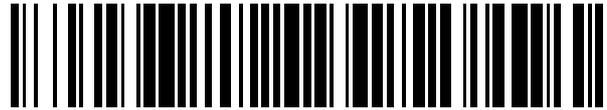


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 514**

51 Int. Cl.:

C07D 215/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2013 PCT/CZ2013/000129**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14056465**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2013 E 13782935 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 2906540**

54 Título: **Un método de producción mejorado y nuevos compuestos intermedios de síntesis de elvitegravir**

30 Prioridad:

12.10.2012 CZ 20120698

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

14.11.2018

73 Titular/es:

**ZENTIVA K.S. (100.0%)
u Kabelovny 130
102 37 Praha 10, CZ**

72 Inventor/es:

RADL, STANISLAV

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 689 514 T3

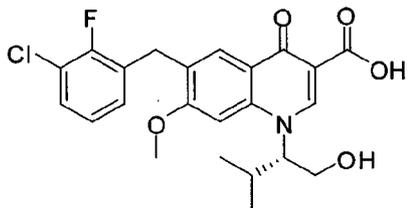
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Un método de producción mejorado y nuevos compuestos intermedios de síntesis de elvitegravir

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método mejorado de producir elvitegravir (I),



(I)

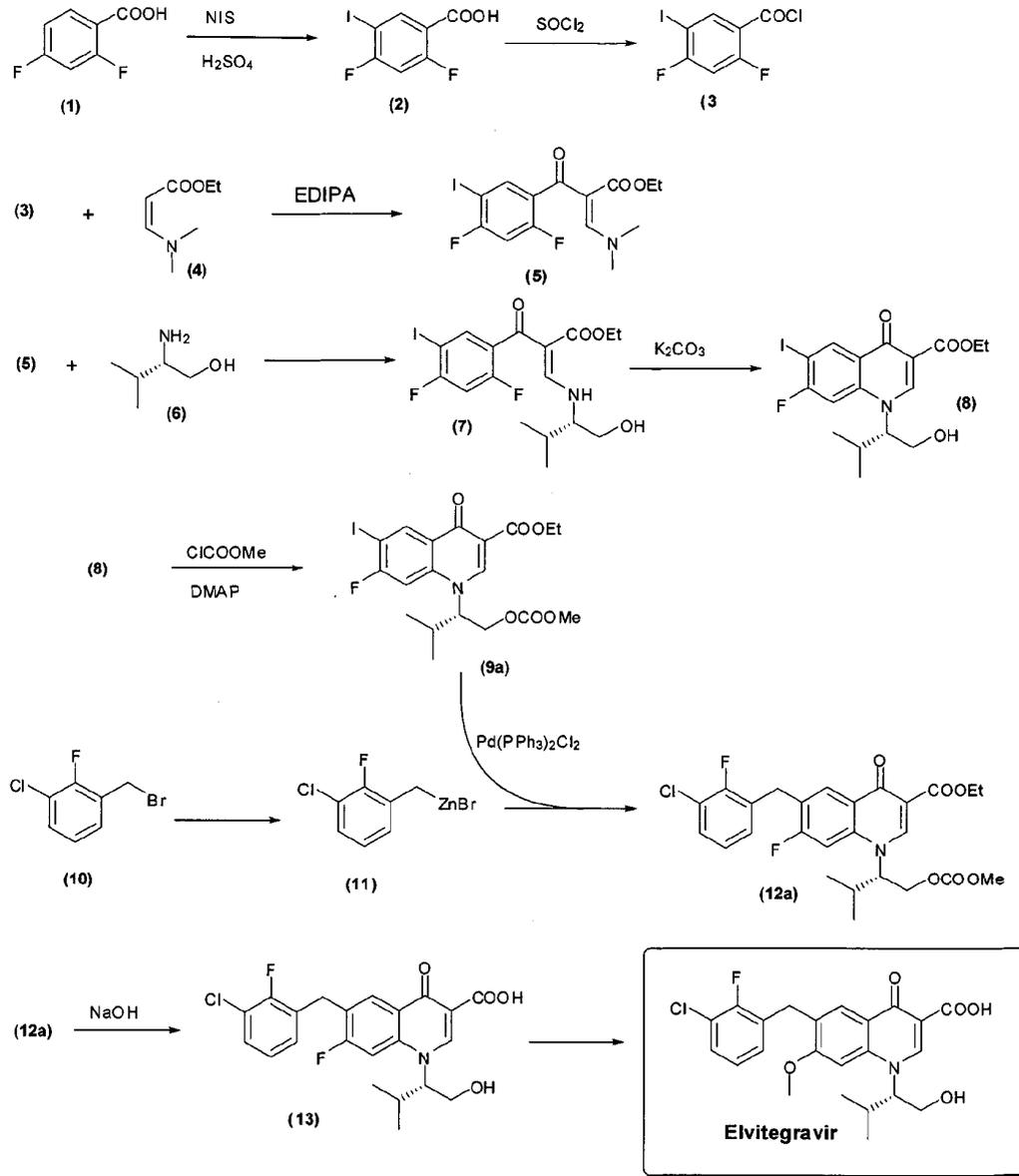
10

que se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de la infección por VIH. El fármaco fue descubierto por la compañía Japan Tobacco y se licenció por la compañía Gilead Sciences, que está llevando a cabo el desarrollo clínico.

15 **Antecedentes de la técnica**

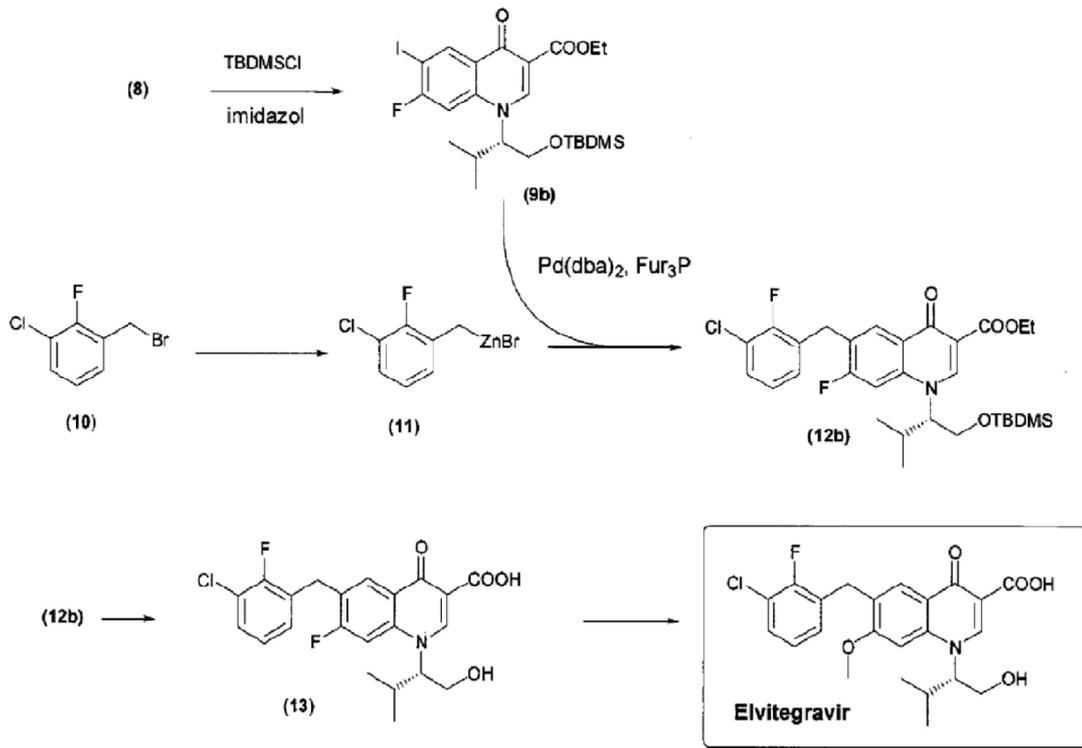
En la patente básica de la empresa Japan Tobacco, Inc. (documentos US 7.176.220, EP 1.564.210, WO 2004/046115) se describen dos procedimientos de síntesis análogos, comenzando a partir del ácido 2,4-difluorobenzoico **1**. De acuerdo con el primer procedimiento descrito por el Esquema 1, este compuesto de partida se convierte primero a acrilato de benzoílo **5** en diversas etapas. Este último se sustituye con (S)-(+)-valinol **6** a la enamina **7**, que se cicló posteriormente a la quinolona **8**, cuyo grupo hidroxilo libre se protege mediante una reacción con cloroformiato de metilo al carbonato **9a**. En la siguiente etapa el carbonato reacciona con bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilo **11** (preparado a partir de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilo **10** en las condiciones del acoplamiento de Negishi) en presencia de un catalizador de organopaladio al derivado de bencil quinolona **12a** protegido. En la siguiente etapa, la bencil quinolona se somete a una desprotección alcalina del intermedio 13, que, en la última etapa, se somete a una reacción con metóxido sódico para el producto final Elvitegravir (Esquema 1).

25



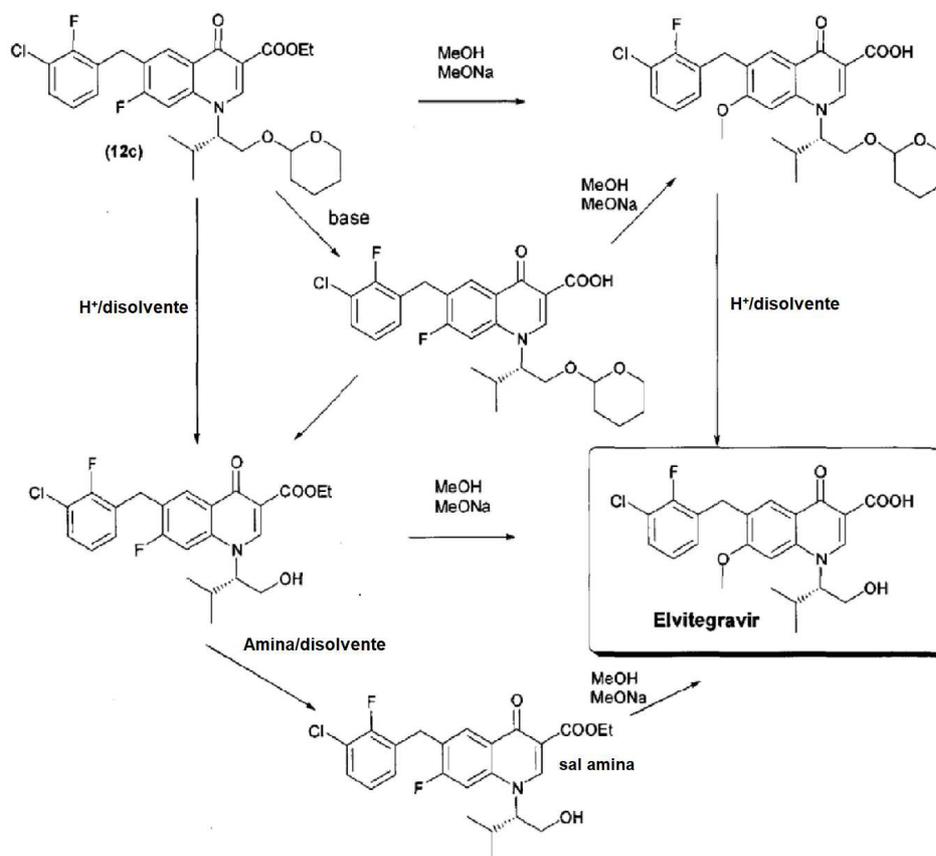
Esquema 1

- 5 El otro procedimiento descrito en la patente básica es el mismo como el que se describe en el Esquema 1 hasta el intermedio 8, cuyo grupo hidroxilo se protege con cloruro de *tert*-butildimetilsililo. El éter de sililo **9b** protegido obtenido de esa manera se somete adicionalmente al acoplamiento de Negishi con bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc **11** en presencia de bis(dibencilideno acetona)paladio (0) y tris(2-furil)fosfina al intermedio **12b** protegido. El procedimiento restante es el mismo que en la ruta de síntesis anterior e incluye la desprotección alcalina del ácido hidroxilo **13**, seguido de la reacción con metóxido sódico (Esquema 2).
- 10



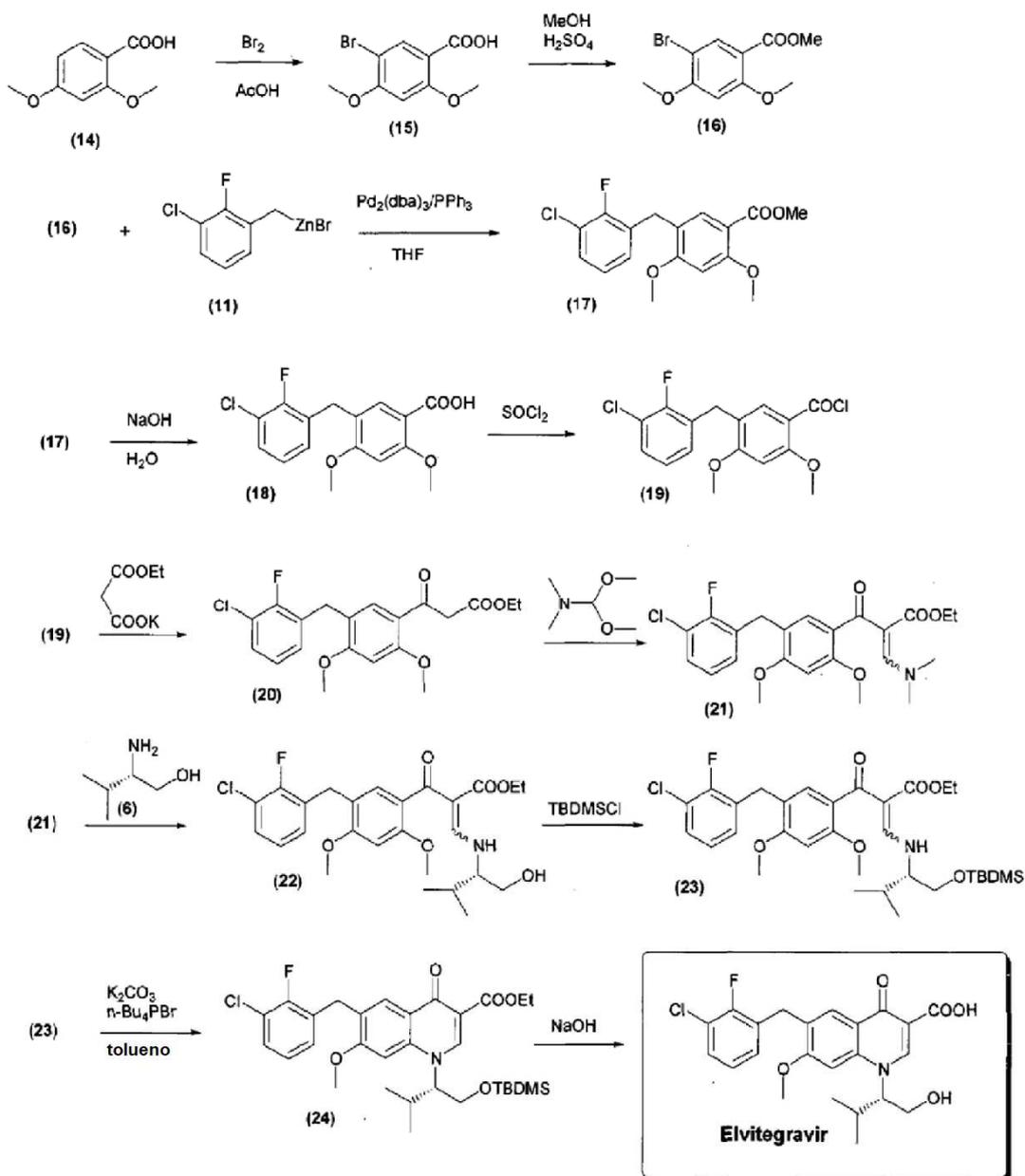
Esquema 2

5 La solicitud de patente de la compañía Matrix Laboratories, documento WO 2011/004389 describe una síntesis que es análoga al procedimiento de la patente básica, usando la protección del hidroxilo por medio de un grupo tetrahidropiraniolo (Esquema 3).



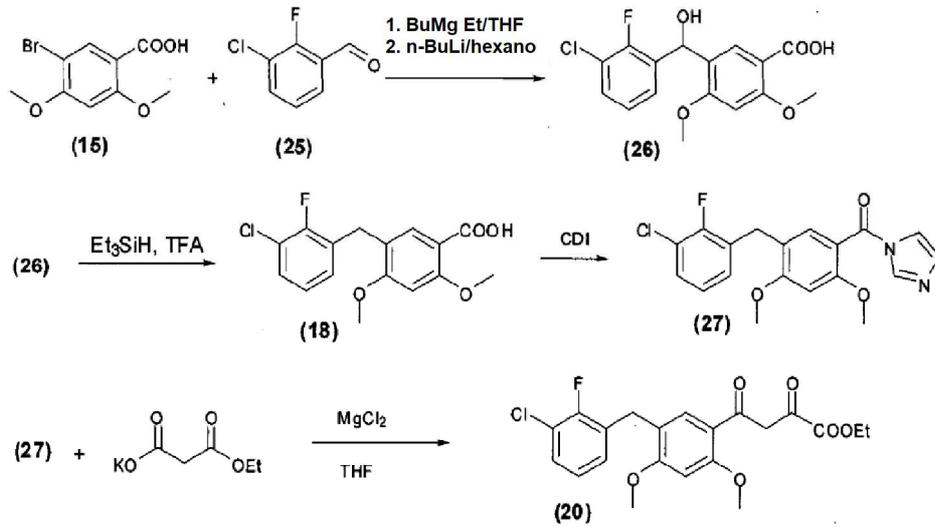
Esquema 3

- La patente más reciente de la compañía Gilead Sciences, documento US 7.825.252 (Esquema 3) comienza a partir de ácido 2,4-dimetoxibenzoico **14**. Esto se convierte, a través de una secuencia de reacciones, al éster metílico **16**, cuya reacción con el bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc **11** proporciona el éster **17**, que se convierte al β -cetoéster **20** en los pasos posteriores. Su reacción con DMF-dimetilacetil proporciona el benzoacrilato **21**, que además reacciona con (S)-(+)-valinol **6** para proporcionar la enamina **22**.
- En el siguiente paso, se lleva a cabo la ciclación de la enamina **22** a la quinolinona **24**. En general, se llevan a cabo ciclaciones similares que conducen al esqueleto de las quinolonas generalmente con compuestos que tienen flúor, cloro o un grupo nitro como grupos salientes en la posición 2 (para información general, véase *Heterocycles* **1992**, *34*, 2143-2177; *Adv. Het. Chem.* **2002**, *83*, 189-257). A pesar de esto, se describen algunos casos en los que, como grupo saliente, se aplica un grupo metoxi. La referencia más antigua a una reacción similar (*Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 29-37; *Ger. Offen.*, 3501247) describe que el calentamiento con potasa en DMF se usó para ciclación. Las solicitudes de patente más reciente de la compañía Procter & Gamble (documentos WO 2007/110834; WO 2007/110835) describen la ciclación de derivados de 2-metoxi similares, calentando con *O,N*-bis-trimetilsililacetamida en tolueno. El uso de este método para la síntesis de elvitegravir se describe después en las solicitudes WO 2009/089263 y US 2009/0318702. En el siguiente paso, su grupo hidroxilo se protege con una reacción con cloruro de *tert*-butildimetilsililo y el compuesto **23** resultante se circula posteriormente con el derivado de quinolona **24** protegido. La última etapa consiste en la hidrólisis del éster etílico así como la retirada del grupo TBDMS protector (Esquema 4).



Esquema 4

- El procedimiento descrito en la patente de proceso de la compañía Gilead Sciences, documento US 7.825.252 usa una síntesis similar del anillo de quinolona para los procedimientos mencionados anteriormente; sin embargo, con un método diferente para construir los intermedios clave (Esquema 5). En el primer paso de esta síntesis, el bromoácido **15** se convierte primero en la sal de magnesio y después de la posterior adición de butillitio, la sal resultante reacciona con el benzaldehído sustituido **25** en el hidroxiácido **26**. En el siguiente paso, el grupo hidroxilo se reduce con el uso de trietilsilano en el ácido **18**. Después, el ácido se convierte, a través de una reacción con carbonildiimidazol, al derivado funcional de imidazol **27**, que posteriormente reacciona con etilmalonato de potasio al β -cetoéster **20**. Los pasos restantes son los mismos que en los procedimientos mencionados anteriormente (Esquema 5).



Esquema 5

Divulgación de la invención

5

Esta invención proporciona un método para producir elvitegravir de fórmula I



10

que comienza a partir de derivados de dimetoxi de fórmula general II,



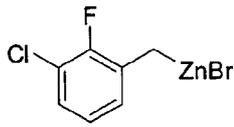
15

en donde X es Cl, Br o I, y en donde R es un alquilo C₁-C₄ sin ramificar o ramificado, que proporciona, a través de una reacción *in situ* con un reactivo de sililación adecuado en un disolvente, después del procesamiento y aislamiento, el correspondiente intermedio sililado III,



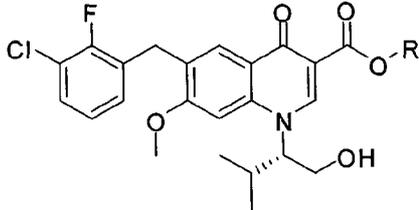
20

en donde X y R tienen los significados anteriormente mencionados, que después, a través de una reacción con el reactivo de organocinc IV,



(IV)

proporciona un intermedio de fórmula general V,

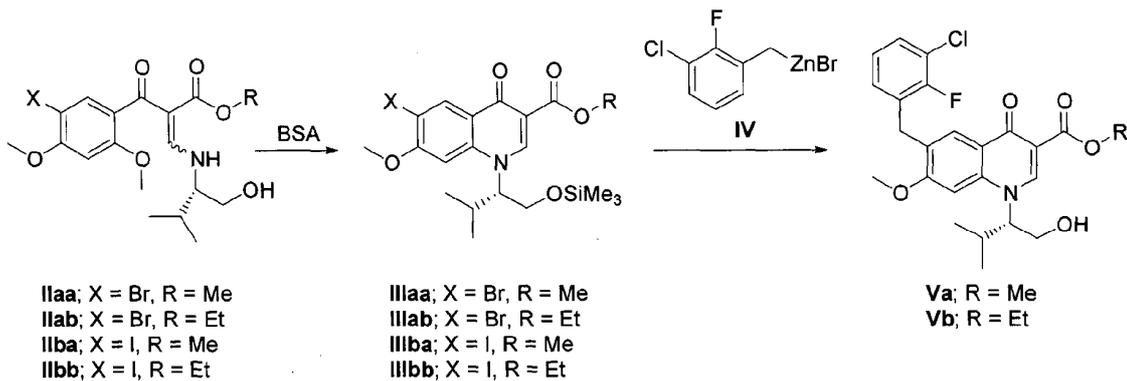


(V)

5

en donde R es un alquilo C₁-C₄ sin ramificar o ramificado, que puede cristalizarse opcionalmente a partir del disolvente de cristalización y se hidroliza adicionalmente a elvitegravir de fórmula I, que se cristaliza opcionalmente.

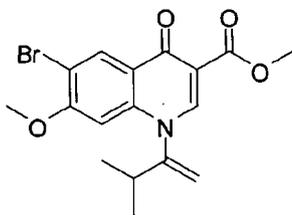
10 La reacción clave de toda la secuencia de síntesis de elvitegravir es la ciclación de los compuestos II, en donde el grupo metoxi actúa como el grupo saliente (Esquema 6).



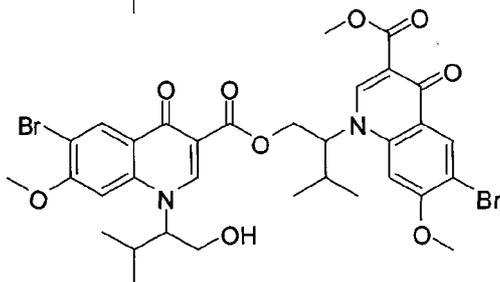
Esquema 6

15

Una reproducción de las condiciones descritas en la bibliografía para el compuesto **IIa** (*Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 29-37; Ger. Offen., 3501247) con el uso de calentamiento con potasa en DMF proporcionó una mezcla que contiene, entre otras cosas, el producto de eliminación **VI** y el dímero **VII** (ambos compuestos identificados con CL-EM).



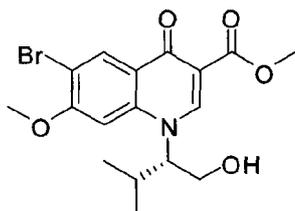
(VI)



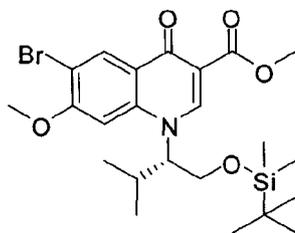
(VII)

20

Por lo tanto, es evidente que el grupo hidroxilo en los compuestos intermedios **II** debe protegerse con un grupo protector adecuado antes de la ciclación. Como se desprende del análisis de la técnica anterior, se usan varios grupos protectores, que incluyen el grupo *tert*-butildimetilsililo. Como muestra este análisis, el grupo protector más barato de trimetilsililo se consideró insuficientemente estable para permanecer en el producto **III** durante el procesamiento y para poder usarse como grupo protector en el siguiente paso de reacción también, es decir, en el caso de la síntesis de elvitegravir (**I**), el acoplamiento con el reactivo de organocinc **IV**. La patente WO 2009/089263, por ejemplo, describe la ciclación del compuesto **IIab** con el uso de *O,N*-bis-trimetilsililacetamida, en donde los autores después de la reacción aislaron el correspondiente derivado de hidroxilo **VIII**, que después se convirtió, a través de una reacción con cloruro de *tert*-butildimetilsililo, al intermedio **IX** protegido. Por otro lado, en la solicitud US 2009/0318702, el grupo hidroxilo libre en el intermedio **IIab** está primero protegido por el grupo *tert*-butildimetilsililo y la ciclación se ejecuta después de eso.



(VIII)



(IX)

Con respecto al procedimiento de ciclación mencionado anteriormente con *O,N*-bis-trimetilsililacetamida y la posterior protección del grupo hidroxilo libre con cloruro de *tert*-butildimetilsililo, los investigadores asumen que el correspondiente derivado *O*-trimetilsililado no podía aislarse debido a una estabilidad insuficiente o no podría usarse para una reacción con un reactivo de organocinc. Sin embargo, sorprendentemente, los investigadores han descubierto que el producto sililado **IIIaa** producido principalmente por ciclación del compuesto **IIaa** puede aislarse mediante un procesamiento cuidadoso común. De manera análoga, los investigadores han descubierto que intermedios similares **III** también pueden aislarse, por ejemplo, los intermedios **IIIab**, **IIIba** y **IIIbb**.

El intermedio sililado **III** se procesa y aísla de tal forma que la mezcla de reacción se enfría a una temperatura en el intervalo de 0 a 5 °C, se añade gota a gota una cantidad suficiente de agua para que pueda formarse el precipitado, que se retira por filtración y se seca. El precipitado separado puede lavarse preferentemente con agua antes del secado y después se seca al vacío a la temperatura ambiente.

Los productos sililados **III** resultantes son suficientemente estables para ser aislados y posteriormente usados para una reacción con un reactivo de organocinc. En tal reacción, por ejemplo, el intermedio **IIIaa** o **IIIab** se convierte al derivado ciclado **Va** reaccionado con bromuro de (3-cloro-2-fluorobencil)cinc **IV**, estando catalizada la reacción mediante un catalizador de Pd adecuado.

Usando el mismo método, se preparó el compuesto **Vb** a partir del intermedio **IIIba** o **IIIbb**. Los compuestos de fórmula **V** pueden, sin problemas, cristalizarse a partir de disolventes, tales como tolueno o alcoholes C₁-C₃ sin ramificar o ramificados o una mezcla de tolueno con estos alcoholes, preferentemente una mezcla de tolueno-metanol.

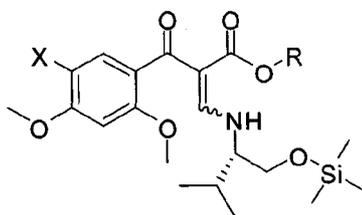
Su conversión a elvitegravir es posible con el uso de procedimientos conocidos. La misma secuencia de reacciones también se realizó con los otros compuestos intermedios **II**.

Esta modificación hace posible acortar el proceso por al menos una etapa de reacción y además evita usar el costoso cloruro *tert*-butildimetilsililo. Además, el grupo 3-cloro-2-fluorobencilo solo se introduce en la molécula en las etapas de reacción finales, que reduce considerablemente los costes de material con respecto al elevado precio de los respectivos derivados de 3-cloro-2-fluorobencilhalo.

En cuanto a la realización de la ciclación, los investigadores han descubierto que la presencia de más de 2 equivalentes del reactivo de sililación es necesaria para lograr una conversión prácticamente completa (HPLC). Fuera del intervalo de los reactivos de sililación probados, en particular, *O,N*-bis-trimetilsililtrifluoroacetamida y *N*-metiltrimetilsililacetamida han demostrado ser eficaces, además de *O,N*-bis-trimetilsililacetamida. Por razones de coste, se seleccionó *O,N*-bis-trimetilsililacetamida como el compuesto más adecuado para la optimización y la reacción se llevó a cabo en DMF. Fue principalmente la reacción de 3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-bromo-

2,4-dimetoxi-benzoil)-acrilato de (S)-metilo (**IIaa**) la que se optimizó. Los investigadores han descubierto primero, que cuando usamos aprox. un exceso molar de 2,2 veces se logra una conversión completa y que primero, cuando se usan aprox. un exceso molar de 2,4 veces la reacción transcurre de una manera suficientemente limpia. El control de la reacción a la temperatura del laboratorio (TLC, CL-EM) mostró que después de la adición del reactivo (en una cantidad de 1 equivalente a 2,5 equivalentes), el compuesto de partida desaparecía rápidamente y se formaba el correspondiente derivado de O-TMS. Sin embargo, cuando se usaron 2,5 equivalentes, la conversión completa al producto deseado ni siquiera ocurrió después de 48 horas a la temperatura del laboratorio. Lo que demostró ser conveniente para la limpieza y la velocidad de la reacción fue el uso de *O,N*-bis-trimetilsililacetamida en una cantidad en el intervalo de 2,2 - 5 equivalentes, preferentemente en el intervalo de 2,2 - 3,0 equivalentes y se llevó a cabo la reacción de tal manera que, después de la adición del agente de sililación, la mezcla de reacción se agitó primero durante un tiempo más corto (15 minutos hasta 2 horas) a la temperatura de laboratorio y después se ejecutó la ciclación a una temperatura incrementada en el intervalo de 60 °C al punto de ebullición de la mezcla, preferentemente a temperaturas de 80 °C a 120 °C. Llevar a cabo la reacción a 100 °C resultó ser óptimo en términos del tiempo de reacción, la pureza y el rendimiento del producto.

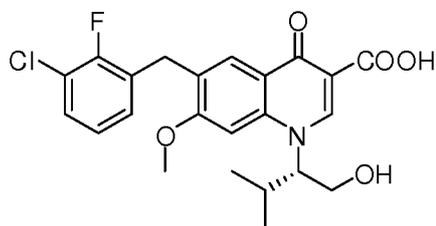
En un esfuerzo por lograr un mayor ahorro de costes, los investigadores se centraron en la posibilidad de llevar a cabo primero la trimetilsililación con un reactivo de sililación adecuado a la temperatura del laboratorio y realizar la ciclación del producto intermedio sililado **X** producido principalmente por calentamiento con una base adecuada después de eso.



(X)

Durante la optimización de este proceso, los investigadores ejecutaron la reacción en DMF con el uso de 1 a 1,5 equivalentes de *O,N*-bis-trimetilsililacetamida a la temperatura de laboratorio y después se añadió una base adecuada y la ciclación se realizó a una temperatura incrementada. A medida que aumentaba la temperatura, los investigadores seleccionaron una temperatura en el intervalo de 60 °C al punto de ebullición de la mezcla de reacción de nuevo, mientras que la temperatura de 100 °C parecía de nuevo ser la óptima. Los carbonatos de metal alcalinos o hidrogenocarbonatos (Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 , LiCO_3), metales alcalinos (litio, sodio o potasio) hexametildisilazidas, o bases orgánicas, por ejemplo diisopropiletilamina (DIPEA), 8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno, 1-metilmorfolina, 1-etilpiperidina, se probaron como bases adecuadas. Especialmente cuando se usaron carbonatos de metales alcalinos y hexametildisilazida sódica, la velocidad de ciclación fue comparable al uso de un exceso de *O,N*-bis-trimetilsililacetamida, sin embargo, el derivado de hidroxilo libre **VIII** se formó en mayor medida. Entonces, esta opción sería más atractiva para la síntesis del derivado hidroxilo **VIII**. El uso de bases orgánicas fuertes proporcionó resultados similares, pero en este caso la reacción fue más lenta y la mezcla de reacción contenía otros productos no identificados de acuerdo con HPLC.

Después, los compuestos **V** preparados de acuerdo con esta invención se hidrolizan a elvitegravir de fórmula **I**

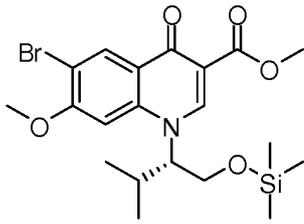


(I)

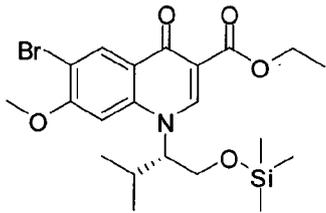
en un entorno alcalino, por ejemplo se hidrolizan en una mezcla de agua : alcohol alifático $\text{C}_1\text{-C}_3$ sin sustituir o sustituido en presencia de un hidróxido alcalino, preferentemente en una mezcla de agua : metanol en presencia de hidróxido sódico. La hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 °C al punto de ebullición del disolvente mixto, preferentemente a una temperatura de 20 - 50 °C.

Después, el producto obtenido (**I**) puede cristalizarse a partir de una mezcla de un disolvente orgánico polar y agua, por ejemplo a partir de una mezcla de acetona y agua.

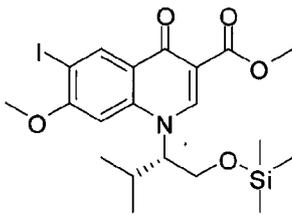
Los siguientes compuestos de las fórmulas **IIIaa**, **IIIab**, **IIIba** y **IIIbb** son estables y son inestables en la síntesis de elvitegravir de fórmula **I**.



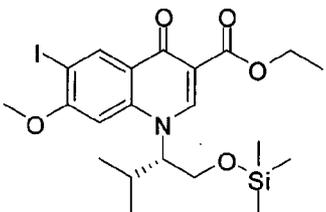
(IIIa)



(IIIb)

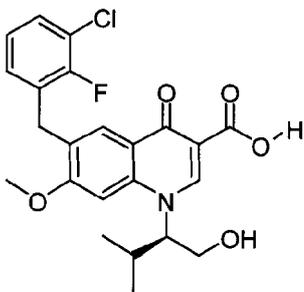


(IIa)



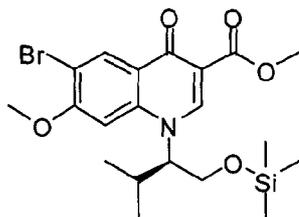
(IIb)

- 5 Usando el método de acuerdo con esta invención, también se prepara el enantiómero (*R*) de elvitegravir de fórmula XII



(XII)

- 10 con el uso del compuesto de fórmula XI



(XI)

Ejemplos

5 Las reacciones se controlaron rutinariamente con el uso de HPLC en un dispositivo HP 1050 equipado con un Phenomenex Luna 5 μ C18 (2), columna de 250 x 4,6 y un detector de UV, 227 nm. Fase A: 1,2 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4/1$ l de agua (pH = 3,0); Fase B: metanol.

10 La invención se explica de una manera más detallada con el uso de los ejemplos de trabajo a continuación. Estos ejemplos, que ilustran la mejora del método de acuerdo con la invención, tiene un carácter exclusivamente ilustrativo y no limita el alcance de la invención en ningún aspecto.

Ejemplo 1

15 6-bromo-7-metoxi-1-(3-metil-1-(trimetilsililoxi)butan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de (S)-metilo (**IIIa**)

Se añadió *O,N*-bis-trimetilsililacetamida (**BSA**; 20 g, 98 mmol) a una solución de 3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-bromo-2,4-dimetoxi-benzoil)-acrilato de (S)-metilo (**IIa**; 17,2 g, 40 mmol) en DMF (150 ml) y la mezcla se agitó primero a temperatura de laboratorio durante 1 hora y después a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se enfrió a la temperatura de laboratorio y después, la mezcla se enfrió mediante una mezcla de agua enfriada con hielo, se añadió gota a gota agua (200 ml). El precipitado separado se aspiró, se lavó con agua fría y se secó al vacío a 20-22 °C. Se obtuvieron 18,5 g (98 %) del compuesto **IIIa** con el punto de fusión de 193-196 °C y una pureza de HPLC del 94,5 %, que se usó sin purificación adicional para la reacción posterior descrita en el Ejemplo 6. RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,72 (s, 1H, -CH=), 8,67 (s, 1H, H-5), 6,88 (s, 1H, H-8), 4,05-4,17 (m, 1H, CHN), 3,95-4,01 (m, 5H, MeO, CH_2OH), 3,93 (s, 3H, COOMe), 2,39-2,46 (m, 1H, CHMe_2), 1,18 (d, $J=6,4$ Hz, 3H, CHMe_2), 0,84 (d, $J=6,4$ Hz, 3H, CHMe_2), 0,01 (s, 9H, SiMe_3).

Ejemplo 2

30 1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-bromo-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de (S)-metilo (**VIII**)

Se añadió *O,N*-bis-trimetilsililacetamida (**BSA**; 2 g, 9,8 mmol) a una solución de 3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-bromo-2,4-dimetoxi-benzoil)acrilato de (S)-metilo (**IIa**; 1,72 g, 4 mmol) en DMF (15 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se añadieron una mezcla de agua (20 ml) y HCl al 5 % (1 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de laboratorio durante 1 hora. El precipitado voluminoso de color blanco se aspiró, se lavó con agua y se secó. La reacción proporcionó 1,4 g (88 %) del compuesto **VIII** con el punto de fusión de 141-145 °C y una pureza de HPLC del 99,4 %. RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,56 (s, 1H, -CH=), 7,77 (s, 1H, H-5), 6,86 (s, 1H, H-8), 5,65 (t, $J=4,2$ Hz, 1H, OH), 4,64-4,72 (m, 1H, CHN), 4,23-4,32 (m, 2H, CH_2OH), 4,14 (s, 3H, MeO), 3,86 (s, 3H, COOMe), 2,43-2,52 (m, 1H, CHMe_2), 1,24 (d, $J=6,4$ Hz, 3H, CHMe_2), 0,72 (d, $J=6,4$ Hz, 3H, CHMe_2).

Ejemplo 3

45 1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-bromo-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de (S)-metilo (**VIII**)

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 con el uso de 4 equivalentes de *N*-metiltrimetilsilil-acetamida, se obtuvo el 86 % del compuesto **VIII** con la pureza de HPLC del 97,6 %.

Ejemplo 4

50 1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-bromo-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de (S)-metilo (**VIII**)

Se añadió *O,N*-bis-trimetilsililtrifluoroacetamida (0,55 g, 2,1 mmol) a una solución de 3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-bromo-2,4-dimetoxi-benzoil)acrilato de (S)-metilo (**IIa**; 0,43 g, 1 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después, la mezcla se evaporó hasta que se secó en un evaporador al vacío, la sustancia oleosa se mezcló con metanol (10 ml) y después de la adición de HCl al 5 % (0,5 ml) la mezcla se agitó a la temperatura de laboratorio durante una noche. Después de eso, se añadió agua (10

ml) y el precipitado voluminosos de color blanco se aspiró, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 0,27 g (68 %) del compuesto **VIII** con el punto de fusión de 139-142 °C y pureza de HPLC del 98,7 %.

Ejemplo 5

5 6-bromo-7-metoxi-1-(3-metil-1-(trimetilsililoxi)butan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (**IIIab**)

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se obtuvo el compuesto **IIIab** con el punto de fusión de 154 - 174 °C (descomp.) y pureza de HPLC del 96,6 % con un rendimiento del 92 %, que se usó sin purificación adicional para una reacción posterior descrita en el Ejemplo 10. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,69 (s, 1H, -CH=), 8,39 (s, 1H, H-5), 7,41 (s, 1H, H-8), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,08 (s, 3H, MeO), 3,92-4,08 (m, 3H, CHN, CH₂OH), 2,37-2,48 (m, 1H, CHMe₂), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,79 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,01 (s, 9H, SiMe₃).

Ejemplo 6

6-yodo-7-metoxi-1-(3-metil-1-(trimetilsililoxi)butan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de (S)-metilo (**IIIba**)

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se obtuvo el compuesto **IIIba** con el punto de fusión de 192-194 °C y pureza de HPLC del 98,4 % con un rendimiento del 87 %, que se usó sin purificación adicional para una reacción posterior descrita en el Ejemplo 9. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,94 (s, 1H, -CH=), 8,67 (s, 1H, H-5), 6,79 (s, 1H, H-8), 4,07-4,16 (m, 1H, CHN), 3,95-4,03 (m, 5H, MeO, CH₂OH), 3,92 (s, 3H, COOMe), 2,40-2,44 (m, 1H, CHMe₂), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,08 (s, 9H, SiMe₃).

Ejemplo 7

6-yodo-7-metoxi-1-(3-metil-1-(trimetilsililoxi)butan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (**IIIbb**)

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se obtuvo el compuesto **IIIbb** con el punto de fusión de 167 - 171 °C y pureza de HPLC del 98,2 % con un rendimiento del 84 %, que se usó sin purificación adicional para una reacción posterior descrita en el Ejemplo 11. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,65 (s, 1H, -CH=), 8,58 (s, 1H, H-5), 7,26 (s, 1H, H-8), 4,24 (c, J = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,02 (s, 3H, MeO), 3,89-3,96 (m, 3H, CHN, CH₂OH). 2,32-2,46 (m, 1H, CHMe₂), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,75 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,01 (s, 9H, SiMe₃).

Ejemplo 8

6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de (S)-metilo (**Va**)

40 *Preparación de bromuro de (3-cloro-2-fluorobencil)cinc*: Se preparó una solución de 1,2-dibromoetano (0,1 g) y cloruro de trimetilsililo (0,5 ml) en THF seco (1,5 ml). Se extrajeron 0,2 ml de esta solución y esta fracción se añadió a una suspensión de Zn granulado (malla 20-30; 0,62 g) en THF seco (2,5 ml) se agitó en Ar a 60 °C. Después de 30 minutos, se añadió una solución de bromuro de (3-cloro-2-fluorobencil) (2,23 g, 10 mmol) con un dispensador lineal durante 2 horas y la mezcla se agitó a la temperatura anteriormente mencionada durante otras 2 horas, mientras que prácticamente todo el metal se disolvió.

50 *Acoplamiento en sí mismo*: Se añadió PdCl₂(Ph₃P)₂ (0,2 g) a una solución de 6-bromo-7-metoxi-1-(3-metil-1-(trimetilsilil-oxi)butan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de (S)-metilo (**IIIaa**; 3,33 g, 7 mmol) en THF seco (35 ml), la mezcla se calentó en Ar a 60 °C y la solución de bromuro de (3-cloro-2-fluorobencil)cinc preparado usando el procedimiento anteriormente mencionado, se añadió usando un dispensador lineal a esta temperatura durante una hora y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h más. Después del enfriamiento, la mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía una solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Después de agitarse completamente, la capa acuosa se retiró y la capa orgánica se lavó gradualmente con una solución saturada de NH₄Cl (20 ml), una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y salmuera (2 + 20 ml). La solución resultante de color oscuro se agitó con Carborafin y después de su aspiración a través de kieselguhr se obtuvo una solución de color amarillento, después de la evaporación de la misma, se solidificó el producto de evaporación obtenido (4,5 g). Este producto de evaporación se disolvió en metanol (50 ml) y después de la adición de HCl al 5 % (0,5 ml) la mezcla se agitó a la temperatura de laboratorio durante 24 h. Durante la agitación, el precipitado de color blanco se separó gradualmente de la solución. Después, la mezcla se enfrió en un refrigerador, la fracción insoluble se aspiró. Se obtuvieron 2,8 g (61 %) de una sustancia que contenía el 94 % del compuesto **Ila** de acuerdo con HPLC. La cristalización a partir de tolueno que contenía un 5 % de MeOH proporcionó 2,1 g de la sustancia con el punto de fusión de 192-194 °C y un contenido de HPLC del 98,3 %. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,65 (s, 1H, -CH=), 7,90 (s, 1H, H-5), 7,29 (t, 1H, Ar-H), 7,22 (s, 1H, H-8), 7,15-7,23 (m, 2H, Ar-H), 5,13 (t, J = 4,6 Hz, 1H, OH), 4,80-4,94 (m, 1H, CHN). 4,05 (s, 2H, CH₂), 3,92-3,98 (m, 5H, MeO, CH₂OH), 3,73 (s, 3H, COOMe), 2,29- 2,40 (m, 1H, CHMe₂), 1,12 (d, J = 7,1 Hz, 3H, CHMe₂), 0,74 (d, J = 7,1 Hz, 3H, CHMe₂).

Ejemplo 9

6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de (S)-metilo (**Va**)

5 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 con el uso del éster metílico del derivado de yodo **IIIab** en lugar del éster metílico del derivado de bromo **IIIaa**, se obtuvo el compuesto **Va** con el punto de fusión de 193-195 °C y pureza HPLC del 97,2 % con un rendimiento del 83 %, que se usó sin purificación adicional para una reacción posterior descrita en el Ejemplo 10.

Ejemplo 10

6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (**Vb**)

15 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 con el uso del éster etílico del derivado de bromo **IIIbb** en lugar del éster metílico del derivado de bromo **IIIaa**, se obtuvo el compuesto **Vb** con el punto de fusión de 178-183 °C y pureza HPLC del 93,8 % con un rendimiento del 81 %, que se usó sin purificación adicional para una reacción posterior descrita en el Ejemplo 13. Para la caracterización, una muestra del compuesto **Vb** en bruto, se purificó por cristalización en una mezcla 8: 2 de tolueno - etanol. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,62 (s, 1H, -CH=), 7,94 (s, 1H, H-5), 7,17-7,32 (m, 4H, Ar-H), 5,11 (t, J = 4,6 Hz, 1H, OH), 4,62-4,70 (m, 1H, CHN), 4,22 (c, J = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,04 (s, 2H, CH₂), 3,89-3,96 (m, 5H, MeO, CH₂OH), 2,36-2,45 (m, 1H, CHMe₂), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,15 (d, J = 7,1 Hz, 3H, CHMe₂), 0,76 (d, J = 7,1 Hz, 3H, CHMe₂).

Ejemplo 11

6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de (S)-etilo (**Vb**)

30 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 con el uso del éster etílico del derivado de yodo **IIIbb** en lugar del éster metílico del derivado de bromo **IIIaa**, se obtuvo el compuesto **Vb** con el punto de fusión de 178-183 °C y pureza HPLC del 96,3 % con un rendimiento del 85 %, que se usó sin purificación adicional para una reacción posterior descrita en el Ejemplo 13.

Ejemplo 12

ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico - elvitegravir (**I**)

40 Una solución de NaOH (5 g) en agua (100 ml) se añadió a una suspensión en agitación de 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de (S)-metilo (**Va**; 10 g, 21,6 mmol) en metanol (100 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de laboratorio durante 15 horas. La mezcla se diluyó con agua (250) y la turbidez ligera se retiró por filtración a través de un filtro plegado. Después, el filtrado se acidificó con HCl al 10 % y el precipitado de color blanco separado se aspiró, se lavó con agua y se secó al aire. 8,2 g (85 %) del producto en bruto se obtuvo con el punto de fusión de 195-202 °C y pureza HPLC del 97,8 %. La cristalización de la muestra a partir de la acetona acuosa proporcionó una pureza HPLC del 99,8 mientras se mantenía el punto de fusión. RMN H (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 15,42 (s, 1H, COOH), 8,88 (s, 1H, -CH=), 8,05 (s, 1H, H-5), 7,44-7,49 (m, 2H, H-8, Ar-H), 7,15-7,28 (m, 2H, Ar-H), 5,18 (t, 1H, J = 4,6 Hz, OH), 4,80-4,92 (m, 1H, CHN), 4,11 (s, 2H, CH₂), 3,96-4,03 (m, 4H, MeO + CH₂OH), 3,77-3,82 (m, 1H, CH₂OH), 2,37-2,42 (m, 1H, CHMe₂), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,74 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂).

Ejemplo 13

55 ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico - elvitegravir (**I**)

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 con el uso del éster etílico **Vb** en lugar del éster metílico **Va**, se obtuvo el compuesto **I** con el punto de fusión de 195-201 °C (descomp.) y pureza HPLC del 98,3 % con un rendimiento del 76 %.

Ejemplo 14

6-bromo-7-metoxi-1-(3-metil-1-(trimetilsililoxi)butan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de (S)-metilo (**IIIaa**)

65 Se añadió O,N-bis-trimetilsililacetamida (**BSA**; 1,2 g, 6 mmol) a una solución de 3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)-2-(5-bromo-2,4-dimetoxi-benzoil)-acrilato de (S)-metilo (**IIaa**; 2,0 g, 4,66 mmol) en DMF (20 ml) y la mezcla se agitó a

la temperatura de laboratorio durante 1 hora. Después, la mezcla se dividió y se pipetearon 2 ml de esta solución en viales que contenían 0,1 g de una base (A - sin base, B - BSA, C - NaHCO₃, D - KHCO₃, E - Na₂CO₃, F - K₂CO₃, G - NaHMDS, H - DIPEA, I - DABCO, J - DBU). Después, los viales se agitaron en un bloque calentado a 100 °C. La reacción se controló a TLC (placas de sílice precubiertas de Merck, hexano-acetona 7:3) y HPLC. Los resultados se resumen en la Tabla I.

5

Tabla I - Ciclación con una combinación de BSA y una base

Registro	Base	contenido HPLC			
		IIaa	X	IIIaa	VIII
A	-	4,2 %	85,2 %	3,4 %	-
B	BSA	-	0,7 %	91,7 %	1,1 %
C	NaHCO ₃	23,8 %	67,8 %	0,8 %	1,0 %
D	KHCO ₃	17,6 %	72,3 %	4,2 %	-
E	Na ₂ CO ₃	2,1	0,7	61,1 %	13,1 %
F	K ₂ CO ₃	0,7	0,4	54,4 %	26,7 %
G	NaHMDS	-	-	73,6 %	12,7 %
H	DIPEA	9,9	82,3	2,9 %	0,7
I	DABCO	6,4 %	71,4 %	4,4 %	1,2 %
J	DBU	9,1 %	63,8 %	4,3 %	3,1 %

Ejemplo 15

10

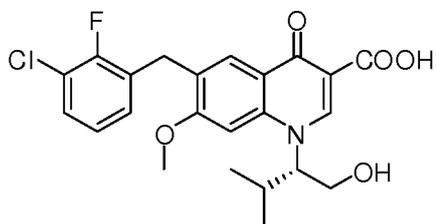
ácido (*R*)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico - elvitegravir (XII)

15

Usando el procedimiento descrito en los Ejemplos 1, 8 y 12, partiendo de 3-(1-hidroxi-3-metil-butan-2-ilamino)-2-(5-bromo-2,4-dimetoxibenzoil)-acrilato de (*R*)-metilo (*R*-IIaa), se obtuvo ácido (*R*)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico - elvitegravir (XII), sin aislamiento de intermedios, con un rendimiento del 21 % en forma de cristales incoloros con el punto de fusión de 197- 201 °C.

REIVINDICACIONES

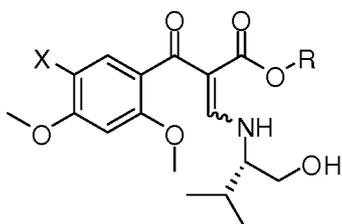
1. Un método para producir elvitegravir de fórmula I,



(I)

5

partiendo de derivados de dimetoxi de fórmula general II,

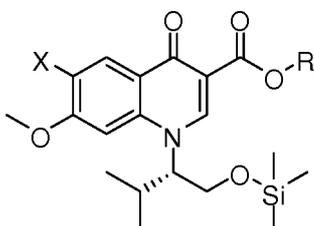


(II)

10

en donde X es Cl, Br o I, y en donde R es un alquilo C₁-C₄ sin ramificar o ramificado, **caracterizado por** reaccionar con un agente de siliación adecuado, seleccionado entre *O,N*-bis-trimetilsililacetamida, *O,N*-bis-trimetilsililtrifluoroacetamida o *N*-metil-trimetilsililacetamida, en un disolvente, seleccionado entre un exceso del agente de siliación usado o dimetil formamida, para proporcionar *in situ*, después del procesamiento y aislamiento, el correspondiente intermedio siliado III,

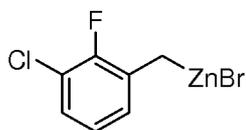
15



(III)

20

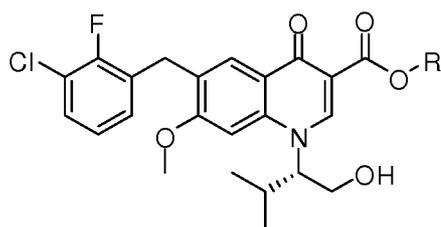
en donde X y R tienen los significados anteriormente mencionados, que después proporciona, a través de una reacción con el reactivo de organocinc de fórmula IV,



(IV)

un intermedio de fórmula general V,

25



2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la reacción con el reactivo de sililación se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 80 a 120 °C.

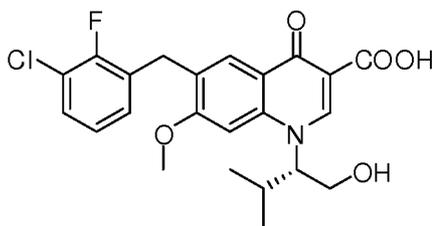
5 3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** el agente de sililación es *O,N*-bis-trimetilsililacetamida.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado por que** se usa *O,N*-bis-trimetilsililacetamida en una cantidad en el intervalo de 2,2 - 5 equivalentes.

10 5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado por que** el procesamiento y el aislamiento del intermedio III sililado se lleva a cabo enfriando la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de 0-5 °C, y añadiendo gota a gota una cantidad de agua suficiente para formar un precipitado, que se retira por filtración y se seca.

15 6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el disolvente de cristalización para la cristalización del intermedio de fórmula V es tolueno o alcoholes C₁-C₃ sin ramificar o ramificados o una mezcla de tolueno con dichos alcoholes, preferentemente una mezcla de tolueno-metanol.

20 7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el intermedio V se hidroliza a elvitegravir de fórmula I,



(I)

en un entorno alcalino.

25 8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado por que** el intermedio V se hidroliza en una mezcla de agua : alcohol alifático C₁-C₃ sin sustituir o sustituido en presencia de un hidróxido alcalino, preferentemente en una mezcla de agua : metanol en presencia de hidróxido sódico.

30 9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** la hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 °C al punto de ebullición del disolvente mixto.

35 10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el otro disolvente de cristalización para la cristalización de elvitegravir de fórmula I es una mezcla de un disolvente orgánico polar y agua, preferentemente una mezcla de acetona y agua.