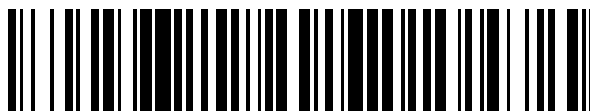


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 249**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2016 PCT/IB2016/057638**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2017 WO17109649**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2016 E 16829437 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 3394069**

54 Título: **Proceso para la preparación de inhibidores de la integrasa de VIH**

30 Prioridad:

21.12.2015 IN 4792MU2015

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

13.02.2020

73 Titular/es:

**LUPIN LIMITED (100.0%)
Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express
Highway, Santacruz (East)
Mumbai, Maharashtra 400 055 , IN**

72 Inventor/es:

**SINGH, GIRIJ, PAL;
SHRIVASTAVA, DHANANJAI;
JADHAV, HARISHCHANDRA, SAMBHAJI;
UTEKAR, PRAMOD, SUDHAKAR y
SALUNKE, DIGAMBAR, YASHWANT**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 742 249 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

Proceso para la preparación de inhibidores de la integrasa de VIH

5 **Campo de la invención**

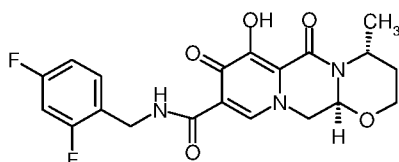
La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de inhibidores de la integrasa de VIH.

10 **Antecedentes de la invención**

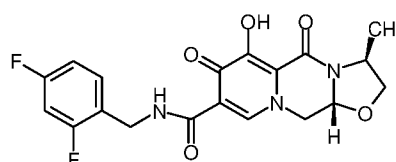
Se describen derivados policíclicos de carbamoilpiridona que tienen actividad inhibidora de la integrasa de VIH en la solicitud PCT WO 2006/116764.

15 Dolutegravir (I) y cabotegravir (II) son derivados policíclicos de carbamoilpiridona. Dolutegravir (I) se usa contra infecciones de VIH como un único fármaco o una combinación de dosis fija con sulfato de abacavir y lamivudina bajo los nombres comerciales Tivicay® y Triumeq® respectivamente. Estos productos comerciales contienen dolutegravir como su sal de sodio. es químicamente conocido como (4*R*,12*aS*)-9-[[2,4-difluorofenil]metil]carbamoil]-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahidro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-olato que tienen la estructura química de la fórmula I.

20 Cabotegravir (II) está en ensayos clínicos de fase II y es químicamente conocido como (3*S*,11*aR*)-*N*-[[2,4-difluorofenil]metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidroxazolo-[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazina-8-carboxamida que tiene la siguiente estructura química de la fórmula II.

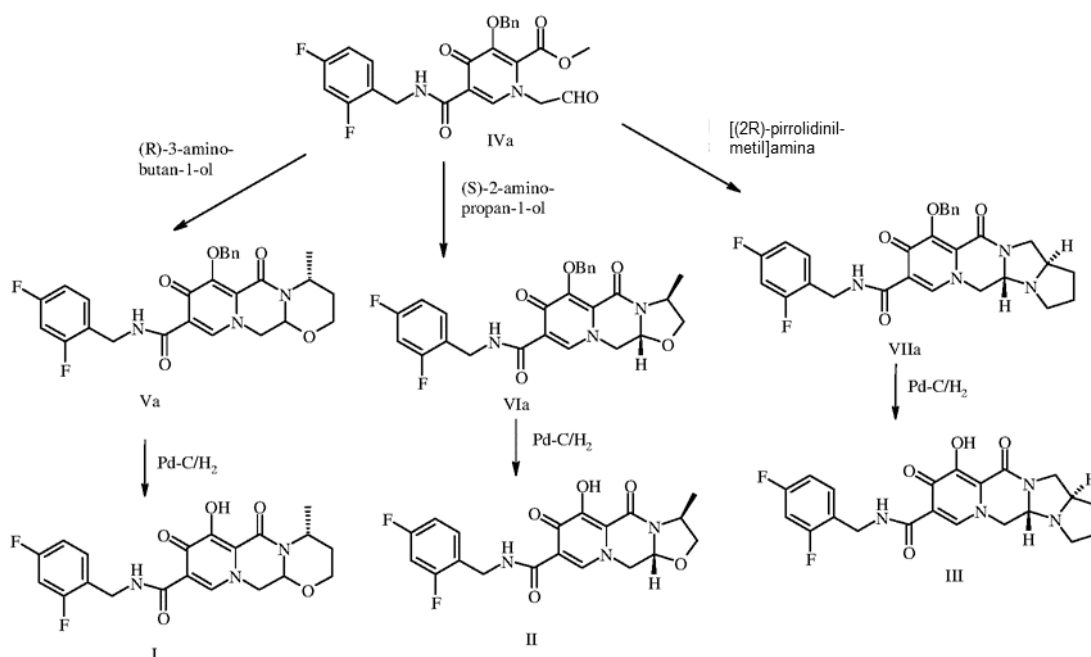


I



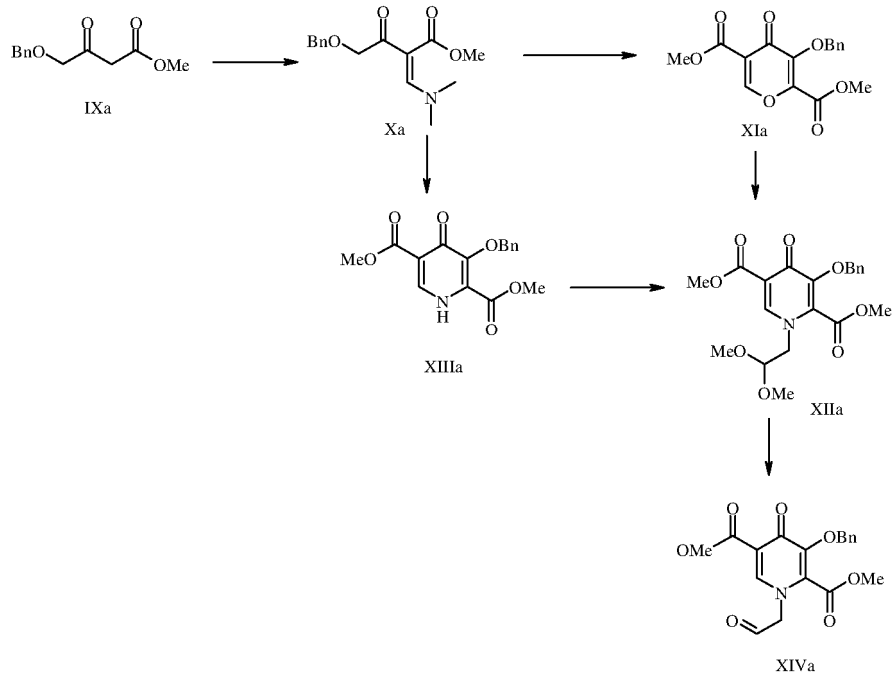
II

La solicitud PCT WO 2006/116764 describe el siguiente proceso para la preparación del compuesto de fórmula I, el compuesto de fórmula II y el compuesto de fórmula III.



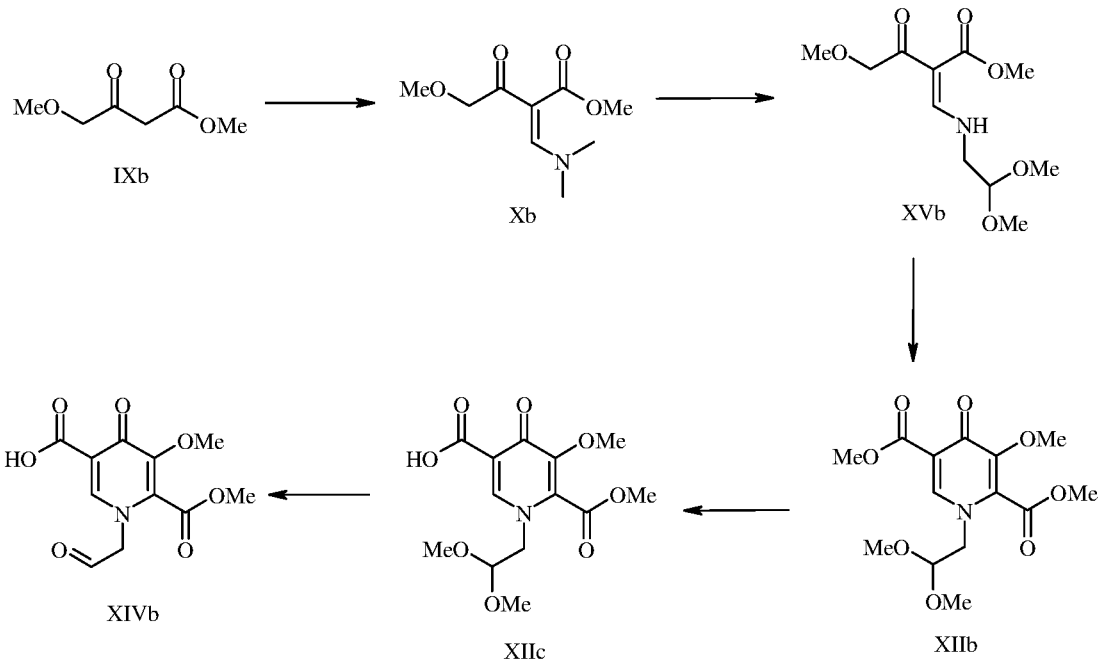
30

La patente de Estados Unidos n.º US 8865907 describe el siguiente proceso para la preparación de intermedios para la síntesis del compuesto de fórmula I, el compuesto de fórmula II y el compuesto de fórmula III.



La patente de Estados Unidos n.º US 8889877 describe el siguiente proceso para la preparación de intermedios para la síntesis del compuesto de fórmula I, el compuesto de fórmula II y el compuesto de fórmula III.

5

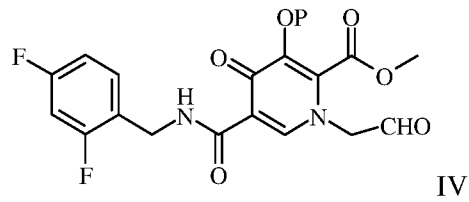


Se describen varios procesos para la preparación de derivados policíclicos de carbamoilpiridona en las patentes de Estados Unidos números US 8624023, US 8669362 y US 20150038702.

10

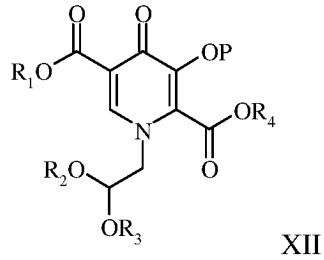
Sumario de la invención

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula IV



en la que P es el grupo protector de hidroxilo,
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XII

5



en el que P es el grupo protector de hidroxilo;

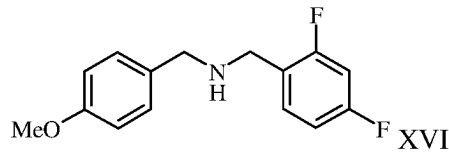
R1 es H o alquilo inferior;

10 R2 y R3 son independientemente alquilo inferior o R2 y R3 pueden ser alquilo y se unen para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros;

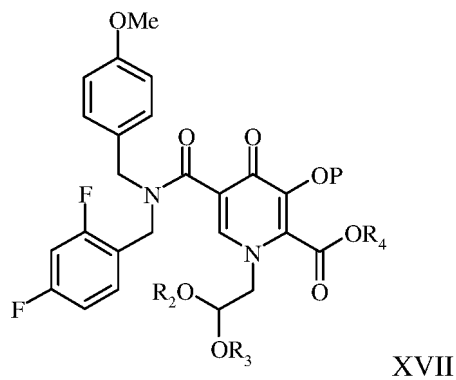
R4 es alquilo inferior,

con un compuesto de fórmula XVI

15



para formar un compuesto de fórmula XVII



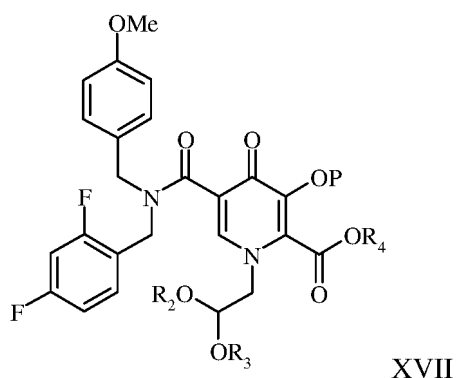
20

y convertir un compuesto de fórmula XVII en un compuesto de fórmula IV.

La presente invención se refiere además a convertir el compuesto de fórmula IV en un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o un compuesto de fórmula III.

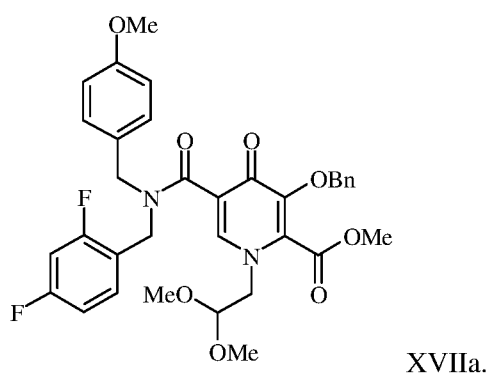
25

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula XVII

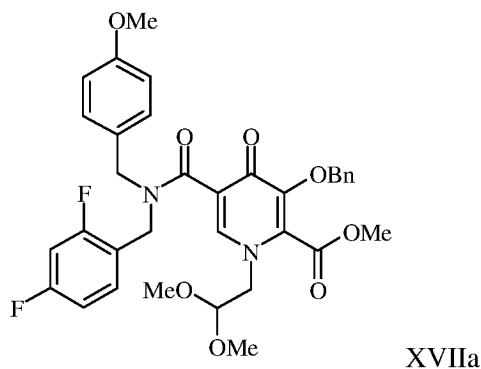


en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

5 La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula XVIIa



10 La presente invención proporciona además una forma cristalina de un compuesto de fórmula XVIIa



que tiene picos en un espectro de difracción de rayos X en polvo en un ángulo de difracción (2θ): $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

15 **Breve descripción de la figura:**

Figura 1 Espectro de difracción de rayos X en polvo del compuesto de fórmula XVIIa.

20 **Descripción detallada de la invención**

A partir de ahora en el presente documento, se describen los términos usados en la presente memoria descriptiva.

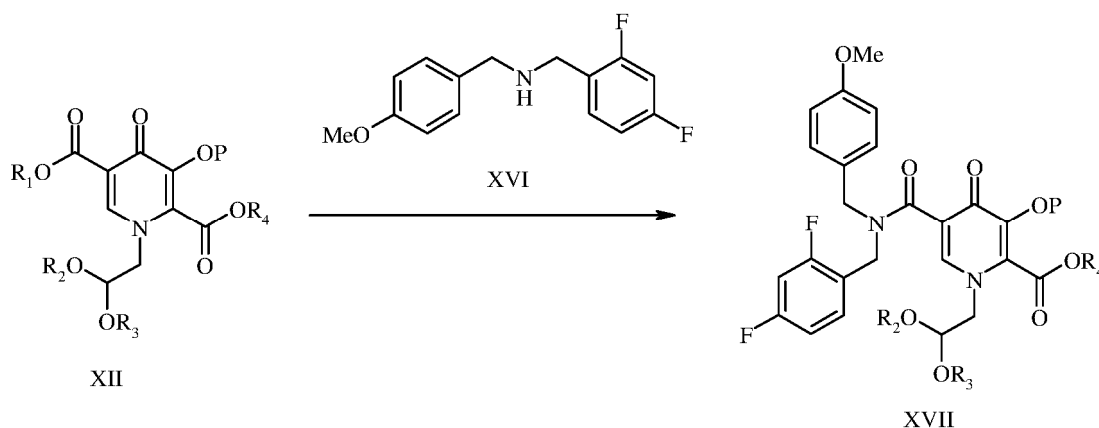
25 Se puede seleccionar el grupo protector de hidroxilo entre grupos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo los grupos protectores divulgados en Greene, Theodora W.; Wuts, Peter G. M. Protective Groups in Organic Synthesis. 3ª Ed. (1999).

Los ejemplos de un grupo protector de hidroxilo (P) incluyen alquilo inferior, aralquilo (por ejemplo, bencilo), acilo (por ejemplo, acetilo, pivaloilo, benzoilo), alcoxilalquilo (por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo), alquilsulfonilo inferior (por

ejemplo, metanosulfonilo), arilsulfonilo (por ejemplo, bencenosulfonilo, toluenosulfonilo), alcoxicarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo) y similares.

La expresión "alquilo inferior" abarca un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, lo más preferente 1 o 2 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo. Los ejemplos de realizaciones preferidas de "alquilo inferior" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo y n-pentilo. Los ejemplos de realizaciones más preferidas de los mismos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, y *terc*-butilo.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula XVII haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XII con un compuesto de fórmula XVI como se muestra a continuación



en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto de fórmula XII y XVI puede ser un reactivo comercialmente disponible o puede obtenerse mediante métodos conocidos en la bibliografía.

Cuando R1 es hidrógeno, la reacción puede llevarse a cabo en condiciones de acoplamiento utilizando un agente de acoplamiento.

El agente de acoplamiento puede seleccionarse entre cloruro de pivaloilo, isobutil cloroformiato de carbonildiimidazol, tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio, 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio, benzotriazol-1-il-oxi-tris-(pirrolidino)fosfonio, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, hexafluorofosfato de tris(pirrolidino)fosfonio, etil cianogloxilato-2-oxima, tetrafluoroborato de O-(6-cloro-1-hidroxibenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-y1)-1,1,3,3-tetrametiluronio y hexafluorofosfato de 1-ciano-2-etoxi-2-oxetilidenaminoxidimetilamino-morfolino-carbenio (COMU) las mezclas de los mismos.

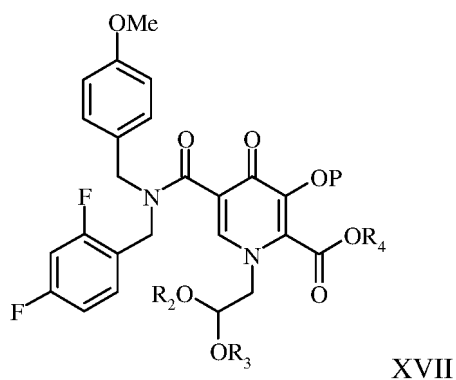
La reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica seleccionada entre trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina, N,N'-dimetilpiperazina, N-metilpiperidina, piridina o mezclas de los mismos.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico seleccionado entre diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dimetil formamida, tolueno, acetonitrilo, acetona y mezclas de los mismos. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de -30 a 80 °C.

El COOR1 del compuesto XII se convierte a -COOH haciéndolo reaccionar con hidróxido de litio en alcohol C1-C4 tal como metanol, etanol, isopropanol, butanol. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 80 °C.

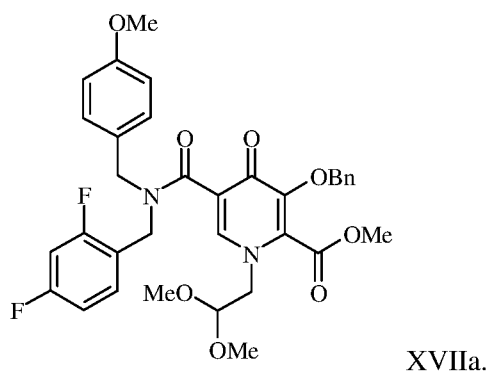
El compuesto XVII puede aislarse mediante un método de purificación general tal como extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización.

En otra realización, La presente invención proporciona un compuesto de fórmula XVII

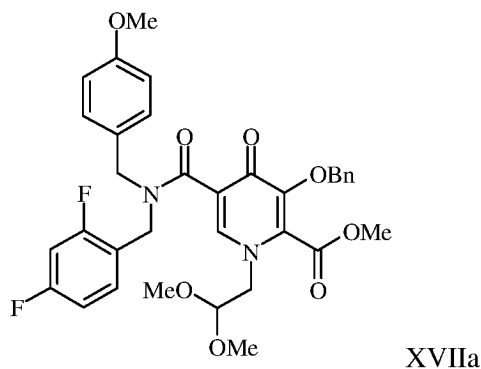


en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

5 En otra realización más, La presente invención proporciona un compuesto de fórmula XVIIa

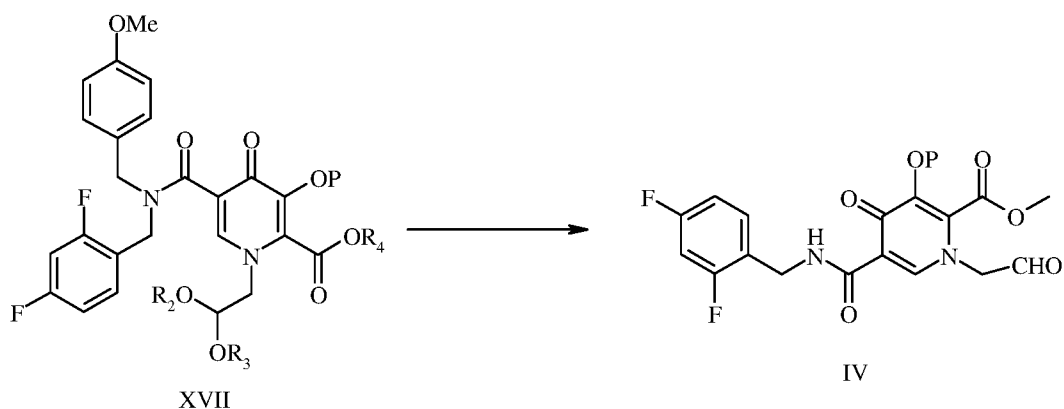


10 En otra realización, La presente invención proporciona una forma cristalina de un compuesto de fórmula XVIIa



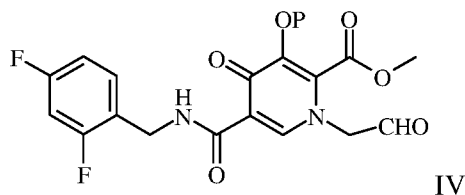
15 que tiene picos en un espectro de difracción de rayos X en polvo en un ángulo de difracción (2θ): $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$. En la Figura 1 se representa gráficamente el espectro de difracción de rayos X en polvo del compuesto de fórmula XVIIa.

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula IV haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XVII como se muestra a continuación

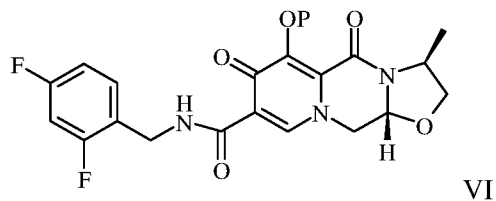
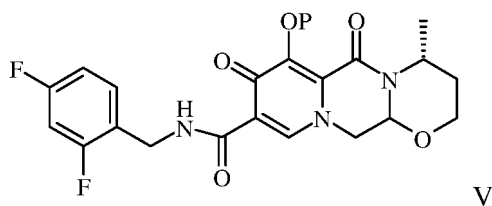


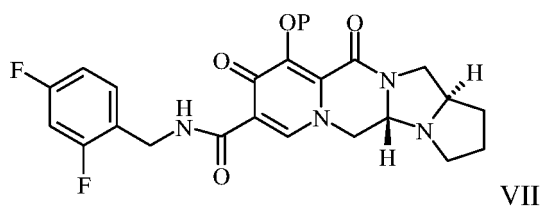
en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

- 5 La reacción se puede llevar a cabo con ácido acético y una cantidad catalítica de un ácido prótico fuerte en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo. El ácido prótico fuerte puede seleccionarse entre ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido fórmico. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 100 °C.
- 10 El compuesto de fórmula IV puede aislarse mediante un método de purificación general tal como extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización. Como alternativa, el compuesto de fórmula IV puede convertirse directamente en un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o un compuesto de fórmula III.
- 15 El proceso de la presente invención comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV



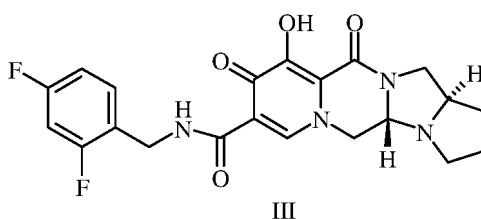
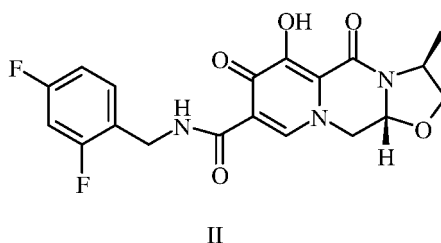
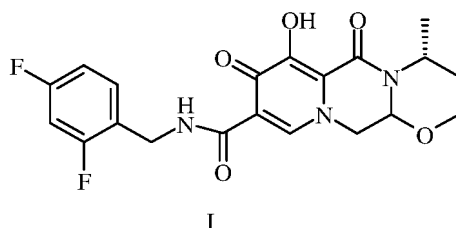
- 20 en la que P es el grupo protector de hidroxilo; con (R)-3-amino-butan-1-ol, o (S)-2-amino-propan-1-ol, o [(2R)-pirrolidinilmetil]amina para obtener un compuesto de fórmula V, o un compuesto de fórmula VI, o un compuesto de fórmula VII,





y desproteger el grupo protector de hidroxilo para obtener un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o un compuesto de fórmula III, respectivamente

5



10

La conversión del compuesto de fórmula IV al compuesto de fórmula I, o el compuesto de fórmula II, o el compuesto de fórmula III puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

15 El compuesto de fórmula I, o el compuesto de fórmula II, o el compuesto de fórmula III puede convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante los métodos conocidos en la técnica.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sales de metales alcalinos tales como sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como calcio o magnesio.

20

La presente invención se describe en los siguientes ejemplos, sin embargo, debe señalarse que el alcance de la invención no está limitado por los ejemplos.

Parte experimental

25

Ejemplo 1

preparación de 2,4-difluoro-N-[(4-metoxifenil)metil]-bencenometanamina (XVI)

30 se agitaron anisaldehído (47 g, 0,35 mol) y 2,4-difluorobencilamina (50 g, 0,35 mol) en tolueno (250 ml) a 120-130 °C durante 6 horas. Se recuperó el tolueno bajo presión reducida y se añadió metanol (250 ml) al residuo. Se añadió borohidruro de sodio (52 g, 1,4 mol) a 0-10 °C y la mezcla de reacción se agitó con nitrógeno durante 12 horas. Se destiló metanol a presión reducida y se añadió acetato de etilo (200 ml). Se extrajo la mezcla con agua (200 ml) y la capa acuosa se acidificó con HCl al 10 %. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. Rendimiento: 59 g.

35 Masa (m/z): 264,2 (M+1)+.

Ejemplo 2

Preparación del compuesto XIIa [XII: P = -CH₂Ph; R₁, R₂, R₃ y R₄ = CH₃]

- 5 Una mezcla de 4-benzoxiacetoacetato de etilo (10 g, 0,04 mol) y dimetil formamida dimetilacetil (20 g, 0,16 mol) en tolueno (100 ml) se agitó a 20-30 °C durante 1 hora. se añadió aminoacetaldehído dimetil acetil (17,8 g, 0,16 mol) y la mezcla se agitó a 20-30 °C durante 1 hora. Se extrajo la mezcla con agua (100 ml), y la capa orgánica se lavó con solución de salmuera. El disolvente se eliminó mediante destilación y se añadió metanol (50 ml) al residuo. Se añadió oxalato de dimetilo (10 g, 0,08 mol) y la mezcla se enfrió a 5-10 °C. Se añadió solución de metóxido de sodio (25 %, 13,7 g, 0,06 mol) a 5-10 °C y la mezcla se calentó a 40-45 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 5-10 °C. Se añadieron agua (50 ml) y solución de HCl al 10 % (50 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (100 ml) y se destiló el disolvente para obtener un residuo oleoso. Masa (m/z): 406,2 (M+1)⁺.

15 **Ejemplo 3**

Preparación del compuesto XIIId [XII: P = -CH₂Ph; R₁= H; R₂, R₃ y R₄ = CH₃]

- 20 Compuesto XIIa [XII: P = -CH₂Ph; R₁, R₂, R₃ y R₄ = CH₃] (25 g, 0,0617 mol) se disolvió en metanol (250 ml). Se añadió hidróxido de litio (2,2 g,) a 0-10 °C y la mezcla se agitó a 25-30 °C durante 6 horas. El disolvente se recuperó a presión reducida y se añadió acetato de etilo al residuo (150 ml). Se extrajo la mezcla con agua (150 ml) y la capa acuosa se acidificó con solución de HCl al 5 % (100 ml).

- 25 Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (150 ml), y la capa orgánica se lavó con solución de salmuera. El disolvente se recuperó a presión reducida para obtener el compuesto XIIId como un aceite. Rendimiento: 16 g. Masa (m/z): 392,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 4

- 30 Preparación del compuesto XVIIa

- 35 Compuesto XIIId [XII: P = -CH₂Ph; R₁= H; R₂, R₃ y R₄ = CH₃] (16 g, 0,04 mol) se disolvió en diclorometano (80 ml). Se añadieron trietilamina (4,5 g, 0,045 mol) y cloruro de pivaloilo (5,4 g, 0,045 mol) a 0-10 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadió el compuesto XVI (13 g, 0,05 mol) y la mezcla se agitó a 20-30 °C durante 3 horas. Se añadió agua (80 ml) a 0-10 °C, y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con solución de salmuera saturada y se recuperó el disolvente a presión reducida. El residuo se cristalizó con metil terc-butil éter (32 ml). Rendimiento: 14 g (sólido amarillo). Masa (m/z): 637,3 (M+1)⁺.

- 40 En la Figura 1 se representa gráficamente el espectro de difracción de rayos X en polvo del compuesto de fórmula XVIIa.

Ejemplo 5

- 45 Preparación del compuesto Va

- 50 El compuesto XVIIa (5 g, 0,0078 mol) se disolvió en acetonitrilo (50 ml). Se añadieron ácido acético (2,3 g, 0,04 mol) y ácido metanosulfónico (0,2 g, 0,002 mol) a 20-30 °C y la mezcla se calentó a 80-90 °C durante 24 horas. Se añadió (R)-3-aminobutan-1-ol (1,0 g, 0,01 mol) y la mezcla se agitó a 80-85 °C durante 24 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación y se añadió agua (50 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (50 ml), y la capa orgánica se lavó con solución de salmuera al 10 %. El disolvente se recuperó a presión reducida para obtener el compuesto Va como un aceite. Rendimiento: 3 g.

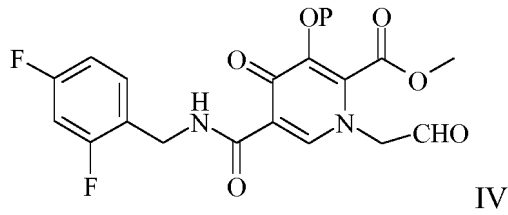
Ejemplo 6

- 55 Preparación de dolutegravir (I)

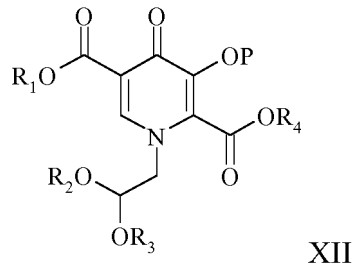
- 60 Una mezcla de compuesto Va (2 g, 0,003 mol) Pd-C al 10 % (0,2 g) en metanol (20 ml) se agitó a 20-30 °C durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación. Se añadió isopropanol (20 ml) al residuo y se filtraron los sólidos. Rendimiento: 0,2 g.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula IV



en la que P es el grupo protector de hidroxilo,
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XII



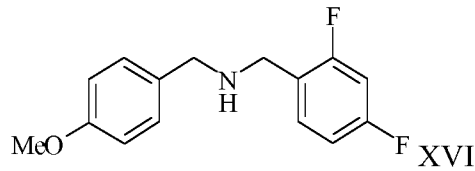
en la que P es el grupo protector de hidroxilo;

R₁ es H o alquilo inferior;

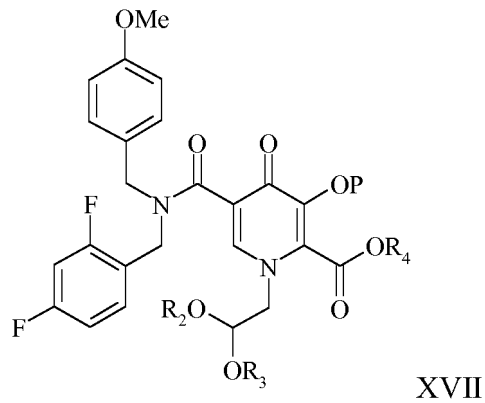
R₂ y R₃ son, independientemente, alquilo inferior o R₂ y R₃ pueden ser alquilo y se unen para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros;

R₄ es alquilo inferior,

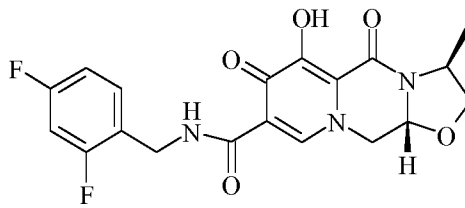
en donde alquilo inferior es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
con un compuesto de fórmula XVI



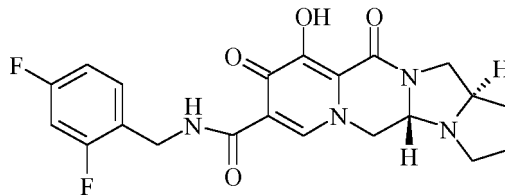
para formar un compuesto de fórmula XVII



y convertir un compuesto de fórmula XVII

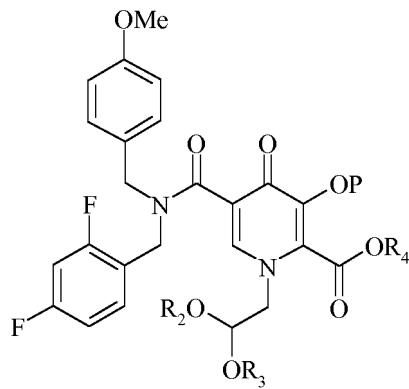


II



III

5 8. Un compuesto de fórmula XVII

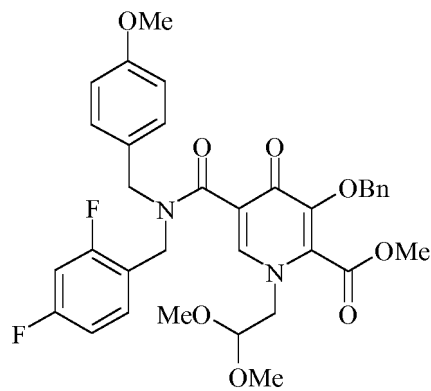


XVII

en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

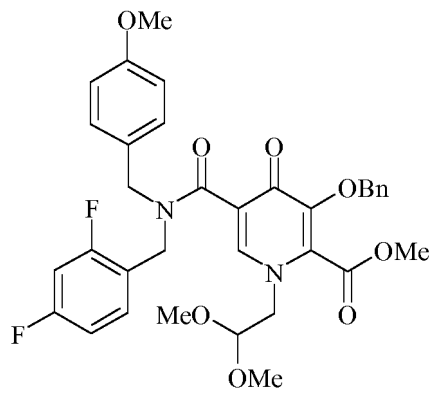
10

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, de fórmula XVIIa



XVIIa.

15 10. Una forma cristalina de un compuesto de fórmula XVIIa de acuerdo con la reivindicación 9,



XVIIa

que tiene picos en un espectro de difracción de rayos X en polvo en un ángulo de difracción (2θ): $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

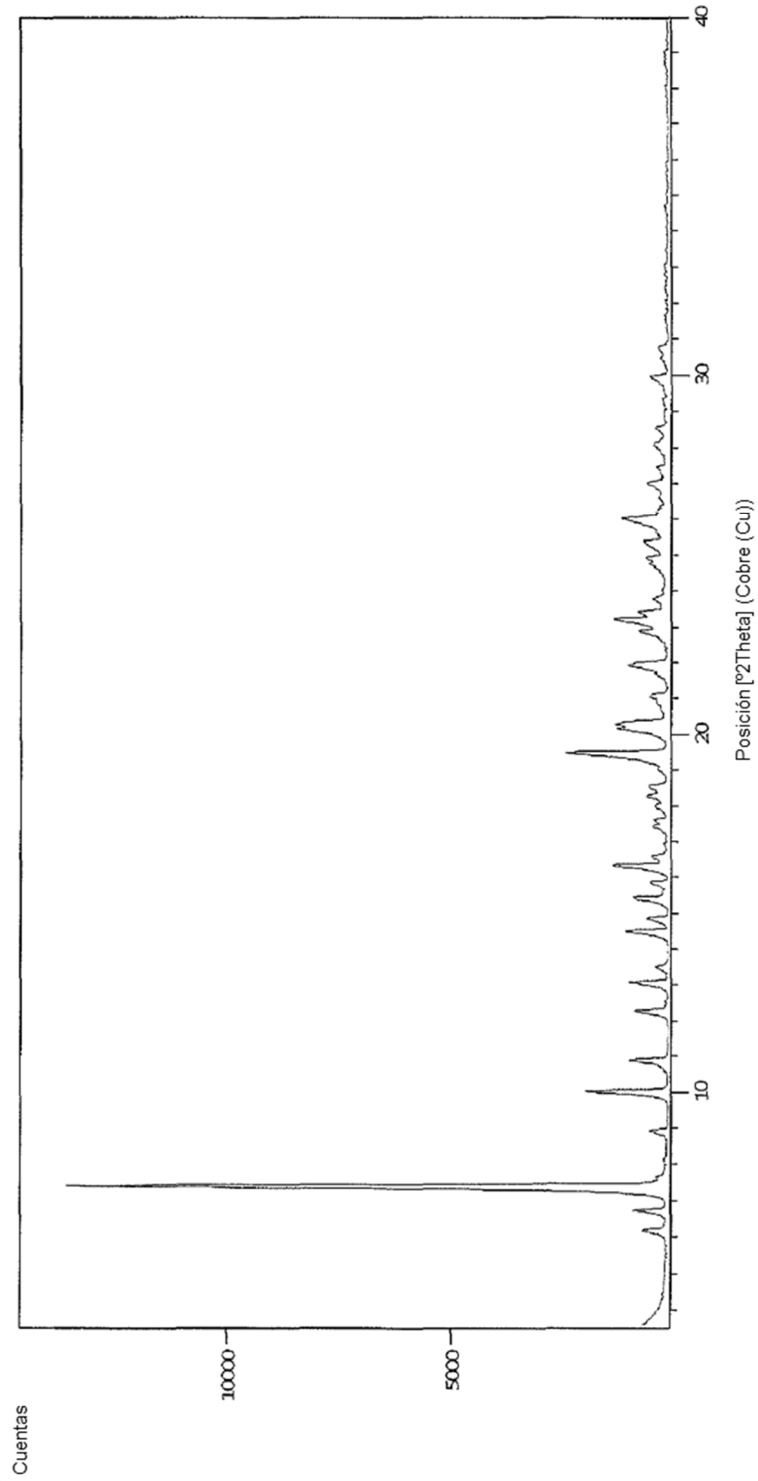


Figura 1