

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 686**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/557** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2015 PCT/IB2015/050808**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15114608**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2015 E 15708328 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 3102565**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de intermedios de Raltegravir**

30 Prioridad:

**03.02.2014 IN 471CH2014**

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

**23.05.2019**

73 Titular/es:

**MYLAN LABORATORIES LTD. (100.0%)  
Plot No. 564/A/22 Road No. 92 Jubilee Hills  
Hyderabad 500033, IN**

72 Inventor/es:

**VELLANKI, SIVA RAM PRASAD;  
BALUSU, RAJA BABU y  
MITCHANAGATLA, KIRAN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

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

**ES 2 713 686 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

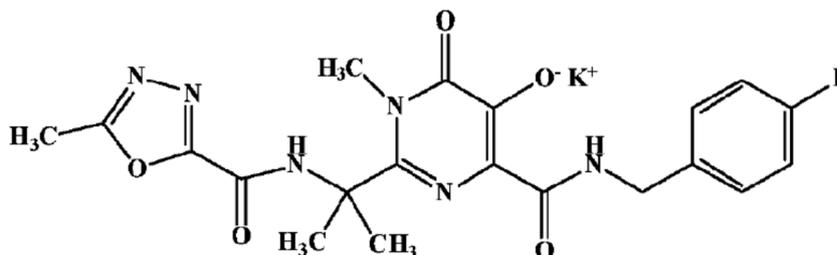
Procedimiento para la preparación de intermedios de Raltegravir

Antecedentes de la invención

5 La presente descripción se refiere en general a métodos de síntesis de productos farmacéuticos y, más concretamente, a un procedimiento para la preparación de la 2-(2-amino-propan-2-il)-N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxamida y su posterior conversión a N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-2-(2-[[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil]amino)-2-propanil)-6-oxo-1,6-dihidro-4-pirimidincarboxamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Antecedentes de la invención

10 El Raltegravir es un fármaco antirretroviral que, en su forma de sal potásica, se comercializa bajo la marca comercial ISENTRESS® de Merck & Co. A menudo se utiliza en combinación con otros fármacos antirretrovirales para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El Raltegravir es un fármaco inhibidor de la transferencia de la cadena de la primera línea VIH-integrasa que reconoce a la integrasa, una enzima VIH que integra el material genético viral en los cromosomas humanos. El Raltegravir potasio es químicamente conocido como la sal de 4-[N-(4-fluorobencil)carbamoyl]-1-metil-2-{1-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carboxamido}etil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-olato de potasio. Tiene la estructura representada a continuación por la fórmula I:



Fórmula I

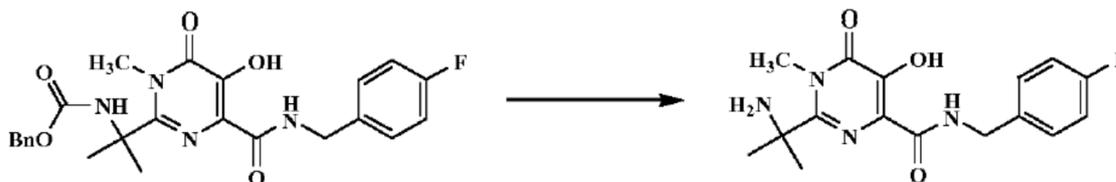
20 El Raltegravir y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en la patente de los EE.UU. No. 7.169.780, que se incorpora mediante la presente por referencia.

El procedimiento para la preparación del Raltegravir se describe en la patente de EE.UU. No. 7.169.780 y la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. No. 2010/0280244. Guy et al., Organic Process and Development, 15 (1), 2011, pp. 73-83, describen un procedimiento similar y el ejemplo 8 del documento WO2012/103105 describe otro procedimiento para la preparación del Raltegravir.

25 Existe una necesidad de proporcionar un procedimiento rentable y sencillo para sintetizar el Raltegravir. La presente invención proporciona un mejor procedimiento y más simple que emplea la desbencilación de un intermedio protegido con bencilo con ácido bromhídrico para producir Raltegravir.

Compendio de la invención

30 Un aspecto de la presente descripción es proporcionar un procedimiento para la preparación de 2-(2-amino-propan-2-il)-N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidina-4-carboxamida (mostrado más abajo como la fórmula III) por desbencilación de (2-{4-[(4-fluorobencil)carbamoyl]-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il}propan-2-il)carbamato de bencilo (mostrado a continuación como la fórmula IV). La fórmula III puede formarse como intermedio durante la síntesis del Raltegravir.



Fórmula IV

Fórmula III

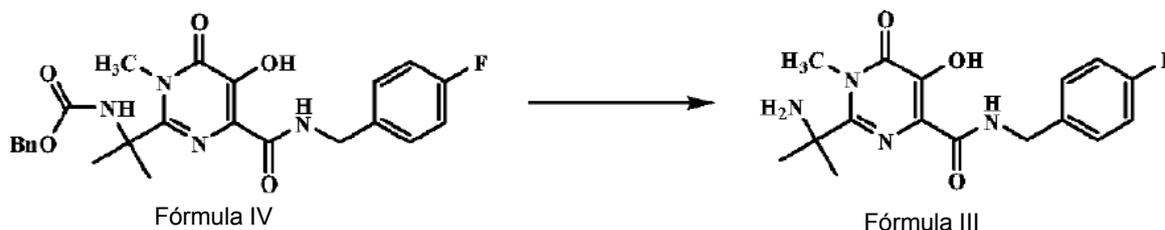
35

## Descripción detallada de la invención

Se sobrentiende que la descripción de la presente invención se ha simplificado para ilustrar elementos que son pertinentes para una comprensión clara de la invención, eliminando, a efectos de claridad, otros elementos que puedan ser muy conocidos.

- 5 La presente invención describe nuevos métodos para producir productos intermedios en la síntesis del Raltegravir.

Un aspecto de la presente descripción es proporcionar un procedimiento para la preparación de 2-(2-amino-propan-2-il)-N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxamida (mostrado más abajo y, por lo tanto, denominado directamente como la 'Fórmula III') por desbencilación de (2-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il}propan-2-il)carbamato de bencilo (mostrado más abajo y, por lo tanto, denominado directamente como la 'fórmula IV'). La Fórmula III puede conformarse como un intermedio durante la síntesis del Raltegravir.



15 En una realización de la presente invención, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula III se realiza mediante los siguientes pasos:

- a) la desbencilación de un compuesto de fórmula IV en presencia de un ácido; y
- b) el aislamiento de un compuesto de fórmula III, en el que el ácido es el ácido bromhídrico y en donde la desbencilación del compuesto de fórmula IV se realiza a una temperatura entre 40°C y 100°C.

20 De acuerdo con la presente descripción, la fórmula IV puede ser desbencilada para producir la fórmula III. Esta reacción puede ocurrir en presencia de un ácido, que puede ser orgánico o inorgánico. En el contexto de la presente descripción, los ácidos orgánicos apropiados incluyen, como ejemplos, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfúrico y ácido fórmico. Los ácidos inorgánicos apropiados incluyen, como ejemplos, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fluorhídrico, ácido bórico, ácido tetrafluorobórico y ácido ortofosfórico. En algunas realizaciones de la descripción, se ha encontrado que la forma acuosa del ácido inorgánico es particularmente útil para llevar a cabo este paso. En particular, se encontró que el ácido bromhídrico era eficaz.

25 De acuerdo con la presente descripción, la desbencilación de la fórmula IV para dar la fórmula III puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente. En el contexto de la presente invención, los disolventes apropiados incluyen, como ejemplos, acetona, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol y sus mezclas.

30 De acuerdo con la presente invención, la desbencilación de la fórmula IV se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 100°C. Se ha encontrado que un intervalo de temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 65°C es particularmente eficaz para llevar a cabo la reacción de desbencilación.

35 De acuerdo con la presente descripción, después de la finalización de la reacción de desbencilación, la masa de reacción puede luego enfriarse entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 20°C, momento en el cual el pH de la solución puede ajustarse entre aproximadamente 7,0 y 12,0, particularmente 7,0 y 8,0. La mezcla se puede enfriar más entre aproximadamente 0-5°C y agitarse para aislar la fórmula III. En algunas realizaciones de la invención, se ha encontrado particularmente eficaz el enfriamiento a una temperatura entre aproximadamente 10 y 15°C, antes de ajustar el pH y al llevar a cabo esta reacción. Después del aislamiento, el producto puede ser opcionalmente lavado con un disolvente para mejorar su purificación. Ejemplos de disolventes de lavado adecuados incluyen disolventes alcohólicos, tales como, por ejemplo, el metanol, el etanol, n-propanol y 2-propanol.

40 En otro aspecto de la presente invención, la fórmula III obtenida puede ser convertida en Raltegravir o sus sales farmacéuticas aceptables por los procedimientos descritos en la patente estadounidense no. 7.754.731, publicación PCT nos. WO2011024192 y WO 2010140156, así como la solicitud de patente india n° 736/CHE/2012.

45 Teniendo en cuenta todas las reacciones descritas más arriba, cualquier experto en la técnica reconocerá que las condiciones de la reacción (por ejemplo, el tiempo de reacción o la temperatura) pueden ajustarse para lograr el rendimiento adecuado sin emprender experimentos innecesarios y sin alejarse del alcance de la presente descripción.

El Raltegravir, o sus sales farmacéuticas aceptables, preparadas por los procedimientos descritos en la presente invención pueden incorporarse en una formulación farmacéutica para el tratamiento del VIH en pacientes humanos. Pueden emplearse numerosos tipos de formulaciones farmacéuticas, tales como comprimidos, comprimidos masticables y suspensiones orales. Cuando se formula como un comprimido, la formulación puede incluir excipientes tales como el fosfato cálcico dibásico anhidro, Hipromelosa 2208, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, poloxámero 407 (contiene 0,01% de hidroxitolueno butilado como antioxidante), estearil-fumarato sódico. Además, el comprimido puede incluir un recubrimiento de película que puede contener los siguientes ingredientes inactivos: óxido de hierro negro, polietilenglicol 3350, alcohol polivinílico, óxido de hierro rojo, talco y dióxido de titanio. En algunas realizaciones, el Raltegravir o las sales farmacéuticas aceptables del mismo pueden incluirse en un comprimido masticable. Tales formulaciones pueden incluir, como ejemplos de excipientes apropiados, hidróxido de amonio, crospovidona, etilcelulosa 20 cP, fructosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa 2910/6cP, estearato de magnesio, manitol, triglicéridos de cadena media, glicirrizinato monoamonio, sabores naturales y artificiales (naranja, plátano y agentes de enmascaramiento del sabor que contienen aspartamo), ácido oleico, PEG 400, óxido de hierro rojo, sacarina sódica, citrato de sodio dihidrato, estearil-fumarato sódico, sorbitol, sucralosa y óxido de hierro amarillo. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica puede ser una suspensión oral. La formulación pretendida para su suspensión oral puede incluir excipientes tales como el hidróxido de amonio, aromas artificiales, aromas naturales, carboximetilcelulosa sódica, crospovidona, etilcelulosa 20 cP, fructosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa 2910/6 Cp, macrogol/PEG 400, estearato de magnesio, maltodextrina, manitol, triglicéridos de cadena media, celulosa microcristalina, glicirrhizinato monoamonio, ácido oleico, sorbitol, sucralosa y sacarosa.

En el tratamiento de los pacientes con VIH, el Raltegravir o sus sales farmacéuticas aceptables, preparados mediante los procedimientos descritos en la presente invención también pueden administrarse junto con otros ingredientes farmacéuticos, incluyendo efavirenz, fosamprenavir, ritonavir, tipranavir, rifampim, tenofovir, lamivudina y emtricitabina.

En vista de la descripción anterior y de los ejemplos siguientes, cualquier experto en la técnica será capaz de poner en práctica la invención tal como se reivindica sin una experimentación innecesaria. Lo anterior se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos que detallan ciertos procedimientos para la preparación de moléculas, composiciones y formulaciones, según la presente invención. Todas las referencias hechas a estos ejemplos tienen fines ilustrativos. Los siguientes ejemplos no deben considerarse exhaustivos, sino meramente ilustrativos de sólo algunos de los muchos aspectos y están contemplados por la presente descripción.

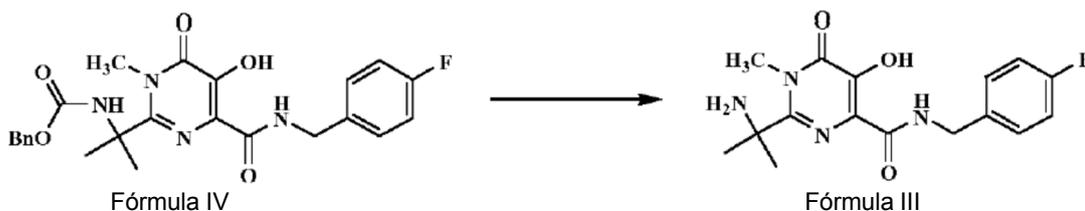
#### Ejemplo 1: Preparación de la fórmula III

Se añadió una masa de 730 g de ácido bromhídrico acuoso a 100 g de (2-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il}propan-2-il)-carbamato de bencilo a  $28 \pm 3^\circ\text{C}$  y se agitó durante 30 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a  $62 \pm 3^\circ\text{C}$  y la agitación continuó durante 2 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a  $28 \pm 3^\circ\text{C}$  y se añadieron 300 mL de agua purificada. La mezcla de reacción se agitó y enfrió a  $12 \pm 3^\circ\text{C}$ . El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7,0-8,0 con una solución de hidróxido de sodio y luego se enfrió a  $3 \pm 2^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 3-4 horas. El producto se filtró y luego se lavó con agua. Se añadió metanol (500 mL) al material húmedo a  $28 \pm 3^\circ\text{C}$  y se agitó durante 1 hora para obtener un sólido. El sólido se filtró y luego se lavó con metanol. El producto se secó al vacío a  $55 \pm 3^\circ\text{C}$  para obtener 2-(2-amino-propan-2-il)-N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxamida (formula III).

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 2-(2-amino-propan-2-il)-N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxamida de la fórmula III, que comprende:

- 5 a. la desbencilación de (2-{4-[(4-fluorobencil)carbamoil]-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il}propan-2-il)carbamato de bencilo (fórmula IV) en presencia de un ácido; y
- b. el aislamiento de 2-(2-amino-propan-2-il)-N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-carboxamida (Fórmula III).



- 10 donde el ácido es el ácido bromhídrico; y en donde la desbencilación del compuesto de fórmula IV se lleva a cabo a una temperatura entre 40°C y 100°C.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el paso de aislamiento comprende enfriar la mezcla de reacción y ajustar el pH de la mezcla de la reacción entre 7 y 12 para formar un sólido que comprende 2-(2-amino-propan-2-il)-N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxamida (fórmula III).
- 15 3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el sólido se filtra y se lava con agua.
4. El procedimiento según la reivindicación 2, que comprende además el paso de purificar la 2-(2-amino-propan-2-il)-N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxamida (fórmula III) lavando dicho sólido con un alcohol.
- 20 5. Un procedimiento para preparar Raltegravir o sus sales farmacéuticas aceptables preparadas a partir de 2-(2-amino-propan-2-il)-N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-carboxamida (fórmula III), en donde el procedimiento comprende los pasos de la reivindicación 1.