

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 680 146**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2012 PCT/IN2012/000600**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13038425**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2012 E 12831918 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2755959**

54 Título: **Hidrocloruro de rilpivirina**

30 Prioridad:

16.09.2011 IN CH31912011

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

04.09.2018

73 Titular/es:

**HETERO RESEARCH FOUNDATION (100.0%)
Plot No. B-80&81, A.P.I.E., Balanagar
Hyderabad 500 018, Telangana, 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

Observaciones :

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

ES 2 680 146 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

Hidrocloruro de rilpivirina

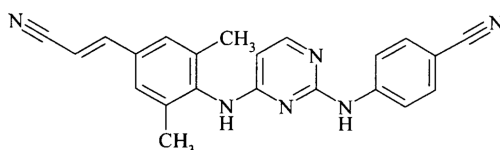
- 5 La presente invención reivindica el beneficio de la solicitud provisional india número 3191/CHE/2011, presentada el 16 de septiembre de 2011, que se incorpora al presente documento por referencia.

Campo de la invención

- 10 La presente invención proporciona un procedimiento nuevo para la preparación del hidrocloruro de rilpivirina monohidratado.

Estado de la técnica

- 15 La rilpivirina, con nombre químico 4-([4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]pirimidinil]amino)benzonitrilo, presenta la siguiente fórmula estructural:



- 20 La rilpivirina (TMC278) es un nuevo medicamento en investigación desarrollado por Tibotec para el tratamiento de la infección por el VIH. Es un inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) con una mayor potencia, vida media más larga y un perfil de efectos secundarios reducido en comparación con los NNRTI más antiguos.

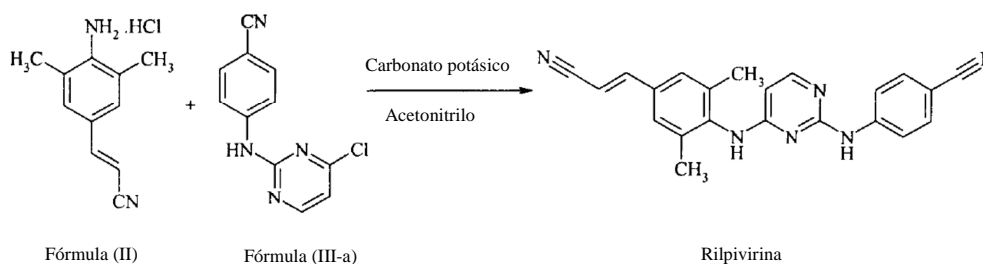
- 25 El polimorfismo se define como "la capacidad de una sustancia de existir en forma de dos o más fases cristalinas que tienen diferente disposición y/o conformación de las moléculas en la red cristalina. Así, en sentido estricto, los polimorfos son diferentes estructuras cristalinas de la misma sustancia pura en la que las moléculas tienen diferente disposición y/o conformación de las moléculas". Los diferentes polimorfos pueden diferenciarse en sus propiedades físicas tales como el punto de fusión, solubilidad, patrones de difracción de rayos X, etc. A pesar de que estas diferencias desaparecen cuando el compuesto se disuelve, pueden tener una influencia apreciable en propiedades farmacéuticamente relevantes de la forma sólida, como, por ejemplo, las propiedades de manipulación, velocidad de disolución y estabilidad. Dichas propiedades pueden afectar significativamente al procesado, caducidad y aceptación comercial de un polimorfo. Por lo tanto, es importante la investigación de todas las formas sólidas de un medicamento, incluyendo todas sus formas polimórficas, para determinar la estabilidad, la disolución y las propiedades de flujo de cada forma polimórfica. Las formas polimórficas de un compuesto pueden diferenciarse en el laboratorio mediante técnicas analíticas como la difracción de rayos X (XRD), calorimetría de escaneo diferencial (DSC) y espectroscopia de infrarrojos (IR).

- 35 El medio disolvente y el método de cristalización juegan un papel muy importante en la obtención de una forma polimórfica u otra.

- 40 La rilpivirina y sus sales pueden existir en diferentes formas polimórficas, que pueden ser diferentes entre ellas en términos de estabilidad, propiedades físicas, datos espectrales, y procedimientos de preparación.

La rilpivirina y su sal hidrocloruro fueron descritas en la patente US7125879.

- 45 El procedimiento de preparación de la rilpivirina fue descrito en la patente US7399856 (patente '856). De acuerdo con la patente '856, la rilpivirina puede prepararse mediante la reacción del hidrocloruro 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:



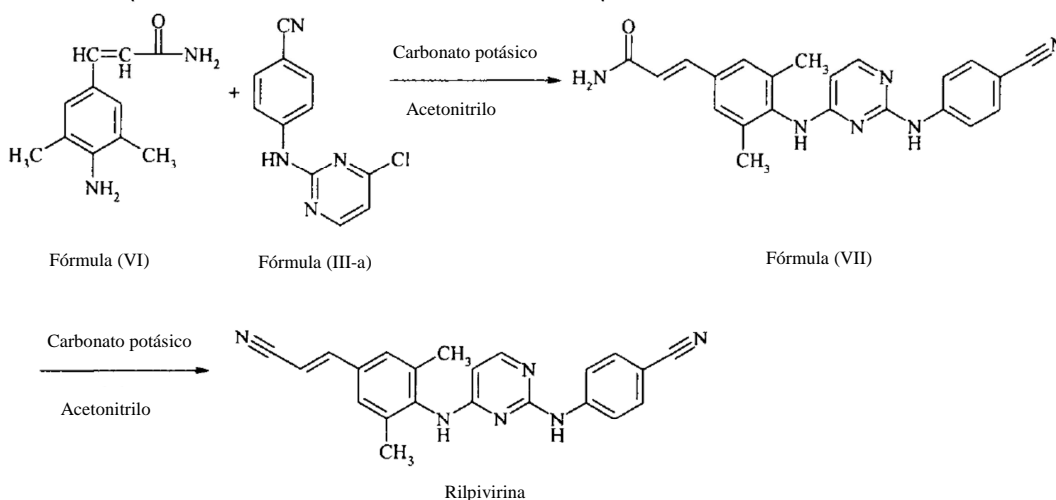
50

Esquema I

Un procedimiento para la preparación de rilpivirina se describió en la patente US 7705148 (patente '148). De acuerdo con la patente '148, la rilpivirina se puede preparar 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-dietiletanamina y tris(2-metilfenil)fosfina en acetonitrilo.

5

Según la patente '148, la rilpivirina se puede preparar 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 el compuesto se trató con acetonitrilo y carbonato de potasio a reflujo durante 69 horas. El procedimiento sintético se muestra en el esquema II a continuación:



10

Esquema II

15 La patente US7563922 describe un procedimiento de preparación de hidrocloreto de (E)-3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo. De acuerdo con 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 a continuación el sólido obtenido se hace reaccionar con ácido clorhídrico en 2-propanol en presencia de etanol y de éter diisopropílico.

20 La patente US7956063 describe las formas polimórficas Forma A, Forma B, Forma C y Forma D de hidrocloreto de rilpivirina.

25 La solicitud no publicada IN1415/CHE/2011, 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 monohidratado y 1,4-dioxano.

30 Se ha encontrado que la rilpivirina obtenida mediante los procedimientos del estado de la técnica anterior resulta en rendimientos bajos. De acuerdo con la presente invención la rilpivirina puede obtenerse con rendimientos más altos que con los procedimientos del estado de la técnica anterior.

Hemos encontrado un procedimiento nuevo para la preparación del hidrocloreto de rilpivirina monohidratado.

35 El procedimiento de la presente invención es simple, respetuoso con el medio ambiente, barato, reproducible, robusto y es adecuado para escala industrial.

Así, el objeto de la presente invención es el proporcionar un procedimiento nuevo para la preparación del hidrocloreto de rilpivirina monohidratado.

40 Resumen de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación del hidrocloreto de rilpivirina monohidratado, que comprende:

- 45 a) suspender rilpivirina en un disolvente alcohólico, un disolvente cetónico o una de sus mezclas;
 b) calentar el contenido obtenido en la etapa (a) a reflujo para obtener una solución;
 c) añadir carbón a la solución;
 d) eliminar el disolvente de la solución;
 e) añadir un disolvente alcohólico al sólido residual obtenido en la etapa (d);

- f) pasar una corriente de ácido clorhídrico gas a través de la mezcla de reacción; y
g) aislar el hidrocloreto de rilpivirina monohidratado.

Descripción detallada de la invención

- 5 Tal como se utiliza en el presente documento, "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C.
- 10 El presente documento describe un hidrocloreto de rilpivirina monohidratado.
- El hidrocloreto de rilpivirina monohidratado puede contener agua. El contenido en agua de hidrocloreto de rilpivirina monohidratado puede ser entre 3.0 y 6.0 % en peso y normalmente puede estar entre 3.5 y 5.5% en peso.
- 15 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento de preparación del hidrocloreto de rilpivirina monohidratado, que comprende:
- a) suspender rilpivirina en un disolvente alcohólico, un disolvente cetónico o una de sus mezclas;
b) calentar el contenido obtenido en la etapa (a) a reflujo para obtener una solución;
c) añadir carbón a la solución;
20 d) eliminar el disolvente de la solución;
e) añadir un disolvente alcohólico al sólido residual obtenido en la etapa (d);
f) pasar una corriente de ácido clorhídrico gas a través de la mezcla de reacción; y
g) aislar el hidrocloreto de rilpivirina monohidratado.
- 25 El disolvente alcohólico utilizado en la etapa (a) y la etapa (e) puede ser preferiblemente un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados entre metanol, etanol, isopropanol, alcohol terc-butílico, n-butanol y alcohol isobutílico, más preferiblemente el disolvente alcohólico es metanol.
- 30 Preferiblemente, el disolvente cetónico utilizado en la etapa (a) puede ser un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionados entre acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y dietil cetona. Más preferiblemente, el disolvente cetónico es acetona.
- La eliminación del disolvente en la etapa (d) puede llevarse a cabo a presión atmosférica o a presión reducida. La eliminación del disolvente preferiblemente puede realizarse hasta que el disolvente haya desaparecido casi
35 completamente.
- El hidrocloreto de rilpivirina monohidratado puede aislarse en la etapa (g) mediante métodos conocidos como, por ejemplo, filtración o centrifugación.
- 40 En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende el hidrocloreto de rilpivirina monohidratado y excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros principios activos. El hidrocloreto de rilpivirina monohidratado preferiblemente puede formularse en forma de comprimidos, cápsulas, suspensiones, dispersiones, inyectables u otras formas de administración.
- 45 El contenido de hidrocloreto de rilpivirina monohidratado y de las impurezas se determina mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).
- La invención se ilustra a continuación mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden suponer ninguna limitación.

Ejemplos preparativos

Ejemplo preparativo 1:

55 Preparación de 4-(4-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

Etapa -I: Preparación de 2,4-dicloropirimidina

- 60 A una mezcla de N,N-dimetilanilina (140 g) y uracilo (100 g) se le añadió oxicloruro de fósforo (342 g) lentamente a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se mantuvo durante 4 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente a continuación y se transfirió a agua helada agitando durante una hora. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido obtenido se recrystalizó en hexano para proporcionar 80 g de 2,4-dicloropirimidina.

65 Etapa -II: Preparación de 2-cloro-4-metoxipirimidina

Se añadió, lentamente y entre 0 y 5°C, metóxido de sodio (8.7 g) a una solución de 2,4-dicloropirimidina (20 g) en metanol (200 ml). La mezcla resultante se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida para obtener una masa residual. La masa residual obtenida se extrajo con acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con una solución de cloruro de sodio y a continuación se concentraron bajo vacío para obtener un sólido crudo. El sólido crudo obtenido se disolvió en hexano (40 ml) a una temperatura de 0 a 5°C y se agitó durante 1 hora. El sólido obtenido se recogió mediante filtración y se secó para obtener 9.7 g de 2-cloro-4-metoxipirimidina.

Etapa-III: Preparación de 4-(4-metoxipirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

Se añadió 1,4-dioxano (100 ml) a una mezcla de 2-cloro-4-metoxipirimidina (20 g), 4-aminobenzonitrilo (16.33 g) y ácido p-toluensulfónico (42.12 g). La mezcla se calentó a continuación hasta 100-110°C y se agitó durante 14 horas. La solución se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente y se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y a continuación se concentraron para obtener un sólido residual. El sólido residual obtenido se mezcló con alcohol isopropílico a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. El sólido obtenido se secó a continuación para proporcionar 17.3 g de 4-(4-metoxipirimidin-2-ilamino)benzonitrilo.

Etapa-IV: Preparación de 4-(4-hidroxipirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

Se añadió hidrocloreuro de piridina (23 g) a 4-(4-metoxipirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (15 g) y a continuación se calentó a una temperatura de 150 a 160°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente, y después se transfirió a una mezcla de agua/hielo y se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido obtenido se mezcló con acetonitrilo a una temperatura de 0 a 5°C durante 1 hora y se filtró. El sólido obtenido se secó para proporcionar 12.3 g de 4-(4-hidroxipirimidin-2-ilamino)benzonitrilo.

Etapa-V: Preparación de 4-(4-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

Se añadió lentamente oxiclورو de fósforo (104 g) sobre 4-(4-hidroxipirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (12 g) a 0°C y a continuación se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se filtró. El sólido precipitado así obtenido se disolvió en alcohol isopropílico a una temperatura de 0 a 5°C y se agitó durante 1 hora a una temperatura de 0 a 5°C. El sólido obtenido se recogió mediante filtración y a continuación se secó para obtener 9.75 g de 4-(4-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo.

Ejemplo preparativo 2:

Preparación del hidrocloreuro de (E)-3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo.

Etapa-I: Preparación de 4-yodo-2,6-dimetilanilina

Se añadió lentamente yodo (157.3 g) a 0°C a una solución de 1,4-dioxano (400 ml) y piridina (40 ml). La solución se agitó durante 1 hora a 0°C y se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se añadió una solución saturada de tiosulfato sódico. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo vacío para obtener 91.8 g de 4-yodo-2,6-dimetilanilina.

Etapa-II: Preparación de hidrocloreuro de (E)-3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo

Se añadieron acetato de sodio (13.27 g), paladio sobre carbono (0.858 g) y dimetilacetamida (400 ml) y se calentaron hasta 140°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente una solución de 4-yodo-2,6-dimetilbenzenamina (20 g), acrilonitrilo (10.72 ml) y dimetilacetamida (200 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo a 140°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado obtenido se trató con agua y a continuación se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con una solución de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente bajo vacío para obtener un residuo crudo oleoso.

Al residuo crudo oleoso obtenido anteriormente se le añadió etanol (210 ml). La solución se calentó a continuación hasta 60°C y después se le añadió una solución de ácido clorhídrico en alcohol isopropílico (69.5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 60°C y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido obtenido se recogió mediante filtración y a continuación se secó para obtener 11.5 g de hidrocloreuro de (E)-3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo.

Ejemplos

Ejemplo 1 (referencia)

Preparación de rilpivirina

- 5 Se añadió N-metilpirrolidona (425 ml) bajo agitación a una mezcla de 4-(4-cloropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (85 g) obtenido según el ejemplo preparativo 1 y hidrocloreto de (E)-3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (69 g) obtenido según el ejemplo preparativo 2. La mezcla se calentó a continuación hasta una temperatura de 85 a 95°C y se agitó durante 16 horas. La solución se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió agua (1105 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente y se filtró. El sólido obtenido se secó a continuación para obtener 135 g de rilpivirina en forma de sólido blanco.
- 10 Pureza cromatográfica de rilpivirina: 98.6%
Contenido del isómero Z: 1.2%

Ejemplo 2 (referencia)**15 Preparación del hidrocloreto de rilpivirina**

- La rilpivirina obtenida en el Ejemplo 1 (135 g) se suspendió en metanol (1350 ml) y a continuación se calentó a reflujo durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de ácido clorhídrico en isopropanol (6N, 675 ml) a reflujo y se mantuvo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido obtenido se recogió mediante filtración y se secó a continuación para obtener 86 g de hidrocloreto de rilpivirina.
- 20 Pureza cromatográfica del hidrocloreto de rilpivirina: 99.9%
Contenido del isómero Z: 0.08%

25 Ejemplo 3:**Preparación del hidrocloreto de rilpivirina monohidratado**

- 30 Se suspendió rilpivirina (100 g) en una mezcla de metanol (1500 ml) y acetona (2200 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 30 minutos para obtener una solución transparente. La solución se trató con carbono y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para obtener un sólido residual. El sólido residual se agitó durante 30 minutos, se filtró y a continuación se secó. Al sólido obtenido se le añadió metanol y a continuación se pasó a través de la mezcla de reacción una corriente de ácido clorhídrico gas hasta obtener la precipitación a 0°C. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido separado se filtró y a continuación se secó para obtener 87.5 g de hidrocloreto de rilpivirina monohidratado cristalino en forma de sólido blanquecino.
- 35 Pureza cromatográfica del hidrocloreto de rilpivirina monohidratado: 99.93%
Contenido del isómero Z: 0.05%

40 Ejemplo 4:**Preparación del hidrocloreto de rilpivirina monohidratado**

- Se repitió el ejemplo 3 utilizando etanol como disolvente en vez de metanol para obtener el hidrocloreto de rilpivirina monohidratado.

45

Ejemplo 5:**Preparación del hidrocloreto de rilpivirina monohidratado**

- 50 Se repitió el ejemplo 3 utilizando isopropanol como disolvente en vez de metanol para obtener el hidrocloreto de rilpivirina monohidratado.

Ejemplo 6:**55 Preparación del hidrocloreto de rilpivirina monohidratado**

- Se repitió el ejemplo 3 utilizando metiletilcetona como disolvente en vez de acetona para obtener el hidrocloreto de rilpivirina monohidratado.

60

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación del hidrocloreto de rilpivirina monohidratado, que comprende:
 - 5 a. suspender rilpivirina en un disolvente alcohólico, un disolvente cetónico o una de sus mezclas;
 - b. calentar el contenido obtenido en la etapa (a) a reflujo para obtener una solución;
 - c. añadir carbón a la solución;
 - d. eliminar el disolvente de la solución;
 - e. añadir un disolvente alcohólico al sólido residual obtenido en la etapa (d);
 - 10 f. pasar una corriente de ácido clorhídrico gas a través de la mezcla de reacción; y
 - g. aislar el hidrocloreto de rilpivirina monohidratado.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde el disolvente alcohólico utilizado en la etapa (a) y la
15 etapa (e) es un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados entre metanol, etanol, isopropanol, alcohol terciario, n-butanol y alcohol isobutílico.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, donde el disolvente alcohólico es metanol.
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde el disolvente cetónico utilizado en la etapa (a) es un
20 disolvente o mezcla de disolventes seleccionados entre acetona, metiletil cetona, metil isobutil cetona y dietilcetona.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, donde el disolvente cetónico es acetona.