^\circ\text{C}$ y se añadieron 1750 mL de agua y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Además, a la masa de reacción se añadieron 250 mL de ácido acético glacial; agitada y enfriada a temperatura ambiente (RT). El sólido resultante se filtró y se lavó con 500 mL de agua, seguido de lavado con metanol y se secó para producir el compuesto titulado. Peso seco: 290-330 g.

Ejemplo 2:

Preparación de 4-(4-Amino-6-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (III):

Se añadieron 1900 ml de oxícloruro de fósforo a un recipiente de reacción, a esto se añadieron 190 g de 4-(4-Amino-6-hidroxipirimidin-2-ilamino)benzonitrilo bajo agitación a temperatura ambiente. La masa de reacción se calentó lentamente a $80-85^\circ\text{C}$ y se mantuvo a la misma temperatura durante 16-18 horas. Una vez completada la reacción, el oxícloruro de fósforo se destiló y se separó con 950 ml de etil acetato y se añadieron lentamente 1900 ml de agua enfriada y se ajustó el pH de la masa de reacción a 9-10 con 950 ml de carbonato de potasio acuoso al 50%. El sólido se filtró y se secó al vacío a $55-60^\circ\text{C}$ durante la noche.

Ejemplo 3:

Preparación de 4-(4-Amino-6-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (III):

Se añadieron 1500 ml de oxícloruro de fósforo y 300 g de 4-(4-Amino-6-hidroxipirimidin-2-ilamino)benzonitrilo a $27 \pm 3^\circ\text{C}$ al recipiente de reacción y se calentaron a $97 \pm 3^\circ\text{C}$; y se mantuvieron a la misma temperatura durante 7 horas. Una vez completada la reacción, ~50% de oxícloruro de fósforo se destiló bajo vacío a $83 \pm 2^\circ\text{C}$ y la mezcla de reacción se enfrió a $30 \pm 5^\circ\text{C}$. En un matraz RB limpio se añadieron 1000 g de hielo y 1000 mL de agua y se añadió lentamente la masa de reacción obtenida anteriormente. El pH de la masa de reacción se ajustó a 9.0 ± 0.5 con solución de carbonato de potasio al 50% en agua a $5 \pm 5^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó; se filtró y el sólido obtenido se lavó con 600 mL de agua y se secó por succión. El sólido húmedo se cargó en un matraz RB a $27 \pm 3^\circ\text{C}$ y se añadieron 600 mL de agua. El sólido húmedo resultante se llevó en un matraz RB y se añadieron 600 mL de agua, se agitó y se filtró. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó por succión. Se cargaron 3000 mL de etil acetato en un matraz RB y a esto se añadió el sólido obtenido y se calentó a $43 \pm 3^\circ\text{C}$. La masa de reacción se agitó durante 20 minutos y se filtró en caliente. El residuo se lavó con etil acetato y se recogió el filtrado (1) a $27 \pm 3^\circ\text{C}$. El sólido obtenido se tomó nuevamente en un matraz RB y se añadieron 1500 mL de etil acetato y se calentaron a $43 \pm 3^\circ\text{C}$; se agitó y filtró la masa de reacción caliente y se recolectó el filtrado (2). Ambos filtrados (1) y (2) se tomaron y se separaron por destilación del solvente a $47 \pm 3^\circ\text{C}$. Al residuo se añadieron 900 mL de heptano y se enfrió a $27 \pm 3^\circ\text{C}$ y se añadieron nuevamente 1100 mL de heptano; se agitó; se filtró el sólido y se secó, por succión, y el sólido se lavó con heptano. El sólido obtenido se secó bajo vacío. A los 190 g de crudo obtenidos se añadieron 380 mL de dimetil formamida y 20.4 mL de 1,8-Diazabicycloundec-7-eno bajo agitación a $27 \pm 3^\circ\text{C}$ y se calentó la masa de reacción a $47 \pm 3^\circ\text{C}$. A la solución clara obtenida se añadieron 760 ml de agua y se agitó durante 1 hora. La masa de reacción se enfrió y se filtró. El sólido se lavó con 760 ml de agua dos veces y se secó por succión. El sólido se lavó con 48 mL de metanol enfriado y el sólido se secó por succión. El sólido obtenido se secó adicionalmente bajo vacío para producir el compuesto titulado. Peso seco: 150-180 gm.

Ejemplo 4: Preparación de N-[6-Cloro-2-(4-cianofenilamino)pirimidin-4-il]benzamida (IV)

Se cargaron 1400 ml de N-metil pirrolidina y 140 g de 4-(4-Amino-6-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo en un recipiente de reacción. A esto se añadieron 85.49 g de dimetilamino piridina y 87.21 g de diazabicyclo undeceno y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 27.36 g de cloruro de benzoilo y se agitó a RT durante 30 minutos y se calentó a $80-85^\circ\text{C}$ y se mantuvo igual durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se enfrió a RT y se añadieron 1400 ml de agua seguido por 1400 ml de solución de carbonato al 50%. La masa de reacción se extrajo con 1400 ml de diclorometano y la capa de diclorometano se lavó con 700 ml de agua. Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron; se destiló diclorometano y el sólido se aisló.

Ejemplo 5: Preparación de N-[6-Cloro-2-(4-cianofenilamino)pirimidin-4-il]benzamida (IV)

Se añadieron 3000 ml de acetonitrilo; 150 g de 4-(4-Amino-6-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo y 187 g de Dimetilaminopiridina en un recipiente de reacción a $27 \pm 3^\circ\text{C}$ y se calentaron a $63 \pm 2^\circ\text{C}$ bajo agitación. A la mezcla de reacción se añadieron 425 mL de cloruro de benzoilo y se calentó a $78 \pm 3^\circ\text{C}$ y se mantuvo igual durante 7 horas. El 50% de acetonitrilo se separó por destilación de la mezcla de reacción y se enfrió a $63 \pm 2^\circ\text{C}$; A la mezcla de reacción se añadieron 1500 mL de agua; se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura y se filtró. El producto sólido obtenido se lavó con agua y se secó por succión. La torta húmeda se llevó al matraz RB y se añadieron 1500 mL de metanol, se agitó y se filtró. El sólido obtenido se lavó con 150 mL de metanol y se secó bajo vacío. Peso seco: 165-175 gm.

10 Ejemplo 6: Preparación de N-[5-Bromo-6-cloro-2-(4-cianofenilamino)-pirimidin-4-il]-benzamida (V)

Se añadieron 1000 ml de diclorometano y 100 g de N-[6-Cloro-2-(4-cianofenilamino)pirimidin-4-il] benzamida a un recipiente de reacción. A esto se añadieron 76.5 g de N-Bromosuccinamida y 2.2 g (10 M%) de acetato de amonio y se agitó durante 4 horas. Una vez completada la reacción, el pH se ajustó a 10-11 con 5% de solución acuosa de hidróxido de sodio (10 g en 200 ml de agua). La masa de reacción se filtró y la torta húmeda se suspendió en 1000 ml de agua caliente a $55-60^\circ\text{C}$ durante 1 hora y se filtró. El sólido obtenido se secó bajo vacío (0.5 kg/cm^2) a $55-60^\circ\text{C}$ durante la noche. Rendimiento práctico = 100 g.

20 Ejemplo 7: Preparación de N-[5-Bromo-6-cloro-2-(4-cianofenilamino)-pirimidin-4-il]-benzamida (V)

Se añadieron 1500 ml de diclorometano y 150 g de N-[6-Cloro-2-(4-cianofenilamino)pirimidin-4-il]benzamida a un recipiente de reacción y a esto se añadieron 750 mL de ácido acético y 44.2 ml de solución de bromo líquida a $27 \pm 3^\circ\text{C}$ y se agitó durante 11 horas. Una vez completada la reacción, a la mezcla de reacción se añadieron 375 mL de agua bajo agitación y se mantuvo durante 45 mins. A la mezcla de reacción se añadió adicionalmente solución de metabisulfato (60 g en 375 ml de agua) y se agitó adicionalmente durante 30 minutos. El sólido se filtró y se lavó con 300 mL de agua y se secó por succión. La torta húmeda y 1500 mL de se cargaron en RB limpio y se ajustó a pH 9.0 6 ± 0.5 con solución de carbonato de potasio al 50%. La masa de reacción se agitó y se filtró; el sólido se lavó con 150 mL de agua seguido de 150 mL de diclorometano. El sólido obtenido se secó bajo vacío a $73 \pm 2^\circ\text{C}$ para producir el compuesto titulado. Peso seco: 140-160 g.

35 Ejemplo 8: Preparación de N-[5-Bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-(4-ciano-fenilamino)pirimidin-4-il]-benzamida (VI)

Se añadieron 1000 ml de Dimetilformamida, 51.52 g de 3,5-Dimetil-4-hidroxibenzonitrilo, 106.9 g de Diazabicyclo undeceno a un recipiente de reacción y se agitó a RT. La mezcla de reacción se mantuvo a la misma temperatura durante 1 hora y se añadieron 100 g de N-[5-Bromo-6-cloro-2-(4-cianofenilamino)-pirimidin-4-il]benzamida y se continuó la agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a $100-110^\circ\text{C}$ y se mantuvo adicionalmente a la misma temperatura durante 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a RT y se añadieron 2000 ml de agua y se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró. El sólido obtenido se secó bajo vacío (0.5 kg/cm^2) a $55-60^\circ\text{C}$ durante la noche.

45 Ejemplo 9: Preparación de N-[5-Bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-(4-ciano-fenilamino)pirimidin-4-il]-benzamida (VI):

Se añadieron 1300 ml de Dimetilformamida a un matraz RB, a esto se añadieron 54 g de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo, 51.38 g de dimetil amino piridina, 68.30 g de diazabicyclo undeceno y 150 g de N-[5-Bromo-6-cloro-2-(4-cianofenilamino)-pirimidin-4-il]-benzamida a $27 \pm 6^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se calentó a $73 \pm 2^\circ\text{C}$ y se mantuvo igual durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a $27 \pm 3^\circ\text{C}$ y se filtró. El filtrado se tomó en un matraz RB y se añadieron 300 mL de IPA y se agitó durante 30 minutos.

Se tomaron 3000 mL de agua en otro matraz RB y se añadió la masa de reacción. La masa de reacción se calentó a $47 \pm 3^\circ\text{C}$, se agitó, se enfrió a $42 \pm 3^\circ\text{C}$ y se filtró en caliente. El sólido se lavó con agua y se secó por succión a $27 \pm 3^\circ\text{C}$. El sólido se lavó adicionalmente con 150 ml de IPA y la torta húmeda se cargó en un matraz RB limpio. A esto se añadió 1500 mL de dimetil formamida y se calentó a $47 \pm 3^\circ\text{C}$. A la masa de reacción se añadieron lentamente 3000 mL de agua y se continuó agitando seguido por enfriamiento de la masa de reacción a $27 \pm 3^\circ\text{C}$. Se filtró la masa de reacción, el sólido se lavó con agua seguido por IPA. El sólido se secó bajo vacío para producir el compuesto titulado.

Peso seco: 130- 170 gm.

60 Ejemplo 10: Preparación de Etravirina

Se añadieron 400 ml de iso-propil alcohol y 50 g de N-[5-Bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-(4-ciano-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzamida a un recipiente de reacción y se agitó a RT. Separadamente, se añadió una solución de hidróxido de sodio preparada, es decir solución de 12.5 g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua a la mezcla de

reacción y se agitó a RT durante 30 minutos y se calentó a 70-75°C. La mezcla de reacción se mantuvo a la misma temperatura durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a RT, se filtró. El sólido obtenido se secó bajo vacío a 55-60°C durante la noche.

5 Purificación:

Se añadieron 600 ml de acetona a un recipiente de reacción, a esto se añadió el sólido obtenido anteriormente (1 eq) y se calentó a reflujo y se mantuvo el mismo durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a RT, y se destiló la acetona bajo presión reducida hasta que quedaron 250 ml de acetona. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se filtró. El sólido obtenido se secó bajo vacío (0.5 kg /cm²) a 55-60°C durante 5 horas.
Rendimiento práctico = 24 g.

Ejemplo 11: Preparación de Etravirina

15 Se tomaron 1350 ml de Acetonitrilo en un matraz RB a 27 ± 3°C, a esto se añadieron 900 ml de IPA. A la mezcla de reacción se añadieron 150 g de N-[5-Bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-(4-ciano-fenilamino)pirimidin-4-il]-benzamida y 35.2 g de monohidratado de hidróxido de litio y se calentaron a 59 ± 3°C. La mezcla de reacción se mantuvo a la misma temperatura durante 10 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 47 ± 3°C y se filtró. El sólido se lavó con acetonitrilo y se secó por succión. La torta húmeda se llevó a otro matraz
20 y se añadieron 1500 mL de agua, se agitó durante 30 minutos y se filtró para obtener el sólido. El sólido se lavó con agua y se secó bajo vacío a 73 ± 3°C para aislar Etravirina.
Peso seco: 70-75 g.

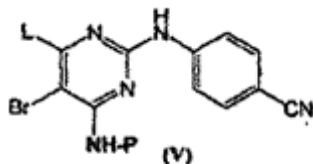
Purificación de Etravirina:

25 Se añadieron 1000 ml de acetona y 100 g de Etravirina cruda al matraz RB a 27 ± 3°C y se calentó a 53 ± 6°C. La reacción se mantuvo a la misma temperatura para formar una solución clara. La solución caliente se filtró a través de celite y se lavó con 200 mL de acetona caliente. La acetona se separó por destilación bajo vacío hasta que quedaron 200 mL en la mezcla de reacción y se enfrió a 27 ± 3°C. Se añadieron 1500 mL de agua a la mezcla de reacción, se
30 agitó y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó bajo vacío.
Peso seco: 90- 93 g.

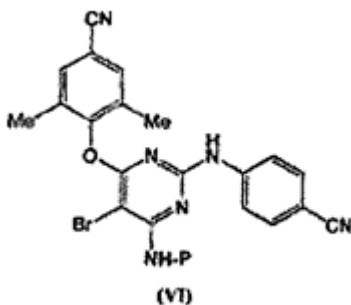
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar 4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo (Etravirina) que comprende los pasos de:

a) condensar un compuesto de fórmula (V)



en la que L es un grupo saliente y P es un grupo protector amina, con 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo, y
b) desproteger el compuesto de fórmula (VI)



en la que P es un grupo protector amina adecuado.

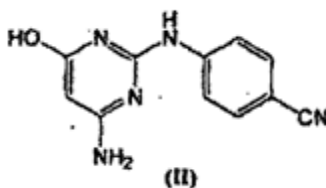
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la condensación del paso a) se lleva a cabo en la presencia de una base y un solvente.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la base es seleccionada de trietilamina, diisopropilamina, 1,8- diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-eno (OBU), 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]-non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo-[2,2,2]-octano (DABCO), piridina y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) o mezclas de los mismos.

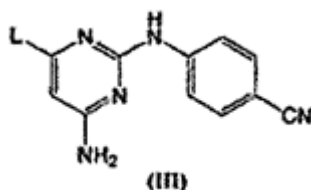
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el solvente es seleccionado de 1,4-dioxano, tetrahidrofuran, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o dimetil sulfóxido.

5. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (V) que comprende los pasos de:

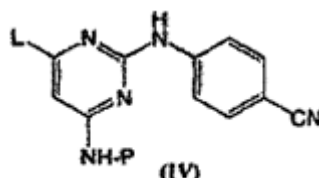
a) convertir el grupo -OH del compuesto de fórmula (II)



en un grupo saliente, que produce un compuesto de fórmula (III),

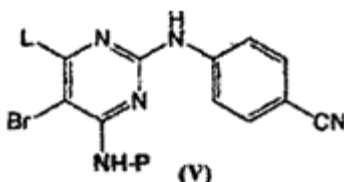


b) proteger el compuesto de fórmula (III) para obtener un compuesto de fórmula (IV), y



5

c) adicionar bromo al compuesto de fórmula (IV) para obtener un compuesto de fórmula (V),



para obtener un compuesto de fórmula (V),
en la que L es un grupo saliente y P es un grupo protector amina adecuado.

10

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el grupo saliente en el compuesto de fórmula (III) es cloro.

15

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula (III) se prepara tratando el compuesto de fórmula (II) con un agente de cloración seleccionado de cloro, oxícloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo y cloruro de tionilo.

20

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el grupo protector amina se selecciona de carbobenziilo (Cbz), pmetoxibenzil carbonil, tert-butiloxicarbonil (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonil (Fmoc), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), benzilo (Bn), grupo carbamato, p-metoxibenzilo (PMB), 3,4-dimetoxibenzilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), Tosilo (Ts) y otras sulfonamidas (tales como Nosilo y Nps); preferiblemente grupo de benzoilo.

25

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la protección del compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo tratando el compuesto de fórmula (III) con cloruro de benzoilo en la presencia de una base en un solvente orgánico adecuado.

30

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la bromación del compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo mediante un tratamiento con bromo en la presencia de un ácido.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara condensando etil cianoacetato con N-cianofenil guanidina; opcionalmente, en la presencia de una base en un solvente; preferiblemente la base es potasiotert-butoxido y el solvente es n-butanol.

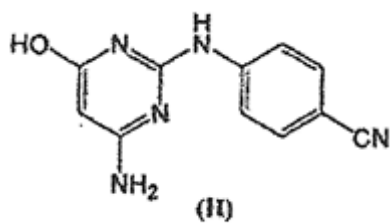
35

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula (V) se convierte adicionalmente en Etravirina.

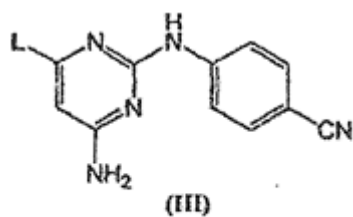
13. Un proceso para preparar Etravirina de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 5 que comprende los pasos de:

40

a) condensar etil cianoacetato con N-cianofenilguanidina para obtener un compuesto de fórmula (II),



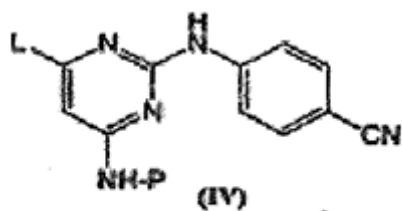
b) convertir el grupo -OH del compuesto de fórmula (II) en un grupo saliente que produce un compuesto de fórmula



L es un grupo saliente

5

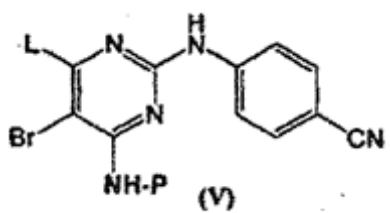
c) proteger el grupo amino del compuesto de fórmula (III) para obtener un compuesto de fórmula (IV),



L es un grupo saliente, P es un grupo protector

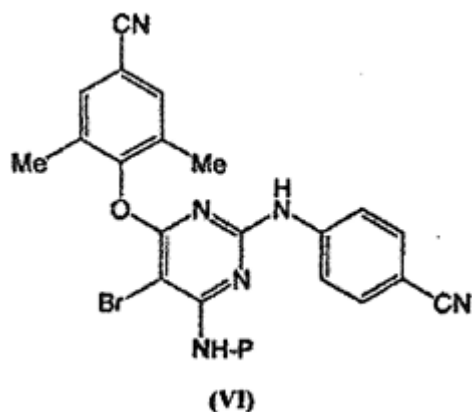
10

d) adicionar bromo al compuesto de fórmula (IV) para obtener un compuesto de fórmula (V),



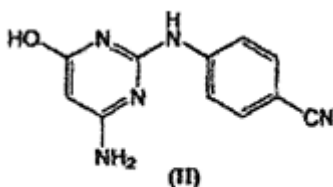
15

e) condensar el compuesto de fórmula (V) con 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo para obtener un compuesto de fórmula (VI), y

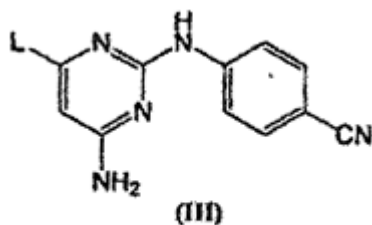


f) desproteger el compuesto de fórmula (VI) para obtener Etravirina.

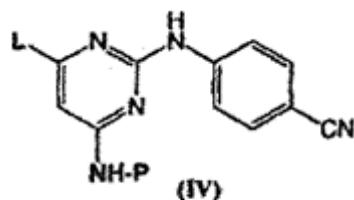
5 14. Un compuesto de fórmula (II)



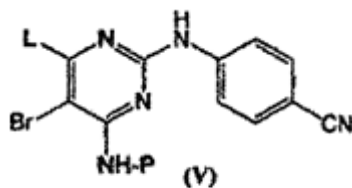
un compuesto de fórmula (III)



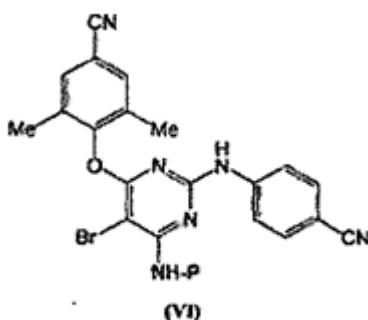
10 en la que L es un grupo saliente seleccionado de cloro, bromo, tosilatos y mesilatos;
un compuesto de fórmula (IV)



15 en la que L es un grupo saliente seleccionado de cloro, bromo, tosilatos y mesilatos y P es un grupo protector amina
adecuado seleccionado de carbobenziilo (Cbz), p-metoxibenzil carbonil, tert-butiloxycarbonil (BOC), 9-
fluorenilmetiloxycarbonil (Fmoc), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), benzilo (Bn), grupo carbamato, p-metoxibenzilo (PMB),
3,4-dimetoxibenzilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), Tosilo (Ts) y otras sulfonamidas (tales como Nosil y Nps);
20 un compuesto de fórmula (V),



en la que L es un grupo saliente seleccionado de cloro, bromo, tosilatos y mesilatos y P es un grupo protector amina adecuado seleccionado de carbobenziloxi (Cbz), p-metoxibenzil carbonil, tert-butiloxycarbonil (BOC), 9-fluorenilmetiloxycarbonil (Fmoc), acetil (Ac), benzoilo (Bz), benzilo (Bn), grupo carbamato, p-metoxibenzilo (PMB), 3,4-dimetoxibenzilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), Tosil (Ts) y otras sulfonamidas (tales como Nosil y Nps); o un compuesto de fórmula (VI).



en la que P es un grupo protector de amina adecuado seleccionado de carbobenziloxi (Cbz), p-metoxibenzil carbonil, tert-butiloxycarbonil (BOC), 9-fluorenilmetiloxycarbonil (Fmoc), acetil (Ac), benzoilo (Bz), benzilo (Bn), grupo carbamato, p-metoxibenzilo (PMB), 3,4-dimetoxibenzil (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), Tosilo (Ts) y otras sulfonamidas (tales como Nosil y Nps).

15. El uso de cualquiera de los compuestos de la reivindicación 14 en la preparación de Etravirina.