

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 089**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
C07C 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2015 PCT/US2015/066311**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16100633**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2015 E 15820021 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 3233853**

54 Título: **Procedimiento de preparación de compuestos azaindol halogenado usando boroxina**

30 Prioridad:

18.12.2014 US 201462093645 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2019

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE UK (NO. 4) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**GONZALEZ-BOBES, FRANCISCO;
BULTMAN, MICHAEL S.;
COHEN, BENJAMIN y
HICKEY, MATTHEW R.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 728 089 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 compuestos azaindol halogenado usando boroxina

Campo de la invención

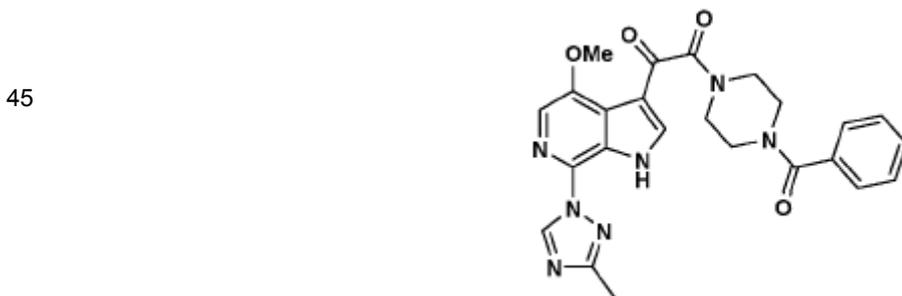
5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de compuestos de azaindol halogenado que se usan en la obtención de compuestos inhibidores de la unión del VIH útiles como antivirales. En particular, la invención proporciona procedimientos de preparación del compuesto profármaco de piperazina identificado como 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina, así como ciertos intermedios del mismo. La invención se refiere también a los compuestos producidos por los procedimientos de la presente memoria.

Antecedentes de la invención

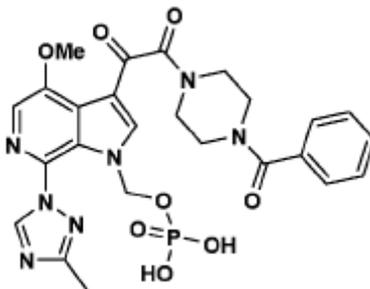
10 La infección por VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana - 1) sigue siendo un problema médico importante, con decenas de millones de personas todavía infectadas en todo el mundo a finales de 2011. El número de casos de VIH y SIDA (Síndrome de Inmuno-Deficiencia Adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2005, por ejemplo, se informó de aproximadamente 5 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. A pesar de los continuos avances en las opciones de tratamiento del VIH, el desarrollo de nuevos fármacos y regímenes antirretrovirales sigue representando un área importante de necesidades médicas no satisfechas debido a preocupaciones acerca de la tolerabilidad a largo plazo y de la aparición de cepas virales resistentes a las terapias actuales. Hasta la fecha, las terapias aprobadas para tratar la infección por VIH se clasifican en 4 clases generales: (1) inhibidores de la transcriptasa inversa, (2) inhibidores de la proteasa, (3) inhibidores de la integrasa y (4) inhibidores de entrada. Los ejemplos de fármacos disponibles para el tratamiento del VIH incluyen inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (RT) o combinaciones aprobadas de píldoras únicas: zidovudina (o AZT o RETROVIR®), didanosina (o VIDEX®), estavudina (o ZERIT®), lamivudina (o 3TC o EPIVIR®), zalcitabina (o DDC o HIVID®), succinato de abacavir (o ZIAGEN®), sal de fumarato de disoproxilo de tenofovir (o VIREAD®), emtricitabina (o FTC o EMTRIVA®), COMBIVIR® (contiene -3TC más AZT), TRIZIVIR® (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina), EPZICOM® (contiene abacavir y lamivudina), TRUVADA® (contiene VIREAD® y EMTRIVA®); inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: nevirapina (o VIRAMUNE®), delavirdina (o RESCRIPTOR®) y efavirenz (o SUSTIVA®), ATRIPLA® (TRUVADA® + SUSTIVA®) y etravirina, e inhibidores de la proteasa peptidomimética o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA® (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (REYATAZ®), y tipranavir (APTIVUS®) e inhibidores de la integrasa tales como raltegravir (ISENTRESS®), e inhibidores de entrada, tales como enfuvirtide (T-20) (FUZEON®) y maraviroc (SELZENTRY®).

15 La identificación de potentes antirretrovirales activos por vía oral con un mecanismo de acción único condujo a los inhibidores de la unión del VIH a una nueva subclase de compuestos antivirales que se unen a la glicoproteína gp120 de la superficie del VIH e interfieren con la interacción entre la proteína gp120 de superficie y el receptor CD4 de la célula huésped. De esta manera, previenen que el VIH se adhiera a las células T CD4 humanas y bloquean la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de la unión del VIH se han mejorado en un esfuerzo para obtener compuestos con una utilidad y eficacia máximas como agentes antivirales.

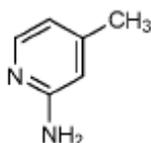
20 Un compuesto inhibidor de la unión del VIH, en particular, ha demostrado ahora una considerable destreza contra el VIH. Este compuesto se identifica como 1-(4-benzoil-piperazin-1-il)-2-[4-metoxi-7-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirralo[2,3-c]piridina-3-il]-etano-1,2-diona, y se establece y se describe en el documento US 7.354.924: El compuesto está representado por la fórmula siguiente:



El compuesto anterior es el compuesto original del profármaco conocido como 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina. Se expone y se describe en la patente US N° 7.745.625 ('625). El compuesto está representado por la fórmula siguiente:



Se han expuesto diversos procedimientos de elaboración de este compuesto profármaco, incluidos los detallados en la referencia '625. En particular, la referencia '625 incluye varios procedimientos de acilación, alquilación y fosforilación. Otra referencia de patente, la patente US N° 8.436.168 titulada " Methods of Making HIV Attachment Inhibitor Prodrug Compound and Intermediates", detalla también varios procedimientos de elaboración del compuesto profármaco de piperazina. Estos incluyen un procedimiento de múltiples etapas que usa el compuesto

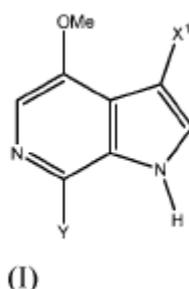


como material de partida, que posteriormente se broma y a continuación se nitrata. Posteriormente, se añade un resto triazolilo al compuesto antes de unir además el resto piperazina separado por grupos carbonilo duales. Todavía otra referencia de patente, la patente US N° 8.889.869 presentada el 6 de Febrero de 2013, titulada " Methods for the Preparation of HIV Attachment Inhibitor Piperazine Prodrug Compound", detalla también los procedimientos de elaboración del compuesto. Estos incluyen un procedimiento de múltiples etapas que usa el compuesto pirrol N-sulfonilado como material de partida, que se somete posteriormente a una reacción de acilación de Friedel-Crafts, una ciclación de Pictet-Spengler, dos reacciones de oxidación seguidas de bromación, desprotección y una segunda acilación de Friedel-Crafts. Posteriormente, el resto de piperazina se incorpora mediante la amidación de los grupos carbonilo duales, seguida de la reacción catalizada por cobre para instalar el resto triazolilo. Otros documentos relacionados con la preparación del profármaco anterior son Ke Chen et al., JOC, 2014, vol. 79, N° 18, páginas 8757-8767; WO 2007/127731 y WO 2009/158394.

Lo que se necesita ahora en la técnica son nuevos procedimientos de elaboración de los compuestos de azaindol halogenados para preparar compuestos profármacos de piperazina que sean útiles contra el VIH. Los procedimientos deben ser económicos y deberían ser también capaces de producir el azaindol halogenado con alto rendimiento y selectividad.

Sumario de la invención

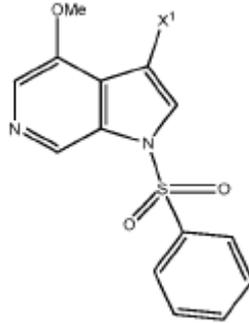
En una primera realización, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I,



dicho procedimiento comprende las etapas de:

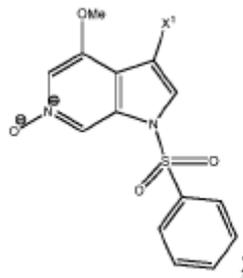
(a) realizar una reacción de oxidación sobre el compuesto

5



para dar el compuesto

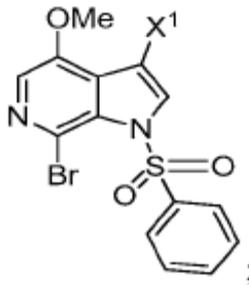
10



15

(b) realizar una reacción de bromación en presencia de uno o más compuestos de boroxina en el compuesto obtenido en la etapa (a) para obtener el compuesto

20

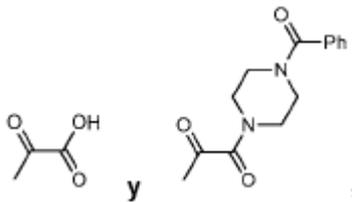


y

25

(c) realizar una reacción de desprotección sobre el compuesto obtenido en la etapa (b) para preparar el compuesto de fórmula I anterior; en el que X¹ se selecciona de entre el grupo de H,

30

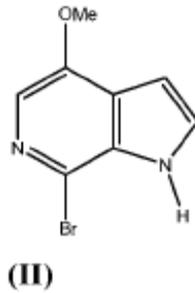


e Y es Br.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II

35

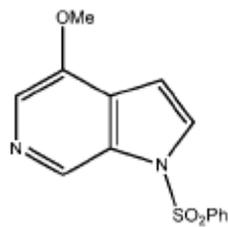
5



en el que dicho procedimiento comprende las etapas de:

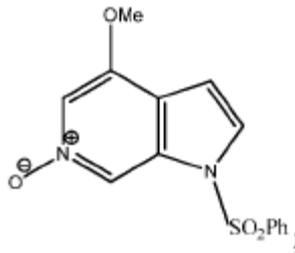
(a) realizar una reacción de oxidación sobre el compuesto

10



15

usando H₂O₂, anhídrido ftálico y disolvente para dar el compuesto

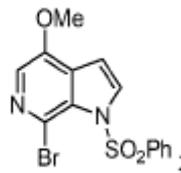


20

y

(b) realizar una reacción de bromación sobre el compuesto obtenido en la etapa (a) usando uno o más compuestos de boroxina junto con una fuente de bromuro y un agente activador para obtener el compuesto

25



y

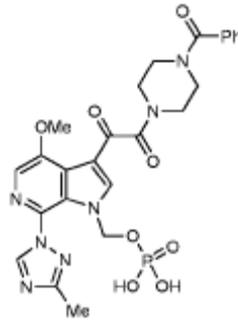
30

(c) realizar una reacción de desprotección sobre el compuesto obtenido en la etapa (b) usando tolueno sustancialmente puro o tolueno en combinación con un disolvente, seguido de cristalización, para preparar el compuesto de fórmula II o sus sales.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un procedimiento de elaboración de un compuesto de fórmula III

35

5

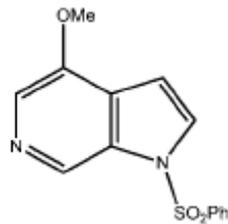


(III),

en el que dicho procedimiento comprende las etapas de:

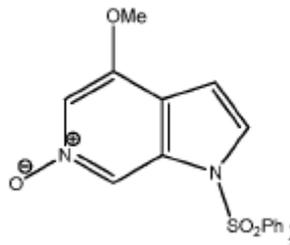
10

(a) realizar una reacción de oxidación en el compuesto



15

usando H_2O_2 , anhídrido ftálico y diclorometano para dar el compuesto

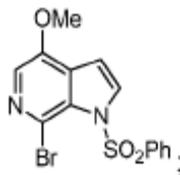


20

y

(b) realizar una reacción de bromación en el compuesto obtenido en la etapa (a) usando uno o más compuestos de boroxina junto con una fuente de bromuro y un agente activador para obtener el compuesto

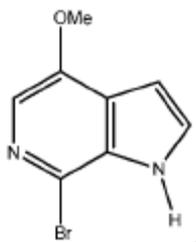
25



30

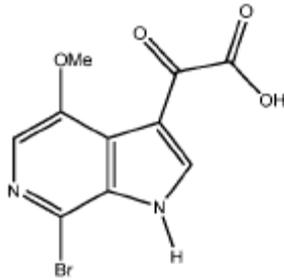
(c) realizar una reacción de desprotección sobre el compuesto obtenido en la etapa (b) usando tolueno sustancialmente puro o tolueno en combinación con un disolvente, seguida de cristalización, para obtener el compuesto

35



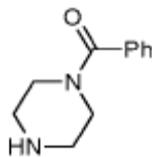
(d) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (c) para obtener el compuesto

5



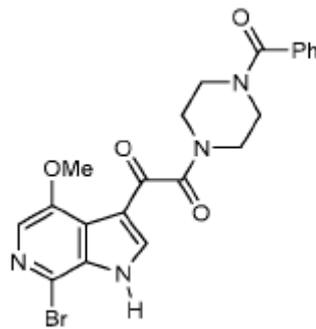
seguido de una reacción de activación y acoplamiento con el compuesto

10



para dar el compuesto

15

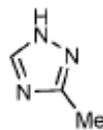


20

y

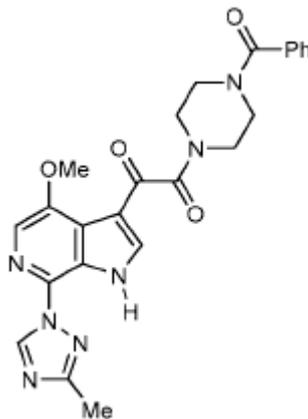
(e) añadir el compuesto triazolilo

25



en presencia de ion de Cu y un ligando para obtener el compuesto

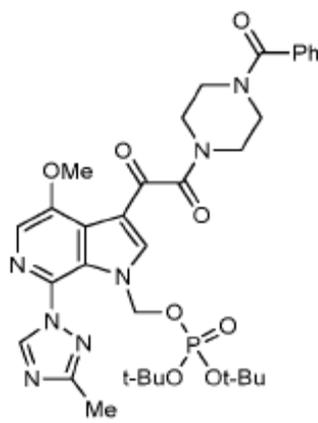
30



35

en el que dicho ligando se selecciona de entre el grupo de 1,2-diaminociclohexano, trans-1,2-diaminociclohexano, cis-/trans-diaminociclohexano, cis-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, cis-/trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, 1,2-diaminoetano, N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano, 1,10-fenantrolina, 4,7-difenil-1,10-fenantrolina, 5-metil-1,10-fenantrolina, 5-cloro-1,10-fenantrolina y 5-nitro-1,10-fenantrolina; y

(f) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (e) con $(t\text{-BuO})_2\text{POOCH}_2\text{Cl}$ para dar el compuesto



y hacer reaccionar

(g) el compuesto obtenido en la etapa (f) con un ácido, tal como ácido acético, para dar el compuesto de fórmula III anterior.

La invención en realizaciones adicionales se refiere también a cada uno de los compuestos de fórmulas I, II y III de la presente memoria que se producen mediante los procedimientos expuestos en la presente memoria.

La presente invención se refiere a estos, así como a otros propósitos importantes, que se describen a continuación.

Descripción detallada de las realizaciones

Se entenderá que cualquier realización ejemplar determinada puede combinarse con una o más realizaciones ejemplares adicionales. Tal como se usan en la presente memoria, las formas singulares "un", "uno/a" y "el/la" incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

A menos que se especifique lo contrario, muchos reactivos se han identificado en la presente memoria mediante sus abreviaturas comúnmente aceptadas en la técnica en aras de facilitar la referencia.

Además, a menos que se indique específicamente lo contrario en otra parte en la solicitud, los siguientes términos pueden usarse en la presente memoria, y tendrán los siguientes significados:

Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que en la presente memoria se indique un intervalo numérico; por ejemplo, "1-20", significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo, puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Más preferentemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

La expresión "alquilo C₁₋₆", tal como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta, e incluyendo, 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo y similares.

Un grupo "arilo", "Arilo" o "Ar" se refiere a todos los grupos monocíclicos de carbono o policíclicos de anillo fusionado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos de grupos arilo, sin limitación, son fenilo, naftalenilo y antraceno. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

Las abreviaturas usadas en la presente solicitud son bien conocidas por las personas expertas en la materia. Algunas de las abreviaturas usadas son las siguientes:

A₂O: anhídrido acético

5 Boroxinas: Término general para hacer referencia a los anhídridos de ácido borónico triméricos cíclicos; estas incluirán las trialquilboroxinas tales como la trimetilboroxina, y también las triarilboroxinas tales como la trifenilboroxina.

t-Bu: tert-butilK₃PO₄: Fosfato de potasio tribásico

DCM: Diclorometano

HCl: Ácido clorhídrico

10 H₂O₂: Peróxido de hidrógeno

IPA: Alcohol isopropílico

mCPBA: Ácido m-cloroperbenzoico

Ms₂O: Anhídrido metanosulfónico

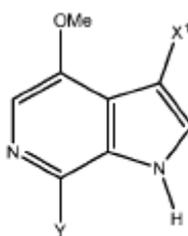
NaOH: Hidróxido de sodio

15 Oct₄NBr: Bromuro de tetraoctilamonio

Tris: 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de elaboración de un compuesto de fórmula I,

20

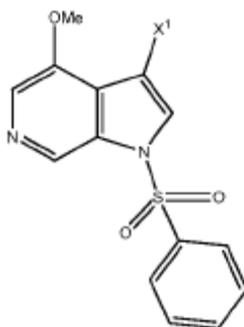


(I)

25 en el que dicho procedimiento comprende las etapas de:

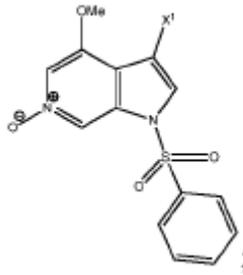
(a) realizar una reacción de oxidación sobre el compuesto

30



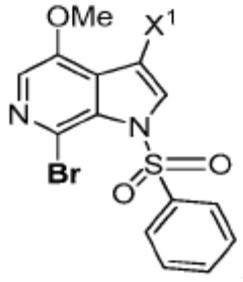
35 para producir el compuesto

5



(b) realizar una reacción de bromación en presencia de uno o más compuestos de boroxina sobre el compuesto obtenido en la etapa (a) para obtener el compuesto

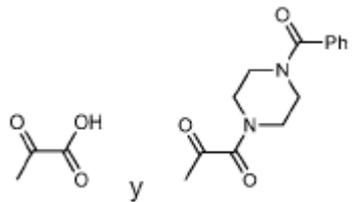
10



15 y

(c) realizar una reacción de desprotección sobre el compuesto obtenido en la etapa (b) para obtener el compuesto de fórmula I anterior; en el que X¹ se selecciona de entre el grupo de H,

20



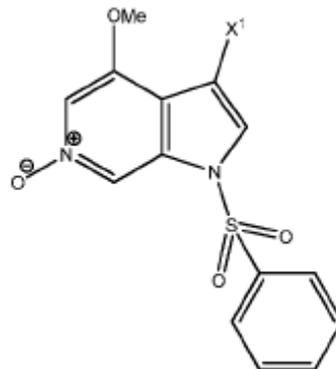
e Y es Br.

25

En una primera realización del primer aspecto, la reacción de oxidación se realiza usando agentes oxidantes seleccionados de entre el grupo de metiltrióxorenio (MTO) catalítico y complejo de peróxido de hidrógeno urea (UHP), m-CPBA (ácido m-cloroperoxibenzoico), una mezcla de Ac₂O y H₂O₂, y una mezcla de anhídrido ftálico y H₂O₂.

En una segunda realización del primer aspecto, el compuesto

30

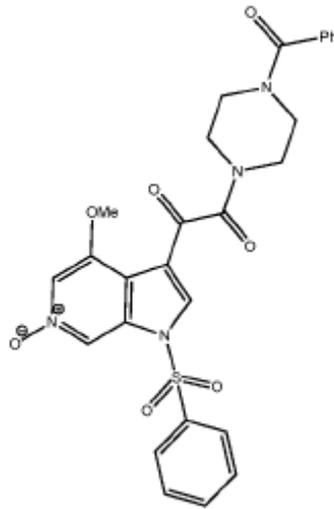


35

obtenido en la etapa (a) se trata con Na₂SO₃ acuoso, seguido de la adición de K₃PO₄ acuoso.

En una tercera realización del primer aspecto, el compuesto

5

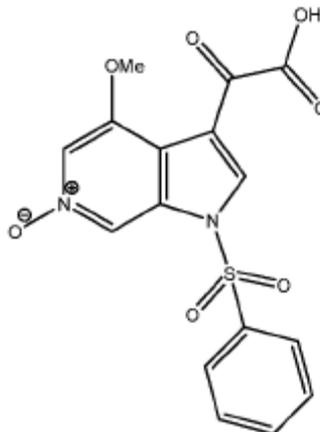


10

obtenido en la etapa (a) es un sólido cristalino con aproximadamente un 85% de rendimiento y más de aproximadamente un 99% de pureza.

15 En una tercera realización del primer aspecto, el compuesto

20



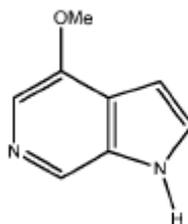
25 obtenido en la etapa (a) es un sólido cristalino que no está aislado.

En una cuarta realización del primer aspecto, la bromación se realiza en presencia de una fuente de bromuro, tal como bromuro de tetraoctil amonio, un agente activador, tal como anhídrido metanosulfónico, y un compuesto de boroxina, tal como trifenilboroxina.

30 En una quinta realización del primer aspecto, la reacción de desprotección se realiza usando tolueno junto con alcohol isopropílico (IPA).

En una sexta realización del primer aspecto, el compuesto de fórmula I

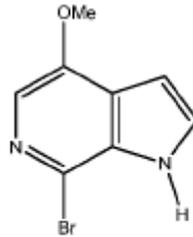
35



se obtiene con un rendimiento comprendido entre aproximadamente el 67,1% y el 70,3%, y una pureza comprendida entre aproximadamente el 98,5 y el 99,7%.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de elaboración de un compuesto de fórmula II

5



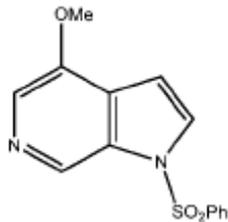
10

(II)

en el que dicho procedimiento comprende las etapas de:

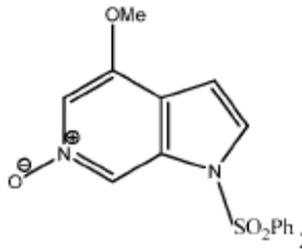
(a) realizar una reacción de oxidación sobre el compuesto

15



usando H₂O₂, anhídrido ftálico y un disolvente para producir el compuesto

20

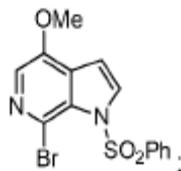


25

y

(b) realizar una reacción de bromación sobre el compuesto obtenido en la etapa (a) usando uno o más compuestos de boroxina, junto con una fuente de bromuro y un agente activador para obtener el compuesto

30



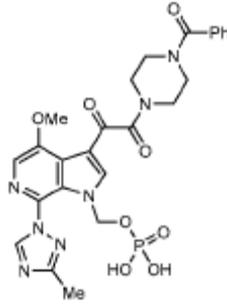
y

35

(c) realizar una reacción de desprotección sobre el compuesto obtenido en la etapa (b) usando tolueno puro o tolueno en combinación con un disolvente, seguido de cristalización, para preparar el compuesto de fórmula II o sus sales.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de elaboración de un compuesto de fórmula III

5

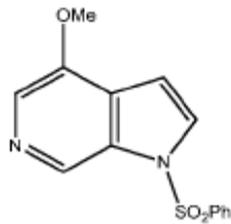


(III),

en el que dicho procedimiento comprende las etapas de:

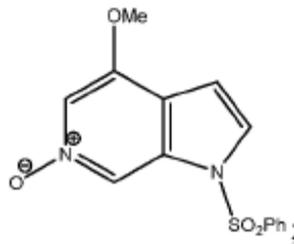
10

(a) realizar una reacción de oxidación sobre el compuesto



15

usando H₂O₂, anhídrido ftálico y diclorometano para producir el compuesto

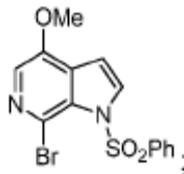


20

y

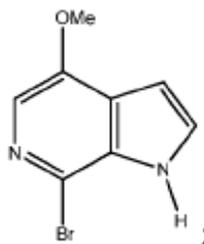
25

(b) realizar una reacción de bromación sobre el compuesto obtenido en la etapa (a) usando uno o más compuestos de boroxina, junto con una fuente de bromuro y un agente activador, para obtener el compuesto



30

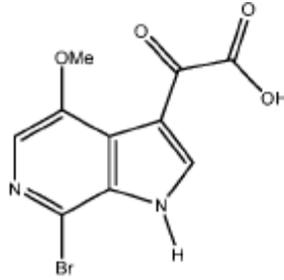
(c) realizar una reacción de desprotección sobre el compuesto obtenido en la etapa (b) usando tolueno puro o tolueno en combinación con un disolvente, seguido de cristalización, para obtener el compuesto



35

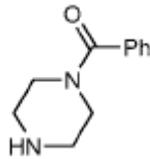
(d) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (c) para obtener el compuesto

5



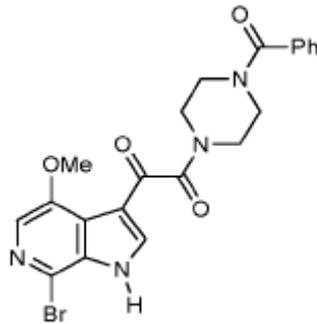
seguido de una reacción de activación y acoplamiento con el compuesto

10



para producir el compuesto

15

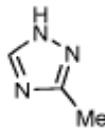


20

y

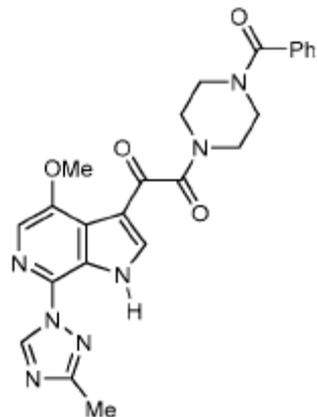
(e) añadir el compuesto triazolilo

25



en presencia de ion de Cu y un ligando para obtener compuesto

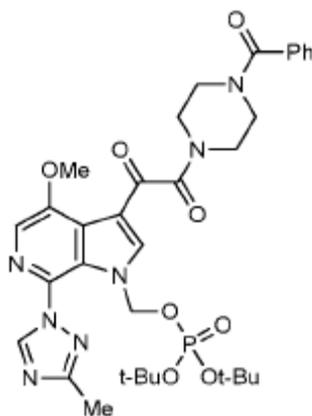
30



35

en el que dicho ligando se selecciona de entre el grupo de 1,2-diaminociclohexano, trans-1,2-diaminociclohexano, cis-/trans-diaminociclohexano, cis-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, cis/trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, 1,2-diaminoetano, N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano, 1,10-fenantrolina, 4,7-difenil-1,10-fenantrolina, 5-metil-1,10-fenantrolina, 5-cloro-1,10-fenantrolina y 5-nitro-1,10-fenantrolina; y

(f) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (e) con $(t\text{-BuO})_2\text{POOCH}_2\text{Cl}$ para producir el compuesto



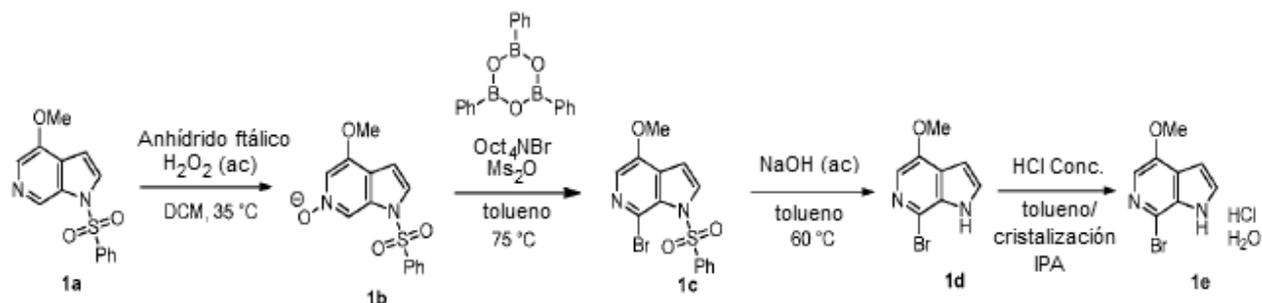
y hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (f) con un ácido, tal como ácido acético, para producir el compuesto de fórmula III anterior.

Ejemplos

La presente invención se describirá ahora en conexión con ciertas realizaciones que no pretenden limitar su alcance. Por el contrario, la presente invención cubre todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones. De esta manera, los ejemplos siguientes, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente invención, entendiéndose que los ejemplos tienen el propósito de ilustrar ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y más fácilmente entendida de sus procedimientos y de sus aspectos conceptuales.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección, así como otros procedimientos de síntesis que pueden estar disponibles para las personas expertas en la técnica. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y los materiales empleados y adecuados para la transformación afectada. Además, en la descripción de los procedimientos de síntesis descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección de los disolventes, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se eligen de manera que sean las condiciones estándar para esa reacción. que deberían ser reconocidas fácilmente por una persona experta en la técnica. Una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestos. Dichas restricciones para los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para una persona experta en la técnica y entonces deben usarse procedimientos alternativos.

En una realización preferente de la invención, la síntesis de los compuestos de azaindol halogenados puede exponerse en la siguiente representación esquemática no limitativa - Esquema I.



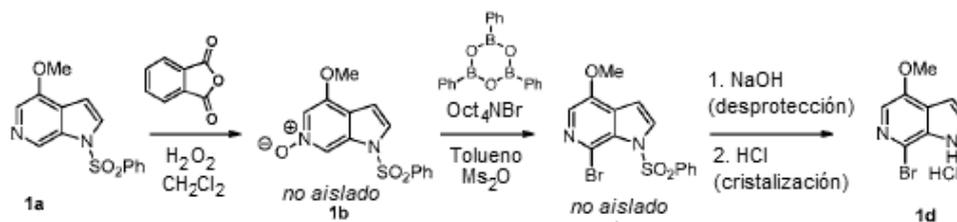
Todos los reactivos se usaron tal como se recibieron sin purificación adicional. El progreso de la reacción y la pureza del producto final se monitorizaron usando condiciones de HPLC, Tabla 1, usando una columna Ascentis Express C18, de 2,7 μm 4,6 x 150 mm a 25°C. Fase móvil A: NH_4OAc 0,01M en $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (80:20), Fase móvil B: NH_4OAc 0,01 en $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}:\text{MeOH}$ (5:75:20), 1,0 ml/min. Gradiente:

5

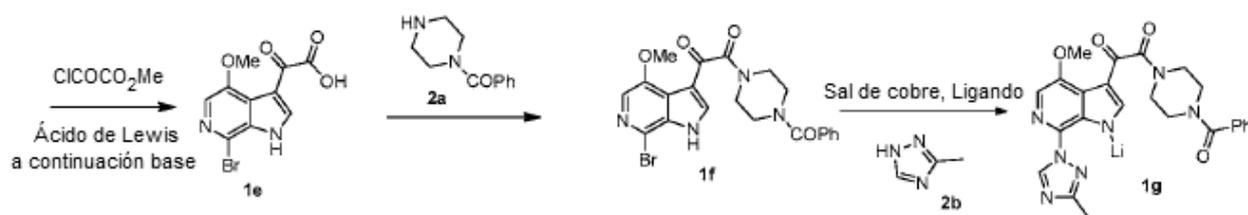
Tabla 1: Condiciones de HPLC

Tiempo (minutos)	Composición de la fase móvil		Perfil de gradiente
	% A	% B	
0,0	100,0	0,0	Inicial
5,0	70,0	30,0	Lineal
20,0	55,0	45,0	Lineal
25,0	0,0	100,0	Lineal
30,0	0,0	100,0	Mantener

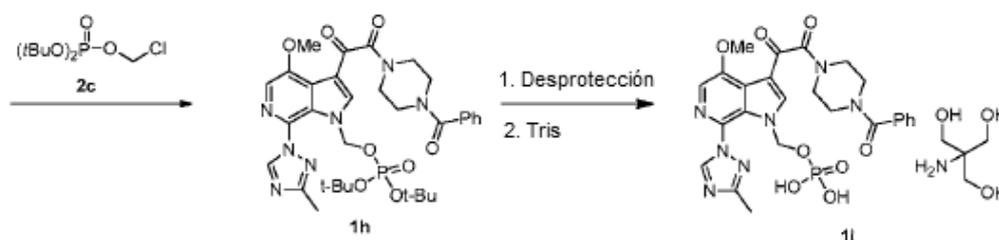
10



15



20



25

30

Se cargaron clorhidrato de 7-bromo-4-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridina monohidrato (**1d**), CH_2Cl_2 (2.660 l), Compuesto **1a** (190 kg, 1,0 equiv. y anhídrido ftálico (127,3 kg, 1,3 equiv.) en un recipiente revestido de vidrio de 8.000 l, y la mezcla resultante se calentó a 35°C. Se añadió una solución acuosa al 30% p/p de peróxido de hidrógeno (76,8 kg, 1,2 equiv.) mediante una bomba durante 2 horas. La suspensión resultante se agitó a 35-37°C durante 2 horas adicionales, a continuación, se tomaron muestras y se analizaron mediante HPLC para determinar el progreso de la reacción. Una vez que la reacción de oxidación se consideró completa, la mezcla se enfrió a 10°C. La reacción se desactivó mediante una adición controlada de una solución de sulfito de sodio (85,5 kg, 1 equiv.) en agua (1.330 kg), de manera que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 20°C. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a 20°C durante 2 horas para asegurar la reducción completa de cualquier oxidante residual. A continuación, se añadió una solución de K_3PO_4 (353 kg) en agua (1.330 kg) a la mezcla de reacción desactivada y la mezcla bifásica se agitó a 20°C durante 2 horas. La fase acuosa superior se desechó y la fase orgánica inferior rica en producto se lavó con agua (1.330 kg). La fase orgánica inferior rica en producto se transfirió a un reactor limpio de 8.000 l.

A continuación, se añadió tolueno (1.900 l), y el lote se concentró a $\leq 0,075$ MPa mientras se mantenía la temperatura de la camisa por debajo de 40°C hasta un volumen final de 3.000 l. Se añadió tolueno (1.900 l) dos veces más con concentraciones similares a las del volumen del lote volumen de 3.000 l con el fin de cumplir con las especificaciones de KF (<200 ppm) y DCM (diclorometano) (<1% en peso). El lote se enfrió a 20°C y se añadió tolueno (1.900 l). Se añadieron bromuro de tetraoctilamonio (450,4 kg, 1,25 equiv.) y trifenilboroxina (267 kg, 1,3 equiv.), y la mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadieron anhídrido metanosulfónico (275,5 kg, 2,4 equiv.) y tolueno (413 kg) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La suspensión se calentó a 75°C durante 10 horas, a continuación, se tomaron muestras y se analizaron. Durante este tiempo, la mezcla de reacción se transformó de una suspensión espesa a una solución homogénea. Una vez completada la reacción de bromación, el lote se concentró a $\leq 0,075$ MPa mientras se mantenía la temperatura de la camisa por debajo de 40°C hasta un volumen final de 3.000 l. La suspensión resultante se enfrió a 25°C y se añadió acetonitrilo (1.200 kg) y se agitó durante 2 horas. La suspensión se filtró y los sólidos se enjuagaron con acetonitrilo (450 kg). Los sólidos eran trifenilboroxina, y pueden secarse (50°C en vacío) y reutilizarse en reacciones de bromación posteriores. La recuperación esperada es del 60-70% de la cantidad de entrada de la trifenilboroxina. Al filtrado rico en producto se añadió una solución de fosfato de potasio tribásico (560 kg, 4 equiv.) en agua (1678 kg) al reactor a una velocidad tal que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 35°C. La mezcla bifásica resultante se calentó a continuación a 40°C durante 2 horas. El lote se enfrió a 20°C, las fases se dejaron dividir y se separaron, y la capa acuosa se descartó. A la mezcla resultante se añadió hidróxido de sodio (106,4 kg, 4,0 equiv.) en agua (532 kg), y a continuación la mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, el lote se enfrió a 20°C y se añadió agua (950 kg) para disolver los sólidos. La mezcla bifásica se filtró con pulido (1 μ m) y a continuación las fases se dejaron dividir y se separaron. La fase superior (rica en producto) se lavó secuencialmente con: una solución de NaOH (106,4 g, 4 equiv.) en agua (532 kg), una solución de KH₂PO₄ (105,9 kg) en agua (950 kg), y agua (950 kg).

La corriente orgánica se transfirió a un recipiente revestido de vidrio de 8.000 l y se añadió tolueno (950 l). La mezcla se concentró a continuación (T $\leq 50^\circ\text{C}$, 40-90 mbar) a un volumen final de 1.300 l, momento en el que el contenido de agua de la solución de tolueno era <1,0% en peso. Se añadió isopropanol (450 kg) y el lote se calentó a 40°C. A continuación, se añadió HCl acuoso (162,5 kg, 35% p/p, 2,5 equiv.) durante 3 horas con alta agitación. La suspensión resultante se enfrió a 20°C durante 1 hora y a continuación se agitó durante 2 horas. El producto se recogió mediante centrifugación, se lavó con una mezcla de tolueno (400 l) e isopropanol (171 l), una mezcla de tolueno (752 l) e isopropanol (293 l) y tolueno (570 l) y se secó a 50°C a <0,1 MPa para proporcionar el azaindol **1d** bromado como un sólido blanquecino, 129,5 kg (99,64 AP, 99,79% en peso, 69,7% de rendimiento corregido).

De esta manera, los compuestos de azaindol halogenados y las reacciones descritas anteriormente pueden usarse en la producción del compuesto de profármaco de piperazina tal como se muestra adicionalmente en el esquema anterior. Además, en el esquema anterior, particularmente **1e** puede convertirse en **1i** usando los esquemas descritos en el número de solicitud PCT PCT/US2013/024880 presentada el 6 de Febrero de 2013, titulada "Methods for the Preparation of HIV Attachment Inhibitor Piperazine Prodrug Compound", y que se incorpora en la presente memoria en su totalidad.

Una acilación de Friedel-Crafts seguida de hidrólisis y amidación produjo un producto intermedio **1f**. A continuación, el sustituyente de triazol se incorporó a través de una reacción de acoplamiento cruzado de Ullmann-Goldberg-Buchwald catalizada por cobre, de **1f** y **2b** conduciendo a la formación de **1g**. La unión del profármaco fosfato mediante alquilación con **2c** seguido de hidrólisis y cristalización proporciona la sustancia farmacológica **1i**.

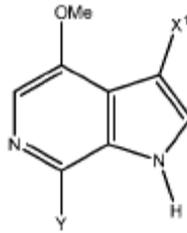
La preparación eficaz del intermedio **1d** bromado es una etapa importante para la síntesis efectiva del compuesto **1i**. El procedimiento de bromación usa reactivos fácilmente disponibles y estables, tales como trifenilboroxina, Oct₄NBr y Ms₂O y tiene diversas ventajas. Proporciona una alta selectividad para el azaindol bromado deseado y reduce el número de impurezas no deseadas. Esto se traduce en mayores rendimientos y mayor pureza (promedio del 99% en peso). La capacidad de reciclaje y de reutilización del reactivo de trifenilboroxina (~60%) resulta en una reducción del coste del procedimiento global, y aumenta la sostenibilidad del procedimiento de fabricación. Las estimaciones de costes iniciales han demostrado que este procedimiento puede ser entre ~20-35% menos costoso que otras preparaciones de compuestos **1e**.

Será evidente para una persona experta en la materia que la presente invención no está limitada a la divulgación anterior y que puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma, en la medida en que estén incluidas en las reivindicaciones. Por lo tanto, es deseable que la presente divulgación sea considerada en todos los aspectos como ilustrativa y no como restrictiva, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a la divulgación anterior y, por lo tanto, se pretende que todos los cambios que estén incluidos dentro del significado y del alcance de las reivindicaciones estén incluidos en el mismo.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I,

5



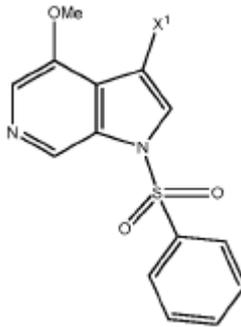
(I)

en el que dicho procedimiento comprende las etapas de:

10

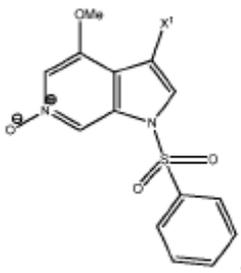
(a) realizar una reacción de oxidación en el compuesto

15



para dar el compuesto

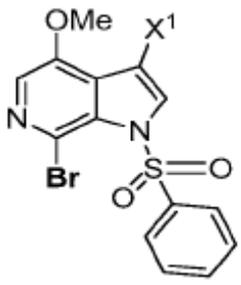
20



25

(b) realizar una reacción de bromación en presencia de uno o más compuestos de boroxina en el compuesto obtenido en la etapa (a) para obtener el compuesto

30

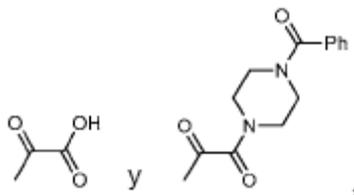


y

35

(c) realizar una reacción de desprotección en el compuesto obtenido en la etapa (b) para obtener el compuesto de fórmula I anterior; en las que X¹ se selecciona de entre el grupo de H,

5



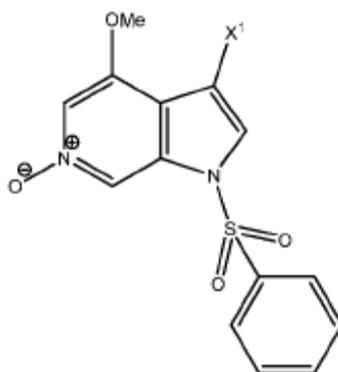
e Y es Br.

10

2. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha reacción de oxidación se realiza usando agentes oxidantes seleccionados de entre el grupo de metiltrioxorenio (MTO) catalítico y complejo de peróxido de hidrógeno urea (UHP), m-CPBA, una mezcla de Ac₂O y H₂O₂, y una mezcla de anhídrido ftálico y H₂O₂.

3. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto

15

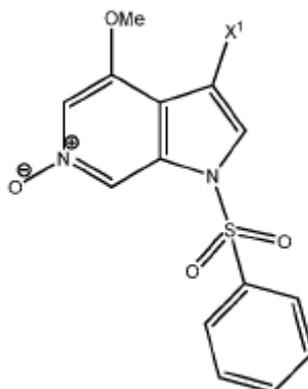


20

obtenido en la etapa (a) se trata con Na₂SO₃ acuoso seguido de la adición de K₃PO₄ acuoso.

4. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto

25



30

obtenido en la etapa (a) es un sólido cristalino con aproximadamente un 85% de rendimiento y más de aproximadamente un 99% de pureza.

5. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha bromación se realiza en presencia de una fuente de bromuro, tal como bromuro de tetraoctil amonio, un agente activador, tal como anhídrido metanosulfónico y un compuesto de boroxina, tal como trifenilboroxina.

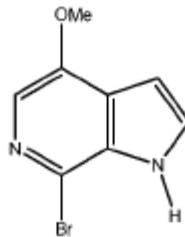
35

6. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha reacción de desprotección se realiza usando tolueno sustancialmente puro o tolueno en combinación con un disolvente.

7. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I se obtiene con un rendimiento comprendido entre aproximadamente el 67,1% y el 70,3% y una pureza comprendida entre aproximadamente el 98,5 y el 99,7%.

8. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II

5



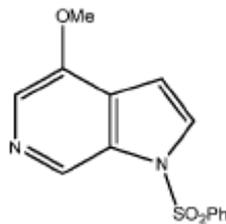
10

(II)

en el que dicho procedimiento comprende las etapas de:

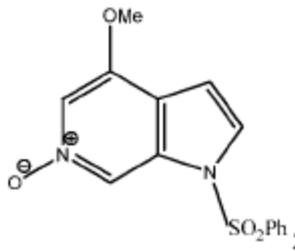
(a) realizar una reacción de oxidación en el compuesto

15



usando H₂O₂, anhídrido ftálico y un disolvente para dar el compuesto

20

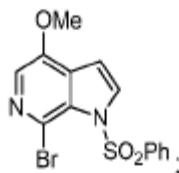


25

y

(b) realizar una reacción de bromación sobre el compuesto obtenido en la etapa (a) usando uno o más compuestos de boroxina junto con una fuente de bromuro y un agente activador para obtener el compuesto

30



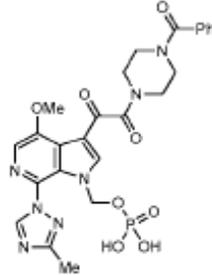
y

35

(c) realizar una reacción de desprotección en el compuesto obtenido en la etapa (b) usando tolueno sustancialmente puro o tolueno en combinación con un disolvente, seguido de cristalización, para preparar el compuesto de fórmula II o sus sales.

9. Procedimiento de elaboración de un compuesto de fórmula III

5



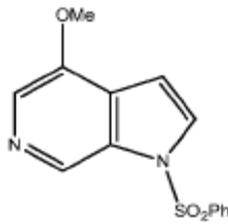
10

(III),

en el que dicho procedimiento comprende las etapas de:

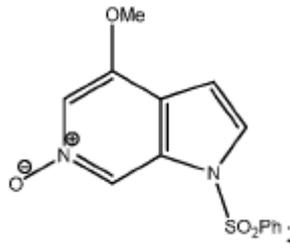
(a) realizar una reacción de oxidación en el compuesto

15



usando H₂O₂, anhídrido ftálico y diclorometano para dar el compuesto

20

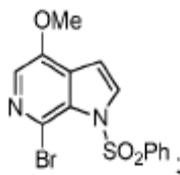


y

25

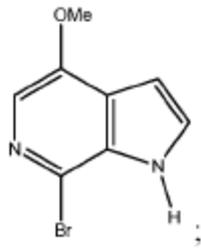
(b) realizar una reacción de bromación en el compuesto obtenido en la etapa (a) usando uno o más compuestos de boroxina, junto con una fuente de bromuro y un agente activador, para obtener el compuesto

30



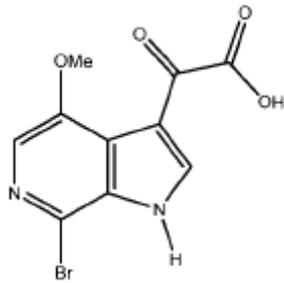
(c) realizar una reacción de desprotección sobre el compuesto obtenido en la etapa (b) usando tolueno sustancialmente puro o tolueno en combinación con un disolvente, seguido de cristalización, para obtener el compuesto

35



5

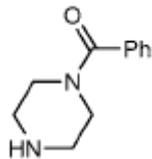
(d) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (c) para obtener el compuesto



10

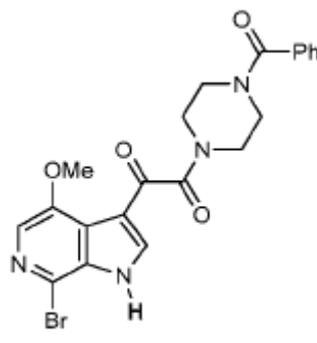
seguido de una reacción de activación y acoplamiento con el compuesto

15



20

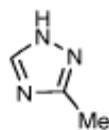
para dar el compuesto



25

y

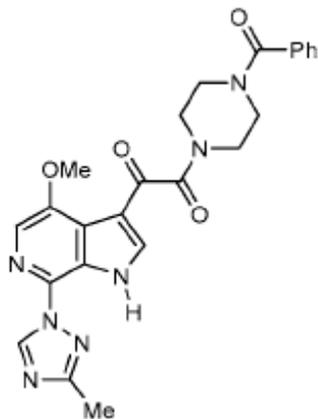
(e) añadir el compuesto triazolilo



35

en presencia de ion de Cu y un ligando para obtener el compuesto

5



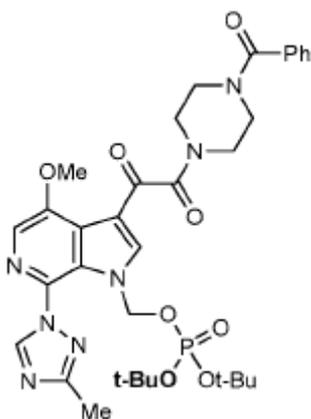
10

en el que dicho ligando se selecciona de entre el grupo de 1,2-diaminociclohexano, trans-1,2-diaminociclohexano, cis-/trans-diaminociclohexano, i-dimetil-1,2-diaminociclohexano, trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, cis-/trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, 1,2-diaminoetano, i-dimetil-1,2-diaminoetano, 1,10-fenantrolina, 4,7-difenil-1,10-fenantrolina, 5-metil-1,10-fenantrolina, 5-cloro-1,10-fenantrolina y 5-nitro-1,10-fenantrolina; y

15

(f) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (e) con $(t\text{-BuO})_2\text{POOCH}_2\text{Cl}$ para dar el compuesto

20



25

y hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (f) con un ácido para dar el compuesto de fórmula III.

10. Procedimiento de la reivindicación 9, en el que dicha bromación se realiza en presencia de una fuente de bromuro que es bromuro de tetraoctil amonio, un agente activador que es anhídrido metanosulfónico, y un compuesto de boroxina que es trifenilboroxina.

30

11. Procedimiento de la reivindicación 10, en el que dicho ácido es ácido acético.

12. Procedimiento de la reivindicación 11, en el que en la etapa c) dicho disolvente es alcohol isopropílico.