

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 094**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 239/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2013 PCT/IN2013/000415**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14009968**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2013 E 13816744 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2872492**

54 Título: **Procedimiento de preparación de rilpivirina utilizando un intermedio nuevo**

30 Prioridad:

12.07.2012 IN 2832CH2012

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

18.04.2018

73 Titular/es:

**HETERO RESEARCH FOUNDATION (100.0%)
Plot No. B-80 & 81, A.P.I.E., Balanagar
Hyderabad 500018, Andhra Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

**PARTHASARADHI REDDY, BANDI;
RATHNAKAR REDDY, KURA;
MURALIDHARA REDDY, DASARI;
VENKAT NARSIMHA REDDY, ADULLA y
VAMSI KRISHNA, BANDI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 664 094 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 rilpivirina utilizando un intermedio nuevo

5

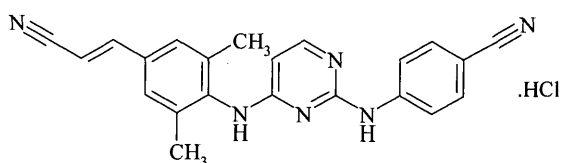
Campo de la Invención

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de rilpivirina y de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables que es apropiado para escala industrial, que proporciona altos rendimientos, y utiliza un intermedio nuevo.

Estado de la técnica

15 El hidrocloreto de rilpivirina, con nombre químico hidrocloreto de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]pirimidinil]amino]benzonitrilo, tiene la siguiente fórmula estructural: ^

20



La rilpivirina (TMC278) es un nuevo medicamento experimental desarrollado por Tibotec para el tratamiento de la infección por VIH. Es un inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) de segunda generación con una mayor potencia, un tiempo de semi-vida más largo y un perfil de efectos secundarios reducido en comparación con los NNRTIs anteriores.

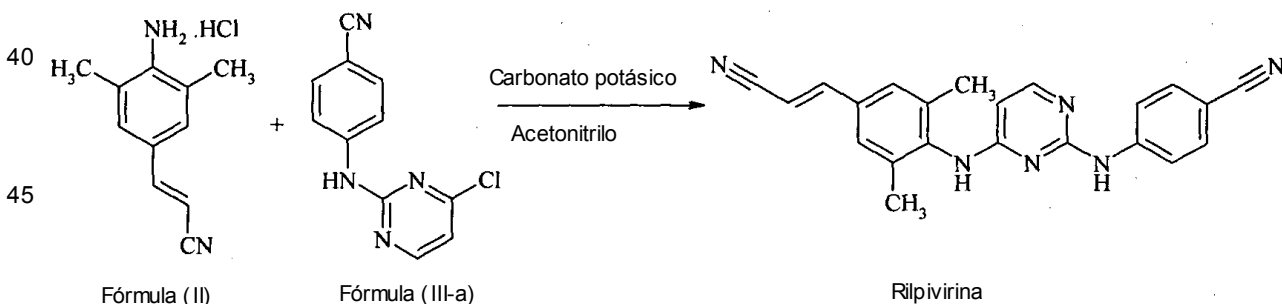
La rilpivirina y su sal hidrocloreto se describen en la patente US7125879.

30

La patente US7399856 (patente '856) describe un procedimiento para la preparación de rilpivirina. De acuerdo con la patente '856, la rilpivirina puede prepararse mediante la reacción del hidrocloreto de (E)-3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo de fórmula II con 4-(4-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo de fórmula III-a en presencia de carbonato de potasio y acetonitrilo a reflujo durante 69 horas. El procedimiento sintético se ilustra en el Esquema I a continuación:

35

Esquema I



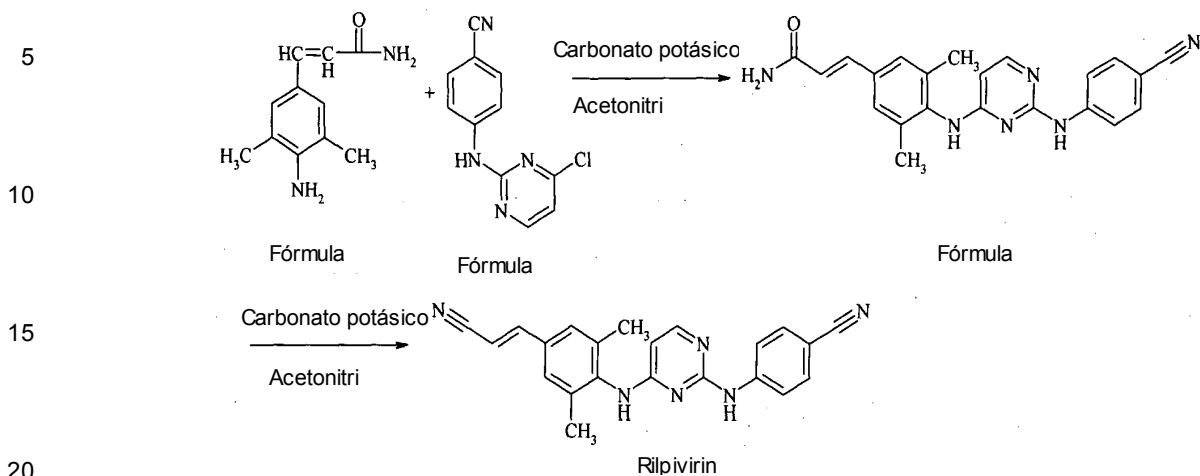
50 Según la patente '856, el 4-(4-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo de fórmula III-a puede prepararse mediante la reacción de 4-[(1,4-dihidro-4-oxo-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo con oxocloruro de fósforo en presencia de diclorometano y 2-propanona.

La patente US7705148 (patente '148) describe un procedimiento de preparación de rilpivirina. De acuerdo con la patente '148, la rilpivirina puede prepararse mediante la reacción de 4-[[4-[[4-bromo-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo con acrilonitrilo en presencia de acetato de paladio, N,N-dietilsetanamina y tris(2-metilfenil)fosfina en acetonitrilo.

De acuerdo con la patente '148, la rilpivirina puede prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula IV con 4-(4-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo de fórmula III-a en presencia de ácido clorhídrico y n-propanol para obtener un compuesto de fórmula VII, y a continuación se trata con acetonitrilo y carbonato de potasio a reflujo durante 69 horas. El procedimiento sintético se ilustra en el Esquema II a continuación:

60

Esquema II



Según la patente '148, el 4-(4-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo de fórmula III-a puede prepararse mediante la reacción de 4-[(1,4-dihidro-4-oxo-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo con oxocloruro de fósforo en presencia de 25 diclorometano y 2-propanona.

La patente US7563922 describe un procedimiento de preparación del hidrocloreto de (E)-3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo. Según la patente, el hidrocloreto de (E)-3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo puede prepararse mediante la reacción de 4-yodo-2,6-dimetil-benzenamina en N,N-dimetilacetamida con acrilonitrilo en presencia de acetato de sodio y tolueno, y el sólido así obtenido se hace reaccionar a continuación con ácido clorhídrico en 2-propanol en presencia de etanol y diisopropil éter. WO2012/147091, solicitada por Hetero Research Foundation, describe un procedimiento de preparación de rilpivirina. De acuerdo con la solicitud, la rilpivirina puede prepararse mediante la reacción de 4-(4-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo con hidrocloreto de (E)-3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo en presencia de ácido p-toluensulfónico monohidrato y 1,4-dioxano. WO 2006/035069 describe la preparación de análogos de rilpivirina. Se ha encontrado que la rilpivirina obtenida mediante los procedimientos del estado anterior de la técnica implica más pasos sintéticos y resulta en rendimientos bajos. De acuerdo con la presente invención la rilpivirina puede obtenerse con rendimientos superiores y en un número inferior de pasos sintéticos que en los procedimientos del estado anterior de la técnica.

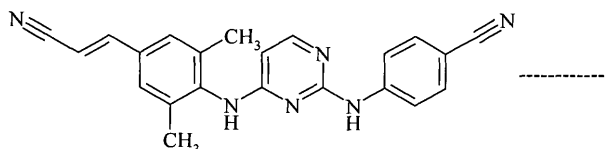
40 Los presentes inventores han encontrado un procedimiento nuevo para la preparación de rilpivirina y de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables utilizando un nuevo intermedio.

El procedimiento de la presente invención es simple, barato, reproducible, y es apropiado para escala industrial.

45 Así, un objeto de la presente invención es el proporcionar un procedimiento nuevo para la preparación de rilpivirina y de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables con rendimientos altos utilizando un nuevo intermedio.

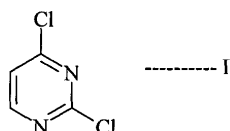
Resumen de la invención

50 La presente invención proporciona en uno de sus aspectos un procedimiento nuevo para la preparación de rilpivirina de fórmula I:



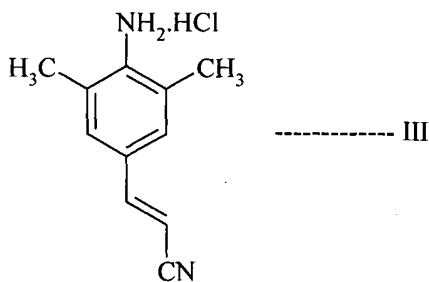
o de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

60 a) reaccionar la 2,4-dicloropirimidina de fórmula II:



con hidrocloreto de (E)-3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo de fórmula III

5

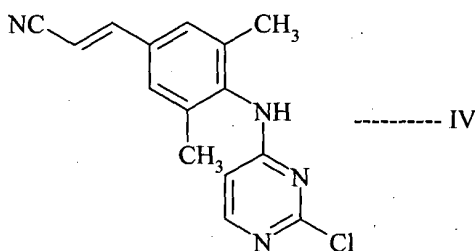


10

en presencia de amina terciaria y un disolvente apropiado para obtener (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-

15

20

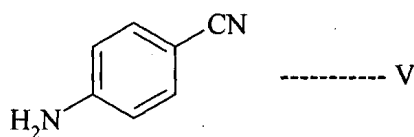


25

b) reaccionar (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-dimetilfenil) acrilonitrilo de fórmula IV con 4-aminobenzonitrilo de fórmula V en presencia de un ácido y de un disolvente para rendir rilpivirina de fórmula I y, opcionalmente, transformar la rilpivirina obtenida en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de rilpivirina.

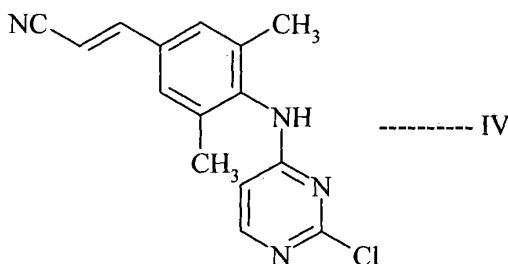
30

35



En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto nuevo (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-

40



45

Descripción detallada de la invención

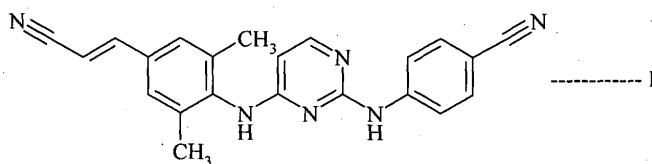
50

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento nuevo para la preparación de

55

60

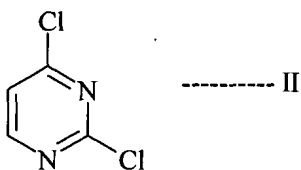


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

65

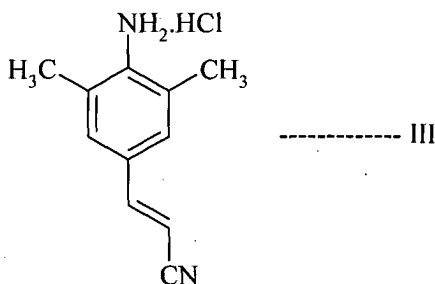
a) reaccionar 2,4-dicloropirimidina de fórmula II:

5



con hidrocloreuro de (E)-3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo de fórmula III

10

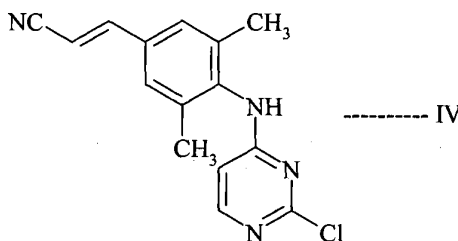


15

20

en presencia de una amina terciaria y un disolvente apropiado para proporcionar (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo de fórmula IV; y

25

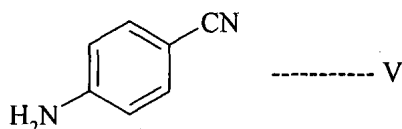


30

b) reaccionar (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo de fórmula IV con 4-aminobenzonitrilo de fórmula V en un ácido y un disolvente para obtener rilpivirina de fórmula I y, opcionalmente, transformar la rilpivirina obtenida en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de rilpivirina.

35

40



El disolvente apropiado utilizado en la etapa (a) puede ser preferiblemente un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados entre diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butilo, metanoato de etilo y metanoato de metilo. Más preferiblemente, los disolventes apropiados son diclorometano y acetato de etilo.

45

La amina terciaria utilizada en la etapa (a) preferiblemente se selecciona entre N,N-diisopropiletilamina, trietilamina o trimetilamina, más preferiblemente, la amina terciaria es N,N-diisopropiletilamina.

50

Preferiblemente, el disolvente utilizado en la etapa (b) puede ser un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionados entre metanol, etanol, isopropanol, alcohol terc-butílico, n-butanol, alcohol isobutílico, tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetona, dietil cetona, etil metil cetona, metil propil cetona, isobutil metil cetona, terc-butil metil cetona, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butilo, metanoato de etilo, metanoato de metilo, tetrahydrofurano, dietil éter, diisopropil éter, terc-butil metil éter, dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido. Más preferiblemente, los disolventes son metanol, isopropanol, acetona, diclorometano, diisopropil éter y acetato de etilo.

55

La reacción de la etapa (a) puede llevarse a cabo preferiblemente a temperaturas ambientales, en un rango de aproximadamente 0°C a 180°C, más preferiblemente la etapa (a) se lleva a cabo entre aproximadamente 25°C hasta 150°C.

60

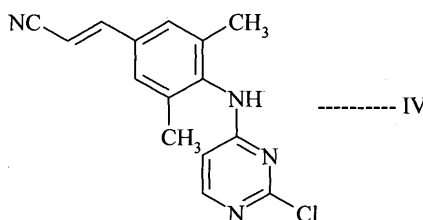
El ácido utilizado en la etapa (b) puede seleccionarse preferiblemente de entre ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido p-toluensulfónico o ácido fórmico, y más preferiblemente, el ácido es ácido trifluoroacético.

65

La reacción de la etapa (b) preferiblemente puede llevarse a cabo a una temperatura elevada. El término "temperatura elevada" se refiere a temperaturas superiores a 25°C. Más preferiblemente la etapa (b) se lleva a cabo de aproximadamente 40 a 90°C.

- 5 De acuerdo con otro de los aspectos de la presente invención, se proporciona un compuesto nuevo (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo de fórmula IV:

10



15

Los contenidos de hidrocloruro de rilpivirina y las impurezas se determinan mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

- 20 A continuación la invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que se aportan de modo ilustrativo y no como limitación.

Ejemplos

- 25 Ejemplo 1:

Preparación de (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo de fórmula IV

- A una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (25 g) e hidrocioruro de (E)-3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (28 g) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (250 ml) bajo agitación. A continuación, la mezcla se calentó hasta 140 a 150°C y se agitó durante 55 a 60 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente a continuación y se destiló el disolvente a presión reducida para obtener un sólido residual. Al sólido residual se le añadió acetato de etilo (1500 ml) y agua (1000 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se separaron las fases. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a continuación para obtener 30 g de (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo.

35

Ejemplo 2:

Preparación de (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo de fórmula IV

- A una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (25 g) e hidrocioruro de (E)-3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (28 g) se le añadió trietilamina (300 ml) con agitación. A continuación, la mezcla se calentó hasta 140 a 150°C y se agitó durante 55 a 60 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente a continuación y se destiló el disolvente a presión reducida para obtener un sólido residual. Al sólido residual se le añadió acetato de etilo (1500 ml) y agua (1000 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se separaron las fases. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a continuación para obtener 26 g de (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo.

45

Ejemplo 3:

Preparación de (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo de fórmula IV

- A una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (5 g) e hidrocioruro de (E)-3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (6 g) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (60 ml) con agitación. A continuación, la mezcla se calentó hasta 140 a 150°C y se agitó durante 55 a 60 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente a continuación y se destiló el disolvente a presión reducida para obtener un sólido residual. Al sólido residual se le añadió diclorometano (300 ml) y agua (250 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se separaron las fases. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a continuación para obtener 5 g de (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo.

55

Ejemplo 4:

Preparación de rilpivirina

60

- A una mezcla de (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (20 g) obtenida en el ejemplo 1 se le añadió 4-aminobenzonitrilo (8.5 g), isopropanol (200 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación hasta 80 a 85°C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta 0°C y se ajustó el pH a 10-11 con una solución acuosa de amoníaco. El sólido separado se filtró y se secó para proporcionar 21 g de rilpivirina.

65

Pureza cromatográfica 96.5%;

Contenido de isómero Z: 3.0%.

Ejemplo 5:

Preparación de rilpivirina

5

A una mezcla de (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (40 g) se añadió 4-aminobenzonitrilo (17 g), isopropanol (400 ml) y ácido p-toluensulfónico (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación hasta 80 a 85°C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta 0°C y se ajustó el pH a 10-11 con una solución acuosa de amoníaco. El sólido separado se filtró y se secó

10 para proporcionar 40 g de rilpivirina.

Pureza cromatográfica 96.0%;

Contenido de isómero Z: 3.5%.

Ejemplo 6:

15 Purificación de hidrocloreuro de rilpivirina

Rilpivirina (20 g, pureza por cromatografía 96.5%) obtenida mediante el Ejemplo 4 se suspendió en una mezcla de metanol y acetona (1:1, 2000 ml) y a continuación se calentó a reflujo durante 1 hora para obtener una solución transparente. La solución se trató con carbón y se filtró a través de un lecho de celite. El disolvente se destiló a presión reducida para obtener un sólido residual. Al sólido residual se le añadió metanol (200 ml) y a continuación se calentó hasta 60-65°C. A la solución se le añadió una solución de ácido clorhídrico en isopropanol (200 ml) a 60-65°C y se agitó durante 1 hora 30 minutos. El contenido se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A continuación, el sólido separado se filtró y se secó para obtener 15 g de hidrocloreuro de rilpivirina.

Pureza cromatográfica: 99.91%;

25 Contenido de isómero Z: 0.07%

Ejemplo 7:

Purificación de hidrocloreuro de rilpivirina

30 Se suspendió Rilpivirina (20 g, pureza por cromatografía 96.5%) en una mezcla de metanol y etil metil cetona (1:1, 2000 ml) y a continuación se calentó a reflujo durante 1 hora para obtener una solución transparente. La solución se trató con carbón y se filtró a través de un lecho de celite. El disolvente se destiló a presión reducida para obtener un sólido residual. Al sólido residual se le añadió metanol (200 ml) y a continuación se calentó hasta 60-65°C. A la solución se le añadió una solución de ácido clorhídrico en isopropanol (200 ml) a 60-65°C y se agitó durante 1 hora 30 minutos. El contenido se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A continuación el sólido separado se filtró y se secó para obtener 14 g de hidrocloreuro de rilpivirina.

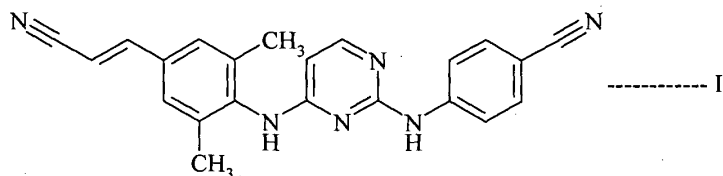
Pureza cromatográfica: 99.85%;

Contenido de isómero Z: 0.11%

REVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de rilpivirina de fórmula I:

5

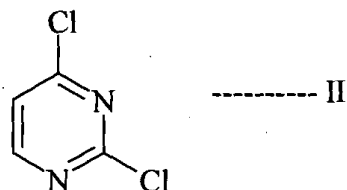


10

o de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

a. reaccionar la 2,4-dicloropirimidina de fórmula II:

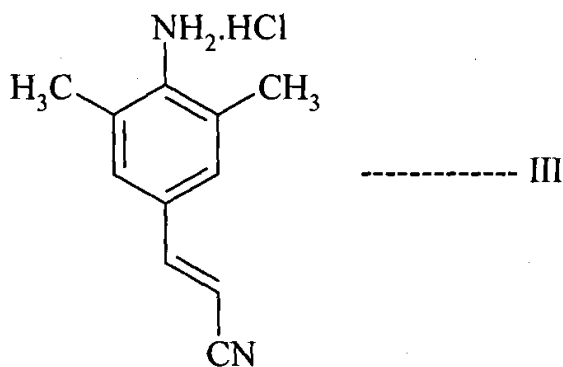
15



20

con hidrocloruro de (E)-3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo de fórmula III:

25



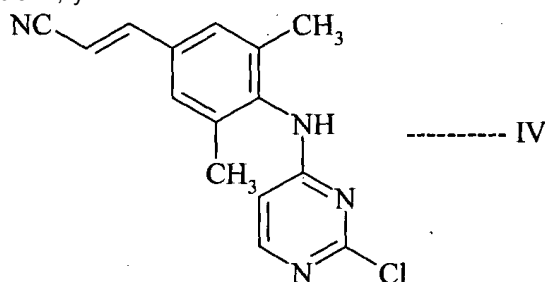
30

35

en presencia de una amina terciaria y un disolvente apropiado para obtener (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-

40

dimetilfenil)acrilonitrilo de fórmula IV; y



45

50

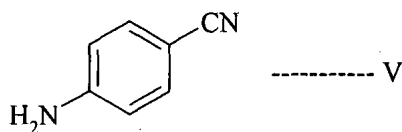
b. hacer reaccionar el (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo de fórmula IV con 4-

55

aminobenzonitrilo de fórmula V en un ácido y un disolvente para obtener rilpivirina de fórmula I y opcionalmente

convertir la rilpivirina obtenida en una sal de adición ácida de rilpivirina farmacéuticamente aceptable.

60



2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el disolvente apropiado utilizado en el paso (a) es un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionados entre diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butilo, metanoato de etilo y metanoato de metilo.

65

3. El procedimiento según la reivindicación 2, donde los disolventes apropiados son diclorometano y acetato de etilo.

4. El procedimiento según la reivindicación 1, donde la amina terciaria utilizada en la etapa (a) se selecciona entre N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, o trimetilamina.
5. El procedimiento según la reivindicación 1, donde la etapa de reacción (a) se lleva a cabo a temperatura ambiente.
6. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el disolvente utilizado en la etapa (b) es un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionados entre metanol, etanol, isopropanol, alcohol terc-butílico, n-butanol, alcohol isobutílico, tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofomo, tetracloruro de carbono, acetona, dietil cetona, etil metil cetona, metil propil cetona, isobutil metil cetona, terc-butil metil cetona, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butilo, metanoato de etilo, metanoato de metilo, tetrahidrofurano, dietil éter, diisopropil éter, terc-butil metil éter, dimetilformamida, N,N-dimetil acetamida y dimetilsulfóxido.
7. El procedimiento según la reivindicación 6, donde los disolventes son metanol, isopropanol, acetona, diclorometano, diisopropil éter y acetato de etilo.
8. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el ácido utilizado en la etapa (b) se selecciona de entre ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido p-toluensulfónico o ácido fórmico.
9. El procedimiento según la reivindicación 1, donde la reacción de la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura elevada.
10. (E)-3-(4-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo de fórmula IV

