

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 050**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/5365** (2006.01)

**C07D 498/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.01.2015 PCT/IB2015/000048**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015 WO15110897**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2015 E 15740288 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 3096763**

54 Título: **Nuevo procedimiento para la preparación de dolutegravir y sus sales farmacéuticamente aceptables**

30 Prioridad:

**21.01.2014 IN 247CH2014**

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

**30.06.2020**

73 Titular/es:

**LAURUS LABS LIMITED (100.0%)  
2nd Floor, Serene Chambers, Road No. 7, Banjara Hills  
Hyderabad 500034, IN**

72 Inventor/es:

**CHAVA, SATYANARAYANA;  
GORANTLA, SEETA, RAMA ANJANEYULU;  
DAMMALAPATI, VENKATA, LAKSHMI,  
NARASIMHA;  
KOTALA, MANI, BUSHAN y  
ADURI, RAVINDRA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 770 050 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**

Nuevo procedimiento para la preparación de dolutegravir y sus sales farmacéuticamente aceptables

**Prioridad**

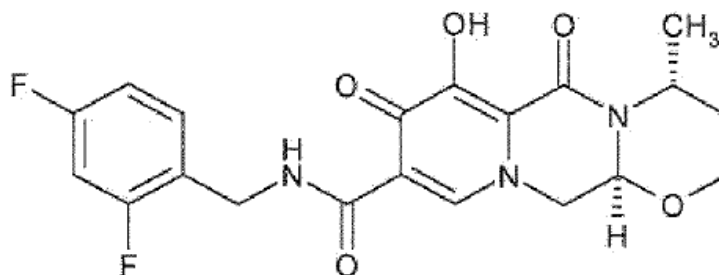
5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional India nº 247/CHE/2014, presentada el 21 de enero de 2014, titulada "Nuevo procedimiento para la preparación de dolutegravir y sus sales farmacéuticamente aceptables".

**Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de dolutegravir y sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención abarca también los nuevos intermedios usados en la misma.

**Antecedentes de la invención**

10 El dolutegravir es químicamente conocido como (4R,12aS)-9-[[[(2,4-difluorofenil)metil]carbamoil]-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olato, que tiene la siguiente fórmula I:

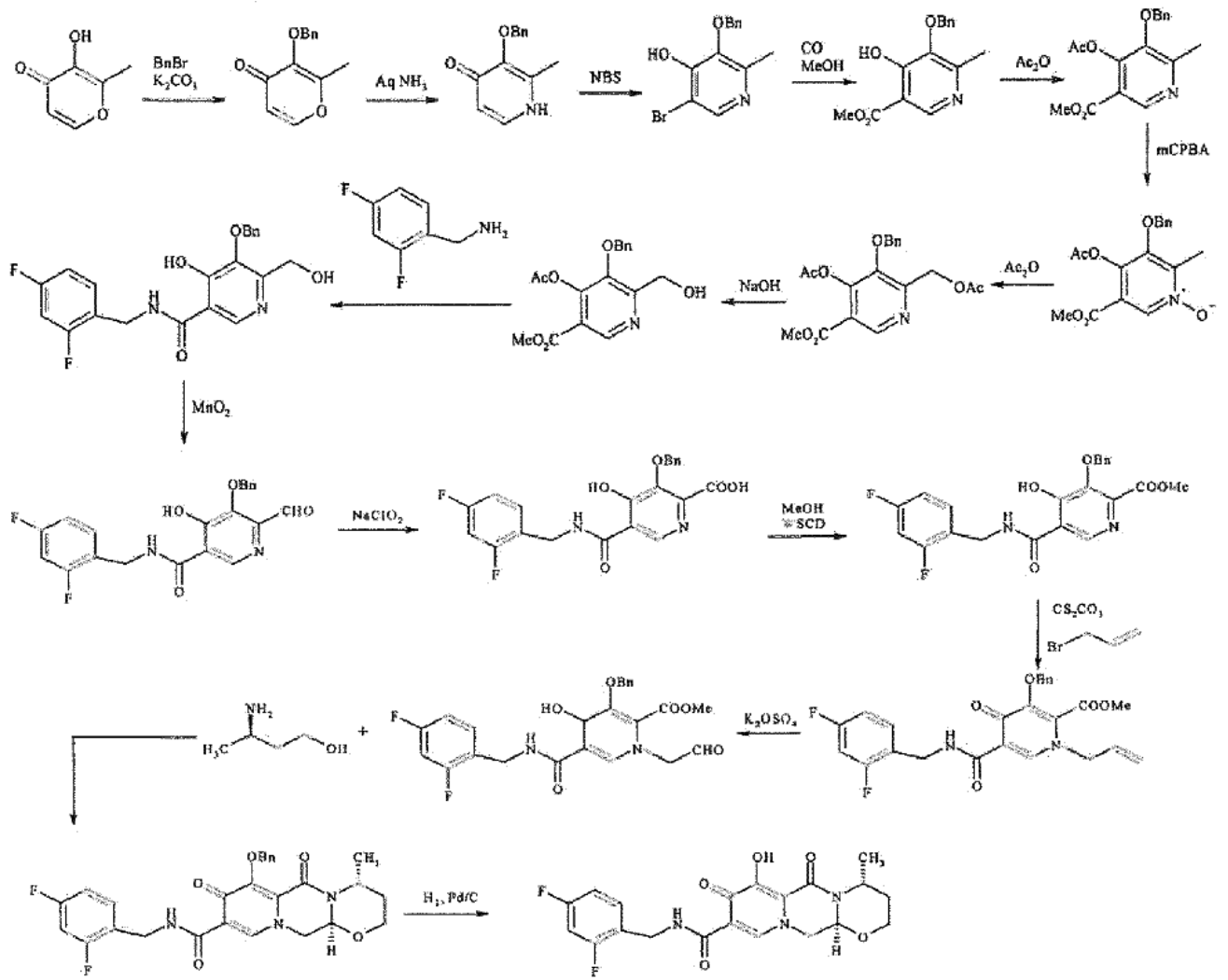


Fórmula I

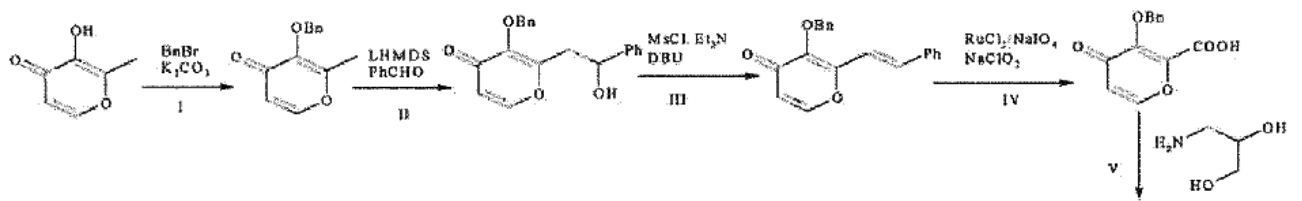
15 El dolutegravir (DTG, GSK1349572) es un inhibidor de integrasa que está siendo desarrollado para el tratamiento de infección por virus inmunodeficiencia humano (HIV-1). La sal de sodio de dolutegravir fue recientemente aprobada por la entidad FDA y comercializada bajo la marca registrada TIVICAY por la entidad ViiV Healthcare y fabricada por la entidad GlaxoSmithKline. TIVICAY es administrada por vía oral en forma de un comprimido de 50 mg de contenido.

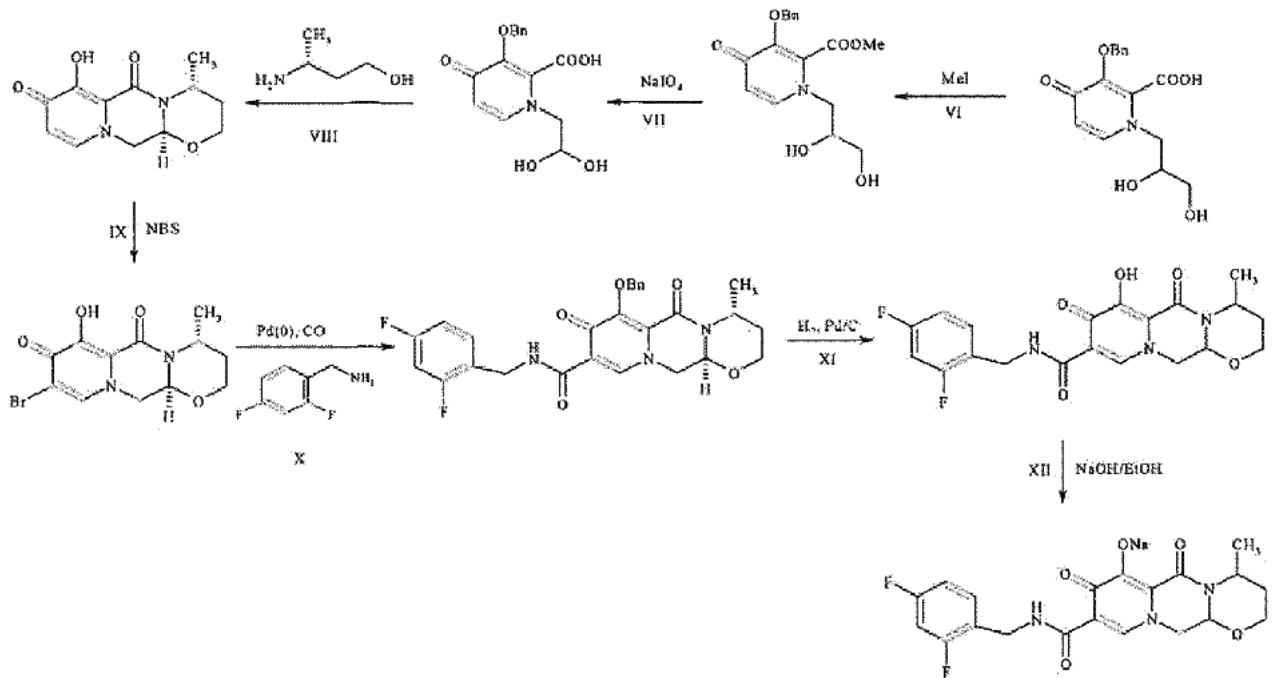
20 El Tivicay es un inhibidor de transferencia de cadenas de integrasa (INSTI) del tipo 1 del virus de inmunodeficiencia humano (HIV-1) indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de una infección por HIV-1.

El dolutegravir y un procedimiento para su preparación se describieron en primer lugar en la patente de EE.UU. nº 8.129.385 y el procedimiento descrito de dolutegravir implica 16 etapas que se representan esquemáticamente como sigue:

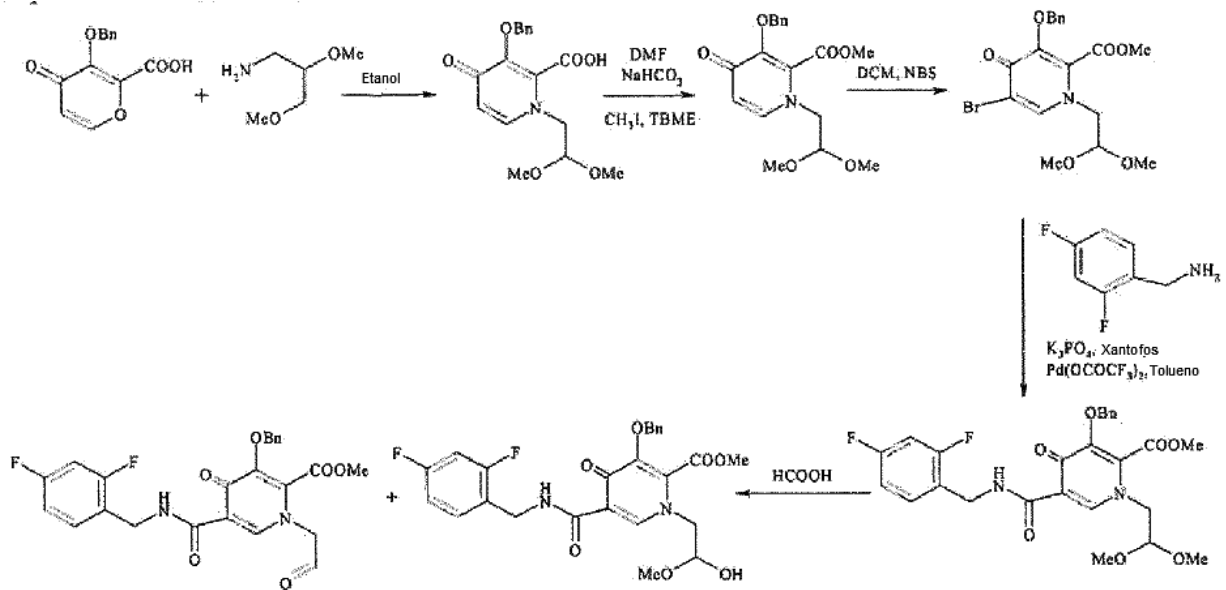


La patente de EE.UU. n° 8.217.034 ("La patente '034") describe la preparación de dolutegravir. El procedimiento descrito en la patente '034 se representa esquemáticamente como sigue:

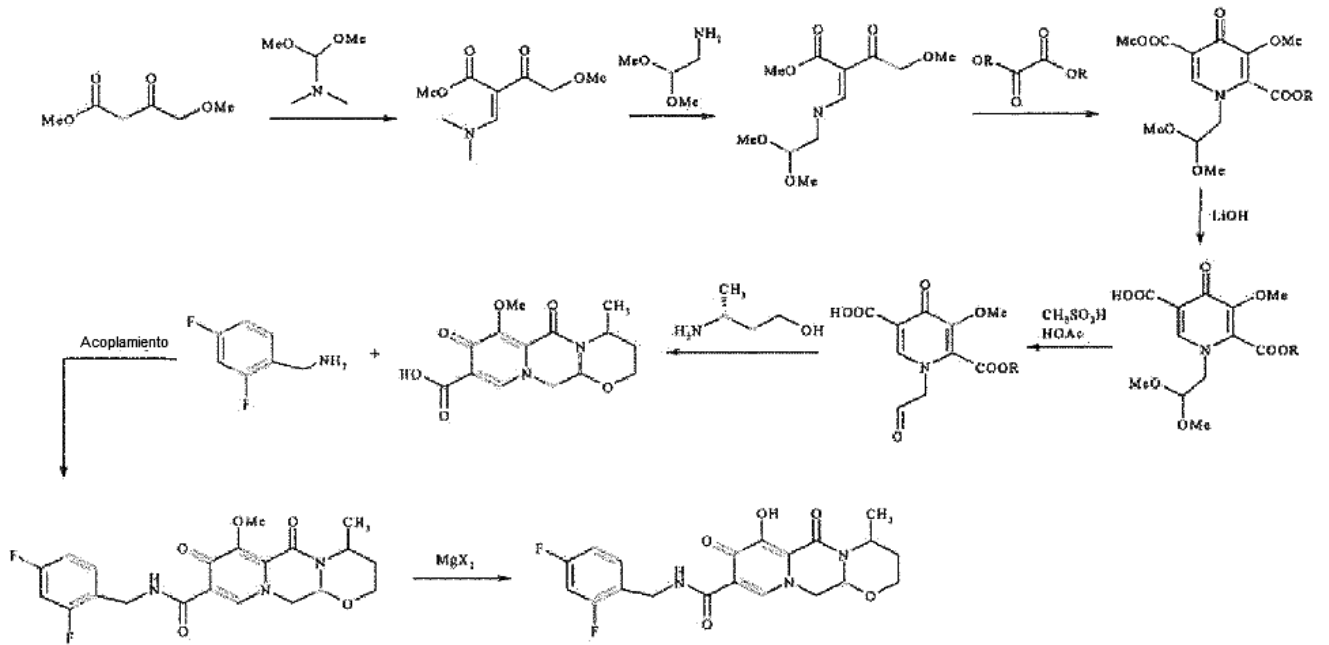




La patente de EE.UU. nº 8.552.287 ("la 'patente 187") describe la preparación de un intermedio de dolutegravir. El procedimiento descrito en la patente '187 se representa esquemáticamente como sigue:

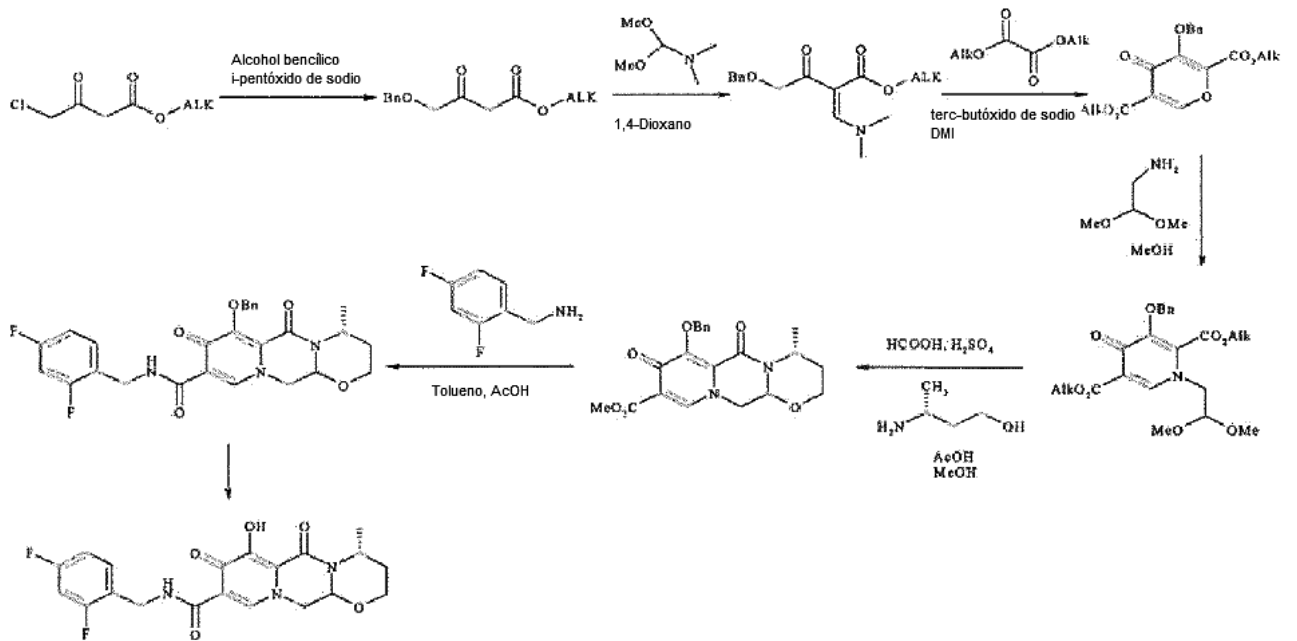


5 La publicación PCT nº WO2001/119566 ("La publicación '566") describe la preparación de dolutegravir. El procedimiento descrito en la publicación '566 se representa esquemáticamente como sigue:

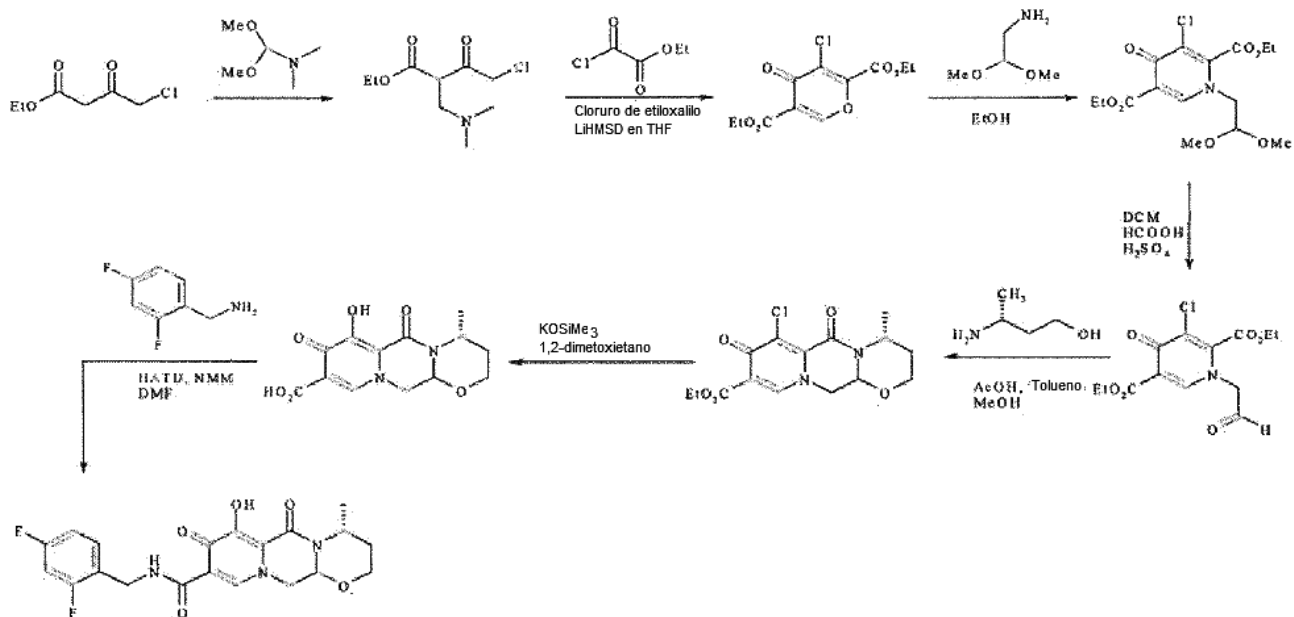


La publicación PCT nº WO2012/018065 ("la publicación '065") describe los diferentes métodos de preparación para obtener dolutegravir. Los métodos de preparación descritos en la publicación '065 están representados esquemáticamente como sigue:

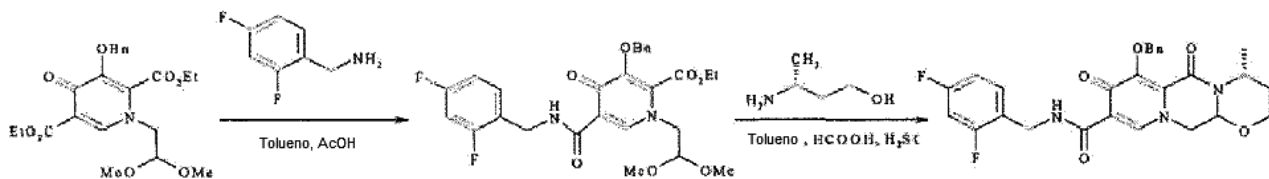
5 Método de preparación 1:



Método de preparación 2:



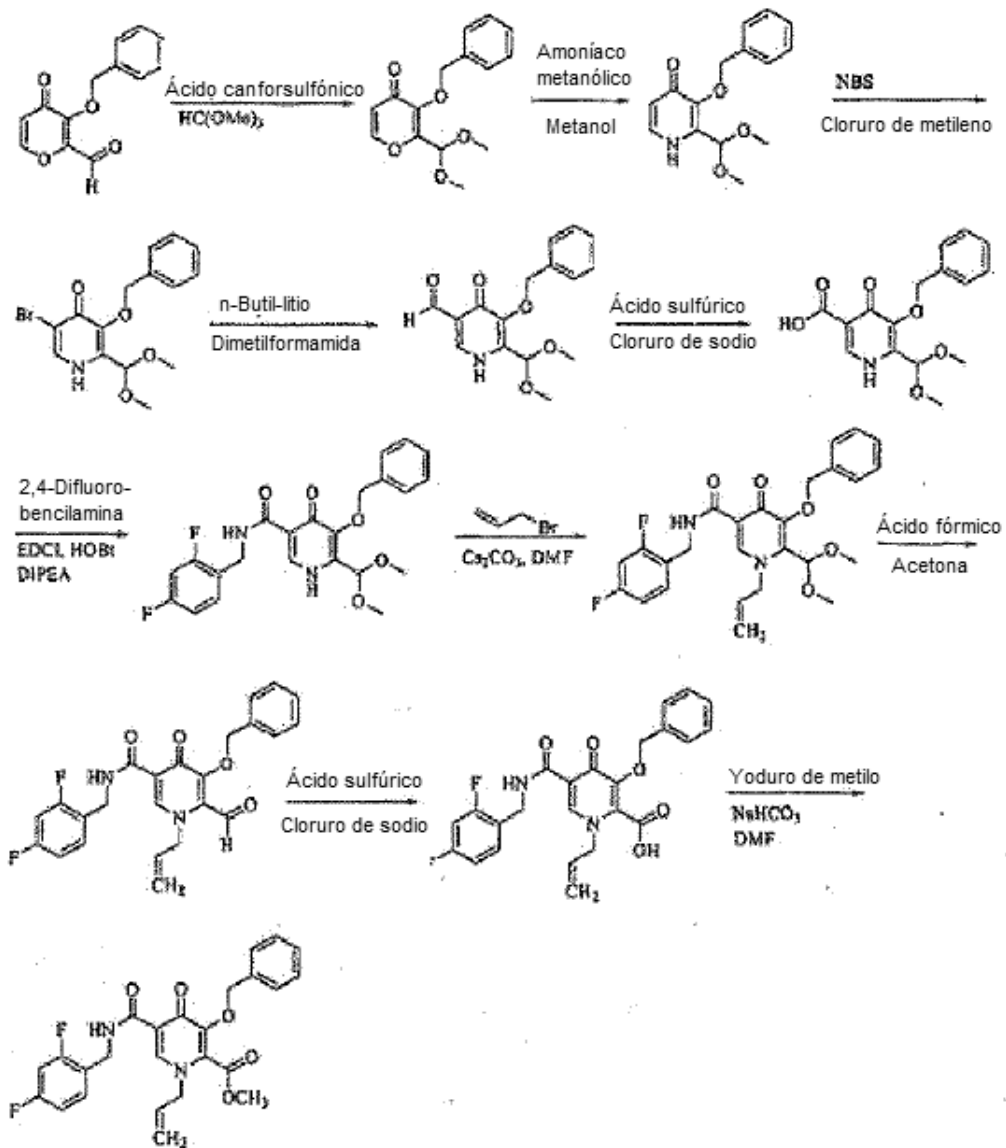
Método de preparación 3:



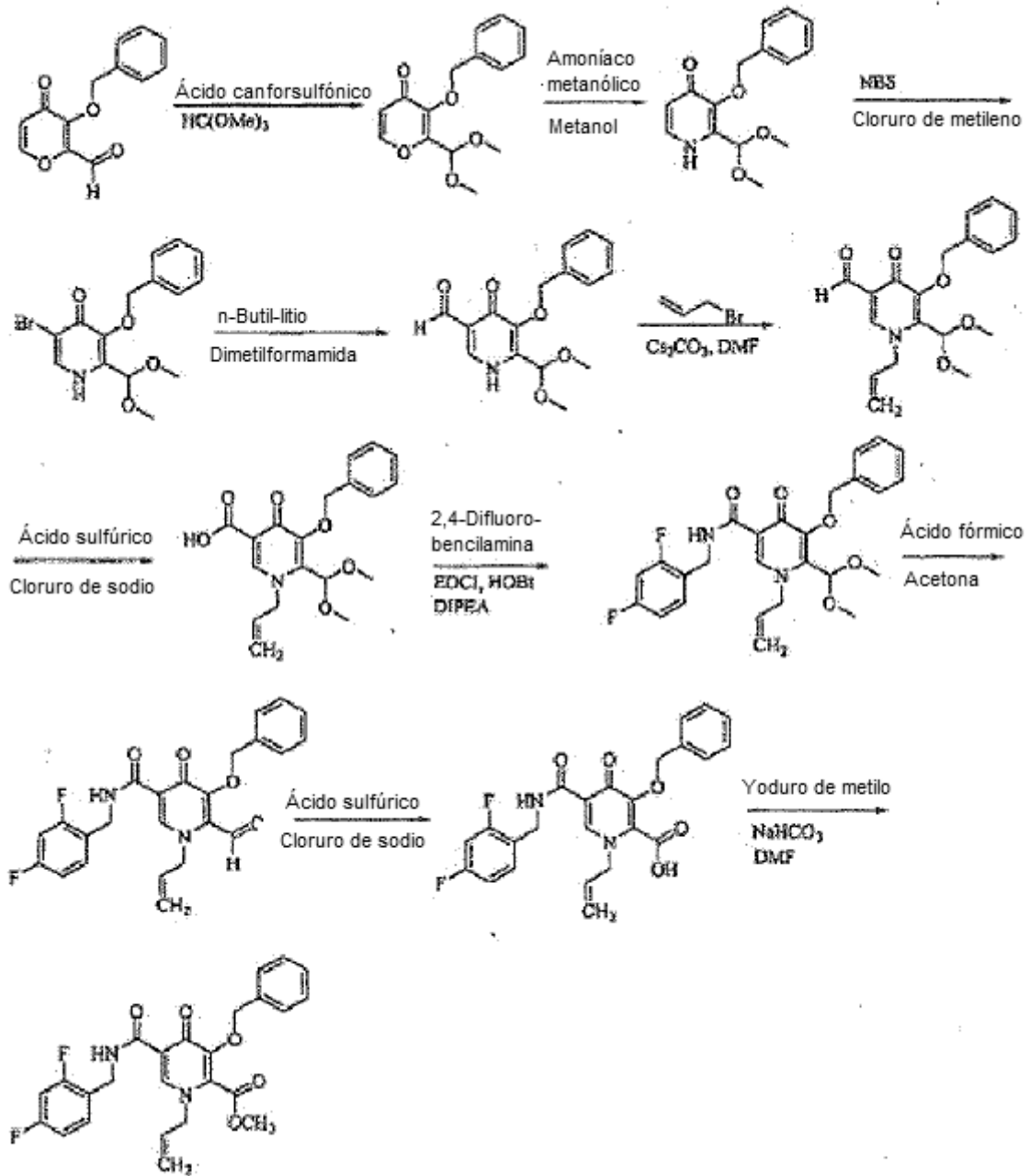
- 5 La publicación de patente india 1361/CH/2013 describe un procedimiento para la preparación de dolutegravir, que implica la reacción de ácido 5-metoxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-1(2-oxoetil)-1,4-dihidropiridino-3-carboxílico con sal de tartrato de R)-3-amino-1-butanol en presencia de acetato de sodio en acetonitrilo para proporcionar ácido (4R, 12aS)-7-metoxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazino-9-carboxílico, que por condensación con 2,4-difluorobencilamina en presencia de cloruro de pivaloilo y trietilamina en cloruro de metileno proporciona (4R,12aS)-N-(2,4-difluorobencil)-7-metoxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino [2,1-b][1,3]oxazino-9-carboxamida que por reacción por bromuro de litio en alcohol isopropílico proporciona dolutegravir.

- 15 La publicación PCT nº WO2015001572 ("la publicación '572") describe los dos métodos diferentes para la preparación del intermedio de dolutegravir, es decir, 3-(benciloxi)-5-(2,4-difluorobencilcarbamoil)-4-oxo-1-(2-oxoetil)-1,4-dihidropiridino-2-carboxilato de metilo. Los métodos de preparación descritos en la publicación '572 se representan esquemáticamente como sigue:

Método 1:



Método 2:



5 El dolutegravir es uno de los fármacos importantes que ha sido recientemente aprobado y está disponible en el mercado para el tratamiento de la infección por virus de inmunodeficiencia humano (HIV-1). Por tanto, es ventajoso tener un procedimiento alternativo para su preparación.

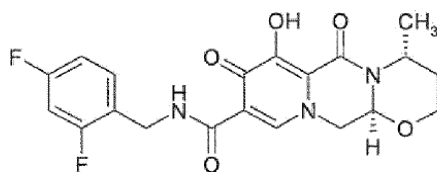
El principal objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento alternativo para la preparación de dolutegravir y sus sales farmacéuticamente aceptables.

**Breve compendio de la invención**

10 Consecuentemente, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de dolutegravir y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de dolutegravir de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables,

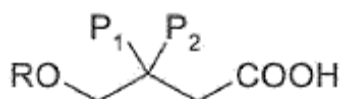




Fórmula I

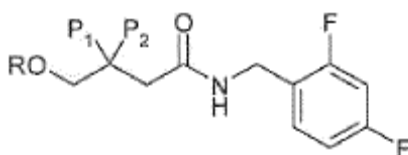
Que comprende:

a) Hacer reaccionar el compuesto de fórmula II o un derivado reactivo del mismo



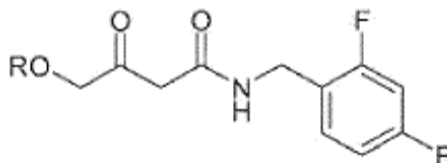
Fórmula II

en la que "R" representa un grupo alquilo, arilo, aralquilo y P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetal o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo cíclico; con 2,4-difluorobencilamina para proporcionar un compuesto de fórmula III, en la que R, P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> son como se definieron anteriormente



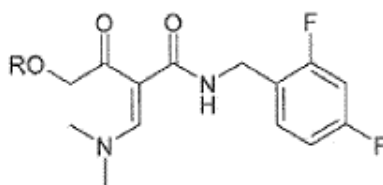
Fórmula III

b) desproteger el compuesto de fórmula III para proporcionar un compuesto de IV; en la que R se define como anteriormente



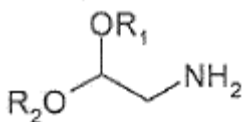
Fórmula IV

c) convertir el compuesto de fórmula IV en un compuesto de fórmula V en la que R es como se definió anteriormente



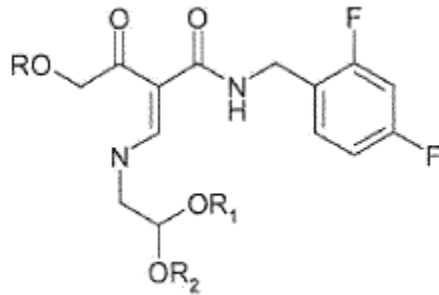
Fórmula V

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente un alquilo;



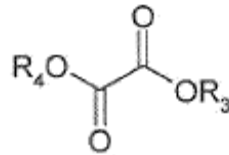
Fórmula VI

para proporcionar un compuesto de fórmula VII en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente



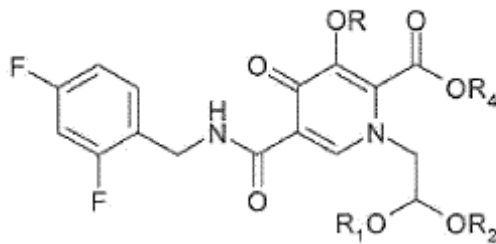
Fórmula VII

- 5 e) condensar el compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son alquilo, arilo o aralquilo;



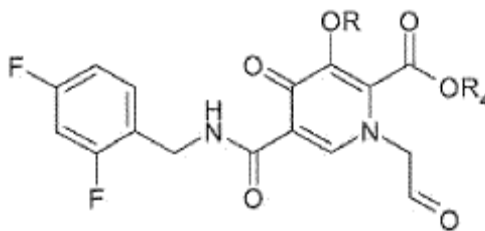
Fórmula VIII

para proporcionar un compuesto de fórmula IX, en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se definen como anteriormente



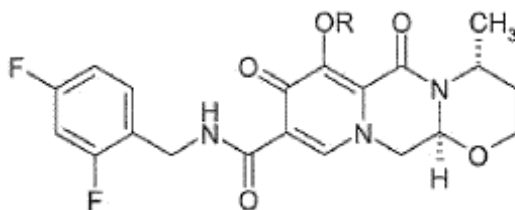
Fórmula IX

- 10 f) convertir el compuesto de formula IX en un compuesto de fórmula X, en la que R y R<sub>4</sub> se definen como anteriormente



Fórmula X

- 15 g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula X con (R)-amino-1-butanol para proporcionar un compuesto de fórmula XI, en la que R se define como anteriormente; y

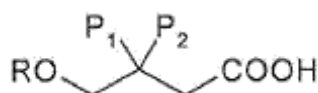


Fórmula XI

h) convertir el compuesto de fórmula XI en dolutegravir de fórmula I.

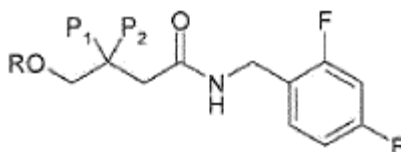
5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de dolutegravir de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II o un derivado reactivo del mismo



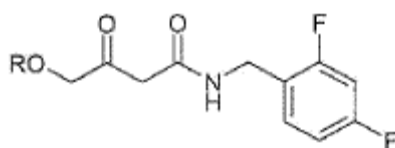
Fórmula II

10 en la que "R" representa un grupo alquilo, arilo, o aralquilo y P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetal o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo cíclico; con 2,4-difluoro-bencilamina para proporcionar un compuesto de fórmula III, en la que R, P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> se definen como anteriormente;



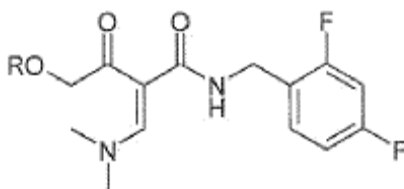
Fórmula III

15 b) desproteger el compuesto de fórmula III para proporcionar un compuesto de fórmula IV; en la que R se define como anteriormente;



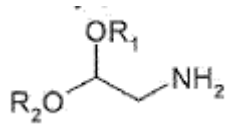
Fórmula IV

c) convertir el compuesto de fórmula IV en un compuesto de fórmula V, en la que R se define como anteriormente;



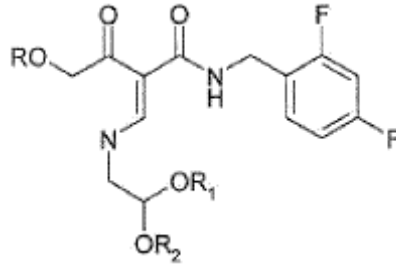
Fórmula V

20 d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI, en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente un alquilo



Fórmula VI

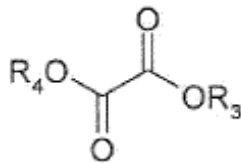
para proporcionar un compuesto de fórmula VII, en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente;



Fórmula VII

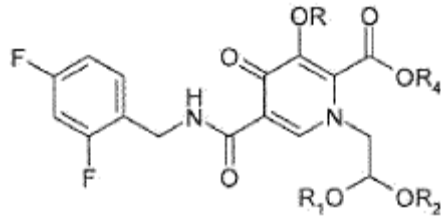
5

e) condensar el compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son alquilo, arilo o aralquilo;



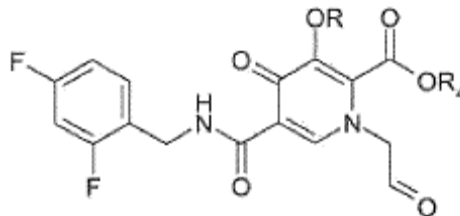
Fórmula VIII

10 para proporcionar un compuesto de fórmula IX, en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se definen como anteriormente;



Fórmula IX

f) convertir el compuesto de fórmula IX en un compuesto de fórmula X, en la que R y R<sub>4</sub> se definen como anteriormente



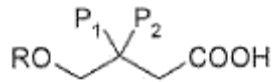
15

Fórmula X; y

g) convertir el compuesto de fórmula X en dolutegravir de Fórmula I.

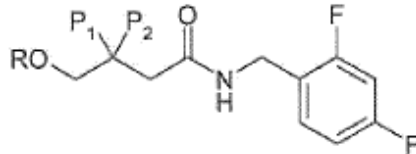
En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de dolutegravir de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

20 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II o un derivado reactivo del mismo



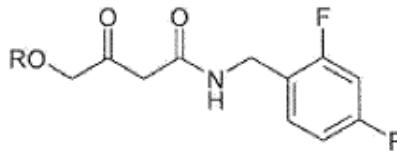
Fórmula II

5 en la que "R" representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo y P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetal o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo cíclico; con 2,4-difluorobencilamina, para proporcionar un compuesto de fórmula III, en la que R, P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> se definen como anteriormente



Fórmula III

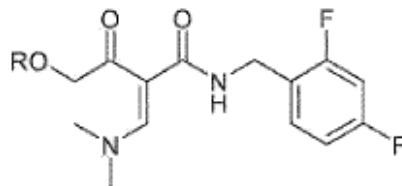
b) desproteger el compuesto de fórmula III para proporcionar un compuesto de fórmula IV; en la que R se define como anteriormente



10

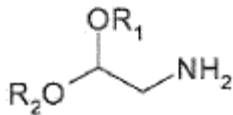
Fórmula IV

c) convertir el compuesto de fórmula IV en una fórmula de V en la que R es como se define anteriormente



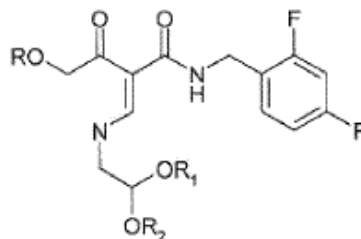
Fórmula V

15 d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI, en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente un alquilo



Fórmula VI

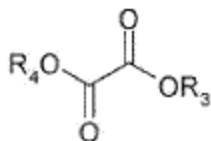
para proporcionar un compuesto de fórmula VII; en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente



20

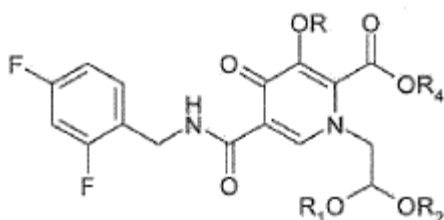
Fórmula VII

e) condensar el compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son alquilo, arilo, o aralquilo



Fórmula VIII

5 para proporcionar un compuesto de fórmula IX, en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son como se definen anteriormente;

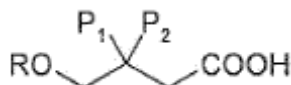


Fórmula IX; y

f) convertir el compuesto de fórmula X en dolutegravir de fórmula I.

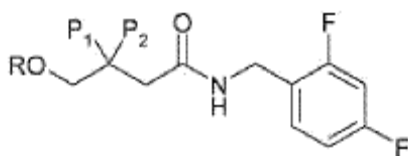
10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de dolutegravir de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II o un derivado reactivo del mismo



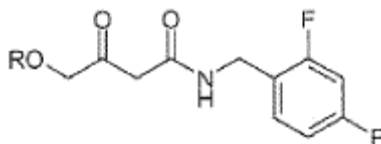
Fórmula II

15 en la que "R" representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo y P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetral o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo ciclico con 2,4-difluoro-bencilamina para proporcionar un compuesto de fórmula III en la que R, P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> son como se definen anteriormente



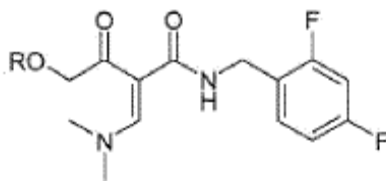
Fórmula III

20 b) desproteger el compuesto de fórmula III para proporcionar un compuesto de fórmula IV; en la que R se define como anteriormente



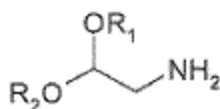
Fórmula IV

c) convertir el compuesto de fórmula IV en un compuesto de fórmula V; en la que R se define como anteriormente



Fórmula V

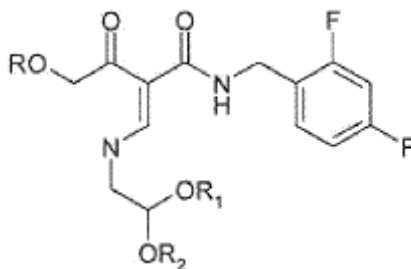
d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI, en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente un alquilo



5

Fórmula VI

para proporcionar un compuesto de fórmula VII; en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente;

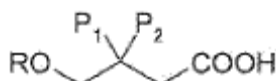


Fórmula VII; y

10 e) convertir el compuesto de fórmula VII en dolutegravir de fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de dolutegravir de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

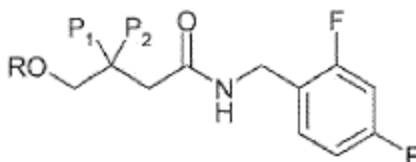
a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II o un derivado reactivo del mismo



15

Fórmula II

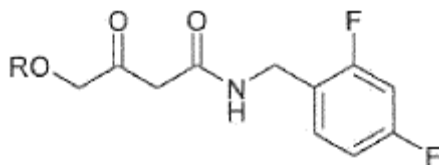
en la que "R" representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo y P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetal o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo cíclico; con 2,4-difluorobencilamina, para proporcionar un compuesto de fórmula III en la que R, P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> se definen como anteriormente;



20

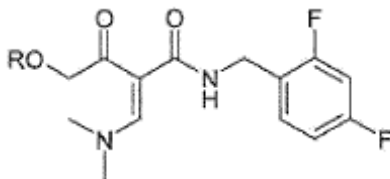
Fórmula III

b) desproteger el compuesto de fórmula III para proporcionar un compuesto de fórmula IV; en la que R se define como anteriormente;



Fórmula IV

c) convertir el compuesto de fórmula IV en un compuesto de fórmula V; en la que R se define como anteriormente;



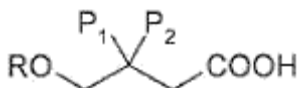
Fórmula V; y

5

d) convertir el compuesto de fórmula V en dolutegravir de fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de dolutegravir de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

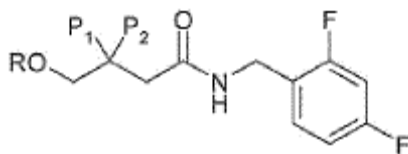
a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II o un derivado reactivo del mismo



Fórmula II

10

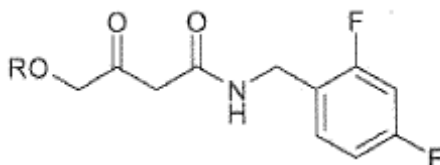
en la que "R" representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo y P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetal o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo cíclico; con 2,4-difluorobencilamina, para proporcionar un compuesto de fórmula III en la que R, P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> se definen como anteriormente



Fórmula III

15

b) desproteger el compuesto de fórmula III para proporcionar un compuesto de fórmula IV; en la que R se define como anteriormente;



Fórmula IV; y

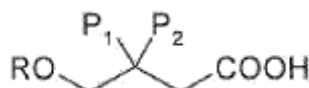
20

c) convertir el compuesto de fórmula IV en dolutegravir de fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de dolutegravir de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

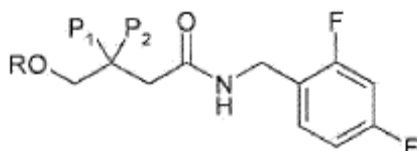
a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II o un derivado reactivo del mismo





Fórmula II

5 en la que "R" representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo y P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetal o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo cíclico; con 2,4-difluorobencilamina, para proporcionar un compuesto de fórmula III en la que R, P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> se definen como anteriormente;

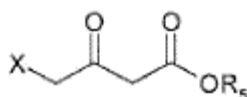


Fórmula III; y

b) convertir el compuesto de fórmula III en dolutegravir de fórmula I.

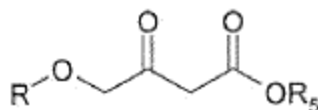
10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de dolutegravir de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

i) hacer reaccionar el 4-haloacetoacetato de alquilo de fórmula XII en la que X es halógeno y R<sub>5</sub> es alquilo,



Fórmula XII

con un alcohol de fórmula ROH para proporcionar el compuesto de fórmula XIII

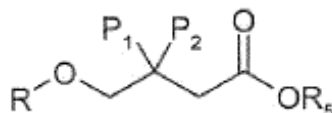


15

Fórmula XIII

en la que R es alquilo, arilo o aralquilo; R<sub>5</sub> se define como anteriormente;

ii) tratar el compuesto de fórmula XIII con un agente protector de cetal para obtener el compuesto de fórmula XIV

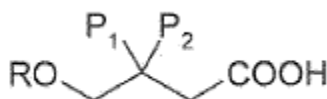


20

Fórmula XIV

en la que P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetal o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo cíclico y R y R<sub>5</sub> son como se definen anteriormente,

iii) hidrolizar el compuesto de fórmula XIV para obtener un compuesto de fórmula II



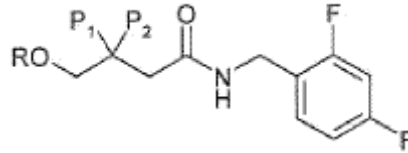
25

Fórmula II

en la que P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> y R son como se definen anteriormente; y

iv) convertir el compuesto de fórmula II en dolutegravir de fórmula I.

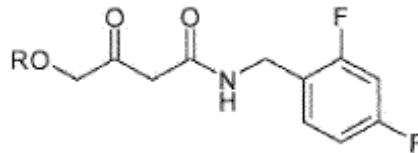
En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula III



Fórmula III

5 en la que "R" representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo; y P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetal o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo cíclico;

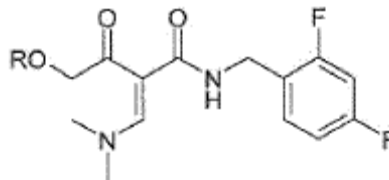
en otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula IV



Fórmula IV

10 en la que "R" representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo.

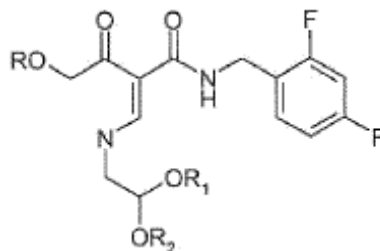
En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula V



Fórmula V

en la que "R" representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo.

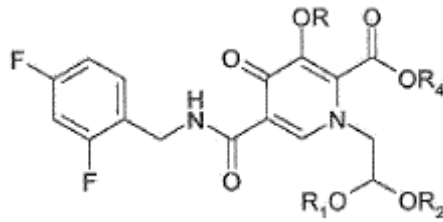
15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula VII



Fórmula VII

en la que R representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente un grupo alquilo.

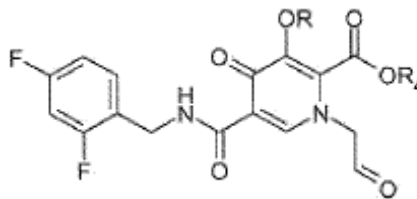
En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo compuesto comprendido por la fórmula IX



Fórmula IX

en la que R y R<sub>4</sub> representan independientemente un grupo alquilo, arilo o aralquilo y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente un grupo alquilo.

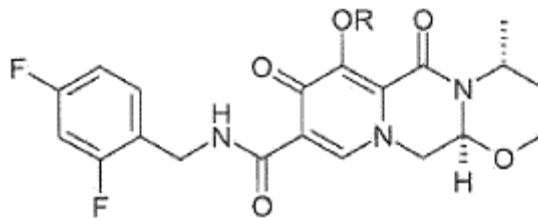
5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula X



Fórmula X

en la que R representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo y R<sub>4</sub> representa etilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula XIB



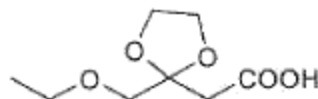
10

Fórmula XIB

en la que R representa etilo.

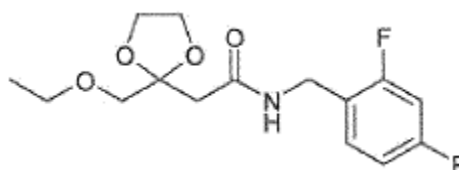
En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de dolutegravir de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

15 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IIB



Fórmula IIB

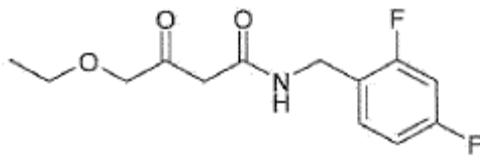
con 2,4-difluoro-bencilamina para proporcionar el compuesto de fórmula IIIB,



20

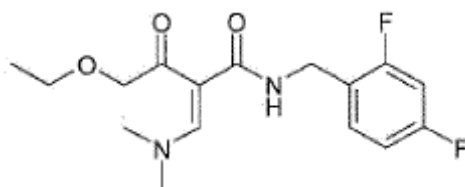
Fórmula IIIB

b) desproteger el grupo protector de cetal de fórmula IIIB para proporcionar el compuesto de fórmula IVB;



Fórmula IVB

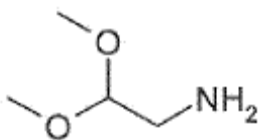
c) convertir el compuesto de fórmula IVB en el compuesto de fórmula VB;



5

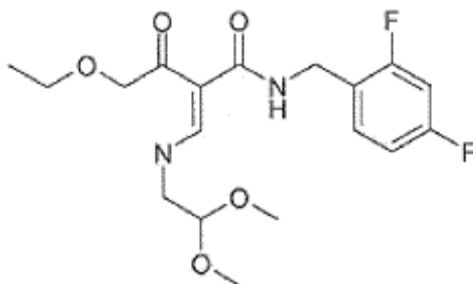
Fórmula VB

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VB con el compuesto de fórmula VIB



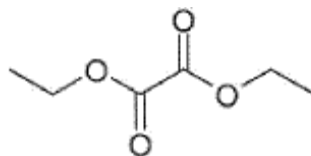
Fórmula VIB

10 para proporcionar el compuesto de fórmula VIIB;



Fórmula VIIB

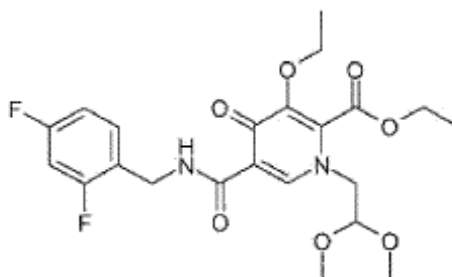
e) condensar el compuesto de fórmula VIIB con el compuesto de fórmula VIIIB



15

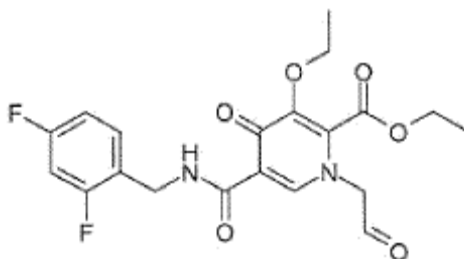
Fórmula VIIIB

para proporcionar el compuesto de fórmula IXB,



Fórmula IXB

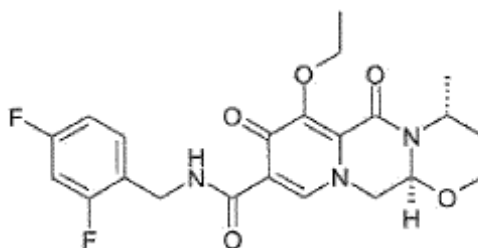
f) convertir el compuesto de fórmula IXB en el compuesto de fórmula XV,



Fórmula XB

5

g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XB con (R)-2-amino-1-butanol para proporcionar el compuesto de fórmula XIB,



Fórmula XIB, y

10 h) hidrolizar el compuesto de fórmula XIB para proporcionar dolutegravir de fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende dolutegravir y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo preparada mediante el procedimiento de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

#### Breve descripción de los dibujos

15 La Fig. 1 es una secuencia de reacciones general de la presente invención.

La Fig. 2 es un ejemplo de síntesis de la sal de sodio de dolutegravir.

La Fig. 3 es un ejemplo de síntesis de intermedios que portan un éster metílico y 1,3-dioxalano.

La Fig. 4 es un ejemplo de síntesis de intermedios que portan un éster metílico y 1,3-dioxano.

La Fig. 5 es un ejemplo de síntesis de intermedios que portan un éster isoamílico y 1,3-dioxalano

20 La Fig. 6 es el espectro PXRD de la sal de sodio de dolutegravir preparado según el ejemplo 50.

La Fig. 7 es el espectro PXRD de la sal de potasio de dolutegravir preparada según el ejemplo 52.

La Fig. 8 es el espectro PXRD de la sal de calcio de dolutegravir preparada según el ejemplo 53.

**Descripción detallada de la invención.**

Salvo que se especifique otra cosa, el término "alquilo" usado en la presente memoria descriptiva representa alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> y se selecciona, pero sin limitación, entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, isoamilo y similares.

- 5 Salvo que se especifique otra cosa, el término "arilo" usado en la presente memoria descriptiva representa arilo de C<sub>6-14</sub> y se selecciona, pero sin limitación, entre fenilo, naftilo y similares.

Salvo que se especifique otra cosa, el término "aralquilo" usado en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo y se puede seleccionar, pero sin limitación, entre bencilo, feniletilo y similares.

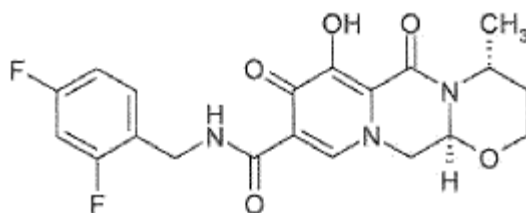
- 10 Salvo que se especifique otra cosa, la expresión "grupo protector de cetral" usada en la presente memoria descriptiva representa dimetil-cetal, dietil-cetal, diisopropil-cetal, diisobutil-cetal, dibencil-cetal y similares.

- 15 Salvo que se especifique otra cosa, la expresión "anillo cíclico" usada en la presente memoria descriptiva representa la formación de cetales cíclicos con alquilenglicoles de fórmula HO(X)OH en la que X es alquilo, generalmente de 2 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos incluyen, pero sin limitación, etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, neopentilglicol, 1,3-propanodiol, 1,5-pentanodiol, hexametilenglicol y similares.

- 20 Como se usan en la presente memoria descriptiva, el término "nitrilos" se refiere a acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo y similares; el término "éteres" se refiere a di-terc-butiléter, dietiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter, 1,4-dioxano, metil-terc-butil-éter, etil-isopropil-éter, etil-terc-butil-éter, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, anisol, dimetoxietano y similares; el término alcoholes se refiere a metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol y similares; la expresión "disolventes de cloro" se refiere a cloruro de metileno, dicloruro de etileno, tetracloruro de carbono, cloroformo y similares; el término hidrocarburos se refiere a benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, heptano, hexano, ciclohexano, metil-ciclohexano, ciclopentano y similares; el término "cetonas" se refiere a acetona, etil-metil-cetona, dietil-cetonal, metil-terc-butil-cetona, isopropil-cetona, isobutil-metil-cetona y similares; el término "ésteres" se refiere a acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo, acetato de isopropilo y similares; el término "amidas" se refiere a dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metilformamida, dimetilimidazolidinona, n-metil-pirrolidinona y similares; la expresión "disolventes de sulfóxido" se refiere a dimetilsulfóxido y similares.

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de dolutegravir y sus sales farmacéuticamente aceptables a través de nuevos intermedios.

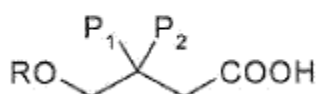
- 30 En una realización, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de dolutegravir de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se muestra en la Fig. 1,



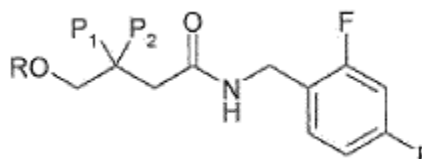
Formula I

que comprende:

- 35 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II o un derivado reactivo del mismo con 2,4-difluoro-bencilamina para proporcionar un compuesto de fórmula III



Fórmula II

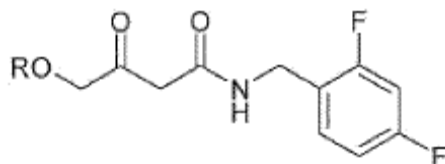


Fórmula III

En las que R es un grupo alquilo, arilo o aralquilo,

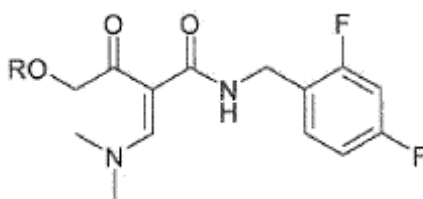
P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetil, o forman conjuntamente un anillo cíclico;

b) desproteger el compuesto de fórmula III para proporcionar un compuesto de fórmula IV;



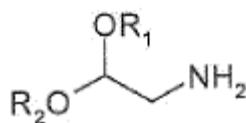
Fórmula IV

5 c) convertir el compuesto de fórmula IV en un compuesto de fórmula V;



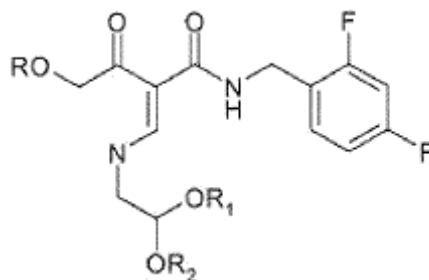
Fórmula V

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI para proporcionar un compuesto de fórmula VII



Fórmula VI

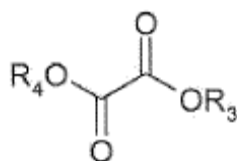
10



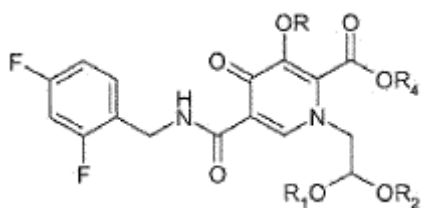
Fórmula VII

en las que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente un alquilo;

15 e) condensar el compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII para proporcionar un compuesto de fórmula IX,



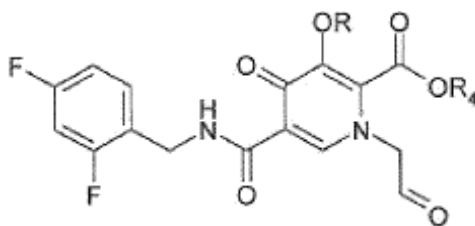
Fórmula VIII



Fórmula IX

en las que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente alquilo, arilo o aralquilo

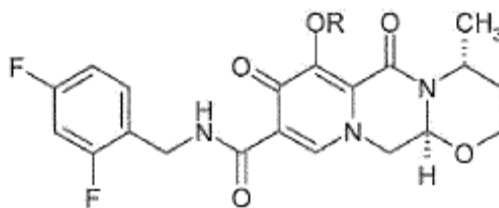
f) convertir el compuesto de fórmula IX en un compuesto de fórmula X;



5

Fórmula X

g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula X con (R)-3-amino-1-butanol para proporcionar un compuesto de fórmula XI; y



10

Fórmula XI

h) convertir el compuesto de fórmula XI en dolutegravir de fórmula I.

Etapa a)

15 La etapa a) del procedimiento que antecede implica hacer reaccionar el compuesto de fórmula II, en la que "R" representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo y P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetil o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo cíclico, con 2,4-difluoro-bencilamina, dando lugar a la formación del enlace amido para proporcionar el compuesto de fórmula III.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula II puede ser un compuesto de fórmula II en la que "R" representa metilo, etilo, isoamilo o bencilo y P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo cíclico con etilenglicol o propanodiol.

20 La formación del enlace amido se produce mediante una reacción de deshidratación-condensación general, por ejemplo, un método usando un agente de condensación, un método de formación de cloruro de ácido o un método de formación de anhídrido de ácido del grupo carboxilo.

La formación del enlace amido se puede llevar a cabo en presencia de un agente formador de cloruro de base o ácido, como cloroformatos, o un agente de acoplamiento, opcionalmente en presencia de un aditivo en un disolvente adecuado. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura adecuada.

25 Los cloroformatos para uso en la presente invención incluyen, pero sin limitación, cloroformato de etilo, cloroformato de isobutilo, cloroformato de isopropenilo y similares; preferiblemente cloroformato de etilo.

La base usada en la presente invención incluye, pero sin limitación, N-metil-morfolina (NMM), diisopropiletilamina (DIPEA) o una base de Hunig o trietilamina (TEA) y similares; preferiblemente, N-metil-morfolina.

30 Preferiblemente, el agente de acoplamiento usado en la presente invención se selecciona entre el grupo que comprende carbonildiimidazol (CDI) carbonil-di(1,2,4-triazol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC), N,N'-diisopropil-carbodiimida (DIC) y dicitclohexil-carbodiimida (DCC) y similares; y el aditivo usado se selecciona

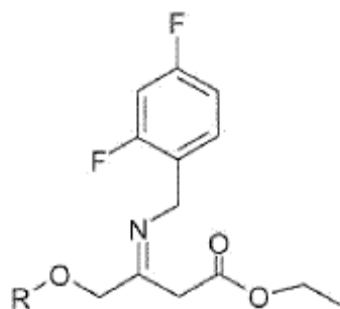


entre el grupo que comprende hidroxi-benzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), 6-cloro-1-hidroxi-1H-benzotriazol (Cl-HOBt), hidroxipiridinas (HOPy), imidazol o sus sales, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), dimetilaminopiridina (DMAP), p-toluenosulfonato de dimetilaminopiridinopiridinio (DMAPPTS), aminas terciarias, hidroháluros de aminas terciarias y similares.

- 5 Preferiblemente, los disolventes adecuados usados en la presente invención se seleccionan entre el grupo que consiste en nitrilos, éteres, disolventes de cloro, hidrocarburos, ésteres, amidas y sus mezclas; preferiblemente cloruro de metileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, tolueno o sus mezclas.

Se ha observado que cuando se realiza una reacción de acoplamiento de 2,4-dicloro-bencilamina con un compuesto de fórmula II sin protecciones de cetal, se forma una impureza de imina de fórmula A, que es difícil de separar en una fase posterior de la síntesis. Por tanto, con el fin de regular la impureza de imina, el procedimiento se optimizó con grupos protectores, mejorando así la pureza así la pureza del producto.

10



Fórmula A

Etapa b)

- 15 La etapa b) del procedimiento que antecede implica la separación de los grupos protectores  $P_1$  y  $P_2$  del compuesto de fórmula III para obtener un compuesto de fórmula IV. R representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo como se describió anteriormente, preferiblemente metilo, etilo, bencilo o isoamilo.  $P_1$  y  $P_2$  representan independientemente un grupo protector de cetal o  $P_1$  y  $P_2$  forman conjuntamente un anillo cíclico. Preferiblemente,  $P_1$  y  $P_2$  forman conjuntamente un anillo 1,3-dioxalano con etilenglicol o forman 1,3-dioxano con 1,3-propanodiol. La reacción de desprotección se puede llevar a cabo con un ácido adecuado y un disolvente y, opcionalmente, en presencia de un catalizador de transferencia de fases.
- 20

El ácido adecuado usado en la presente invención se selecciona entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y similares y sus mezclas; preferiblemente ácido clorhídrico.

- 25 El disolvente usado en la presente invención para la desprotección se selecciona entre el grupo que consiste en éteres, cetonas, hidrocarburos, ésteres y sus mezclas; preferiblemente, tolueno, acetona, acetato de etilo y sus mezclas; más preferiblemente tolueno.

Se conocen diversas clases de compuestos que son capaces de actuar como catalizadores de transferencias de fases, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario y compuestos de fosfonio, por mencionar solo dos. Los catalizadores de transferencias de fases incluyen, pero sin limitación, al menos uno de bromuro de tetrametilamonio, yoduro de tetrametilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, tribromuro de tetrabutilamonio, acetato de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilfosfonio, cloruro de tetrametilamonio, cloruro de tetraetilamonio, bromuro de metil-trietilamonio, hidrogeno sulfato de tetrabutilamonio, cloruro de tricaprillil-metil-amonio, bromuro de bencil-trimetilamonio, bromuro de benciltrietilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, bromuro de cetiltrimetilamonio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de N-bencilquininio, bromuro de benciltributilamonio, bromuro de benciltrietilamonio, cloruro de hexadeciltrietilamonio, cloruro de hexadeciltrimetilamonio o cloruro de octiltrimetilamonio. Los catalizadores de transferencia de fases están disponibles en el comercio o se pueden sintetizar fácilmente por un experto en la técnica. Por ejemplo, el cloruro de tricaprillilmetilamonio, comúnmente conocido como Aliquat-336, es fabricado por la empresa Aldrich Chemical Company, Inc. Milwaukee, Wis.

30

35

40

Preferiblemente, el catalizador de transferencia de fases incluye, pero sin limitación, al menos de uno de bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, tribromuro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilfosfonio, cloruro de trietilbencilamonio, yoduro de tetrametilamonio, acetato de tetrabutilamonio, Aliquat-336 o fluoruro de tetrabutilamonio.

- 45 La reacción de desprotección se puede llevar a cabo a una temperatura adecuada que varía en el intervalo desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado; preferiblemente de aproximadamente

65°C a 100° C.

Etapa c)

5 La etapa c) del procedimiento anterior implica la conversión del compuesto de fórmula IV a fórmula V tratando el compuesto de fórmula IV con DMF-DMA (N,N-dimetil-1,1-bis(metiloxi)metanamina) y opcionalmente en presencia de un disolvente bajo condiciones suficientes para formar el compuesto de fórmula V.

Preferiblemente, el disolvente usado en la etapa c) se selecciona entre el grupo que consiste en ésteres, éteres, disolventes de cloro, hidrocarburos, amidas y sus mezclas; preferiblemente acetato de etilo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, tolueno, dimetilformamida y sus mezclas, más preferiblemente tolueno, dimetilformamida y sus mezclas.

Etapa d)

10 La etapa d) del procedimiento anterior implica reacción de un compuesto de fórmula V con un compuesto de aminoacetaldehído-dialquilacetal de fórmula VI en un disolvente adecuado para obtener un compuesto de fórmula VII. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente un alquilo; preferiblemente metilo. R es alquilo, arilo o aralquilo, preferiblemente alquilo como metilo, etilo e isoamilo, aralquilo como bencilo.

15 El disolvente adecuado usado en la presente invención se selecciona entre el grupo que consiste en alcoholes, éteres, hidrocarburos, amidas y sus mezclas; preferiblemente metanol, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida y sus mezclas; más preferiblemente, tolueno, dimetilformamida y sus mezclas.

Etapa e)

20 La etapa e) del procedimiento anterior implica la condensación de la fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII para obtener un compuesto de fórmula IX. R es alquilo, arilo o aralquilo, preferiblemente, alquilo como metilo, etilo e isoamilo; aralquilo como bencilo. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente alquilo, preferiblemente metilo. R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son alquilo, arilo o aralquilo, preferiblemente metilo o etilo.

25 La etapa e de reacción se lleva a cabo en presencia de una base y opcionalmente un disolvente. La base usada en la presente invención para la etapa e) incluye, pero sin limitación hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio; hidruros de metales alcalinos como hidruro de sodio, hidruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de litio, etóxido de litio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, terc-pentóxido de sodio y similares; y sus mezclas. Alternativamente, se puede usar una base orgánica, por ejemplo, una base orgánica como una amina primaria, secundaria o terciaria. Ejemplos representativos de estas aminas, pero sin limitación, trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, dietilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilamina, N,N-dietilamina y similares y sus mezclas; preferiblemente metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-pentóxido de sodio y similares.

30

35 El disolvente usado en la presente invención para la etapa e) se selecciona entre el grupo que consiste en hidrocarburos, ésteres y sus mezclas; preferiblemente tolueno, xileno, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo y similares; más preferiblemente tolueno. Además, la reacción de condensación se puede llevar a cabo a una temperatura adecuada que varía en el intervalo desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado; preferiblemente de aproximadamente 50°C a 85°C.

Etapa f)

La etapa f) del procedimiento que antecede implica la conversión de un compuesto de fórmula IX. R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son como se describió anteriormente.

40 La etapa f) de la reacción se lleva a cabo ventajosamente tratando el compuesto de fórmula IX con un ácido adecuado a una temperatura adecuada durante un período adecuado que efectúe la conversión de la fórmula IX en fórmula X.

45 Preferiblemente, el ácido adecuado usado se selecciona entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido oxálico y similares y sus mezclas; preferiblemente, ácido fórmico.

La etapa f) de la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura adecuada que varía en el intervalo desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo; preferiblemente de aproximadamente 65°C a 85°C.

Etapa g)

50 La etapa g) del procedimiento que antecede implica la reacción de un compuesto de fórmula X con 3-amino-1-butanol en presencia de un ácido y un disolvente para obtener un compuesto de fórmula XI. R es alquilo, arilo o aralquilo, preferiblemente alquilo como metilo, etilo e isoamilo; aralquilo como bencilo. R<sub>4</sub> es alquilo, arilo o aralquilo, preferiblemente etilo. El 3-amino-1-butanol es preferiblemente un isómero R.

El ácido adecuado usado se selecciona entre ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fórmico y ácido metanosulfónico y similares y sus mezclas, preferiblemente ácido acético.

5 El disolvente adecuado usado para la etapa g) se selecciona entre el grupo que consiste en nitrilos, éteres, hidrocarburos, ésteres, amidas y sus mezclas; preferiblemente metanol, tolueno, acetato de etilo, dimetilformamida; más preferiblemente metanol, tolueno y sus mezclas.

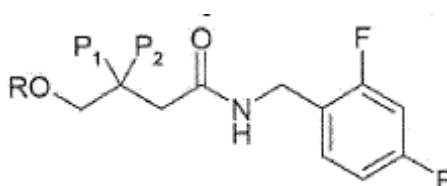
Opcionalmente, la reacción de la etapa g) se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente de alcohol para mejorar la velocidad de reacción. El disolvente de alcohol adecuado usado se selecciona preferiblemente entre metanol, etanol, isopropanol y similares y sus mezclas; más preferiblemente metanol.

Etapa h)

10 La etapa La etapa h) del procedimiento que antecede implica la conversión del compuesto de fórmula XI en dolutegravir mediante la desprotección del compuesto de fórmula XI con una base adecuada en un disolvente adecuado.

15 La base adecuada usada en la presente invención para la reacción de desprotección se selecciona entre hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, hidróxido de calcio, hidróxido de cesio, hidruros de metales alcalinos como hidruro de sodio, hidruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de litio, etóxido de litio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, terc-pentóxido de sodio y similares; y sus mezclas; preferiblemente hidróxido de sodio. El disolvente adecuado usado en la presente invención se selecciona entre el grupo que consiste en alcoholes, éteres, sulfóxido, disolventes de cloro y sus mezclas; preferiblemente metanol, isopropanol, etanol, cloruro de metileno, dimetilsulfóxido y sus mezclas.

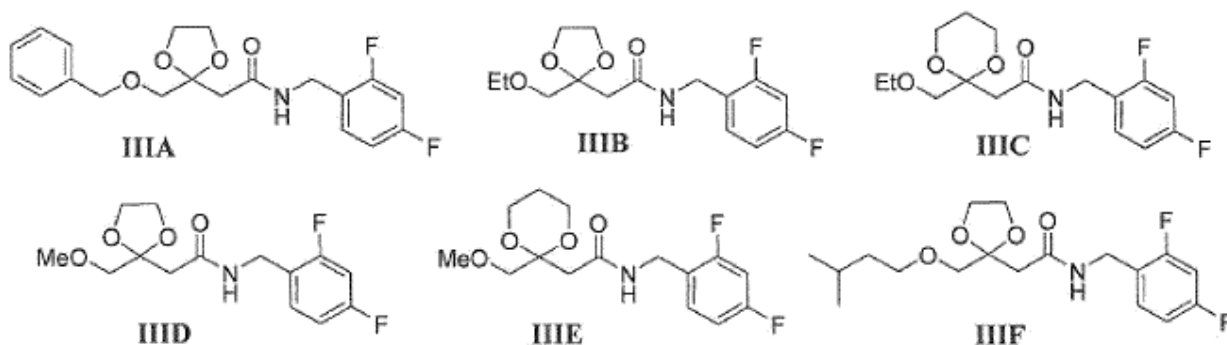
La presente invención proporciona también un nuevo compuesto de fórmula III



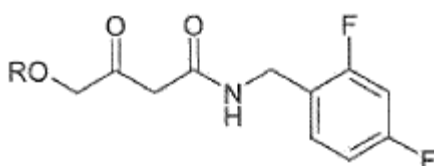
Fórmula III

25 en la que "R" representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo y P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> Representan independientemente un grupo protector de cetal o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo cíclico.

Ejemplos de compuestos de fórmula III incluyen los siguientes:



En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula IV

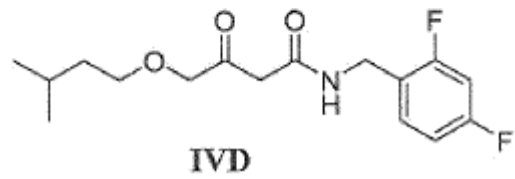
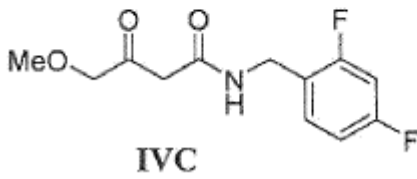
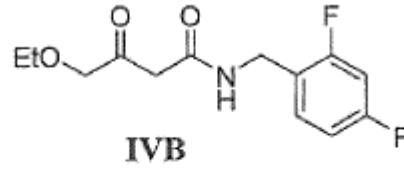
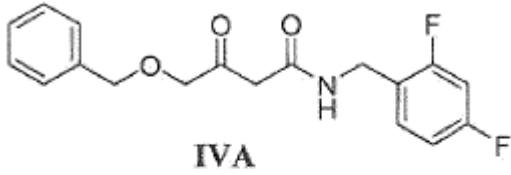


Fórmula IV

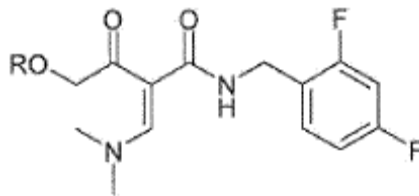
30

en a que "R" representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo.

En una realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula IVA, IVB, IVC y IVD:



En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula V

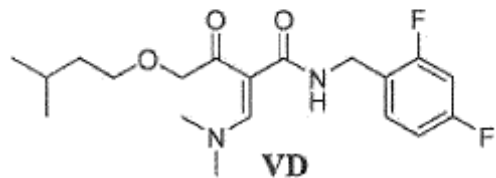
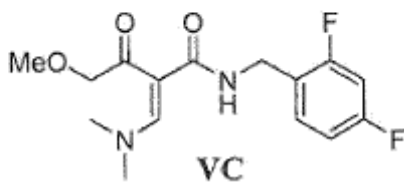
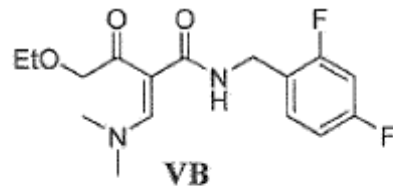
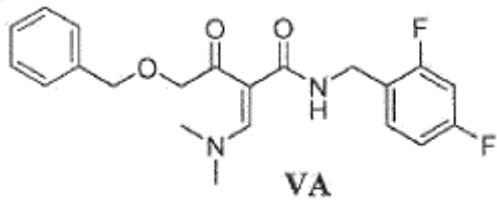


5

Fórmula V

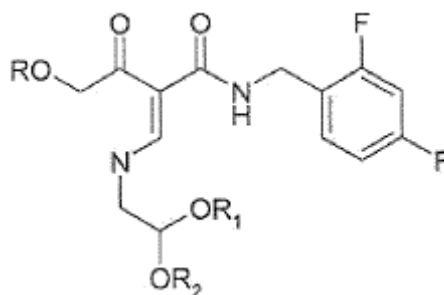
en la que "R" representa alquilo, arilo o aralquilo, preferiblemente alquilo como metilo, etilo e isoamilo; aralquilo como bencilo.

En una realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula VA-VD:



10

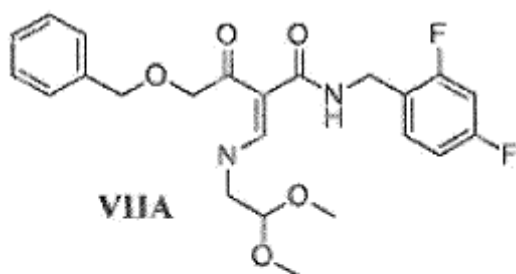
En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula VII



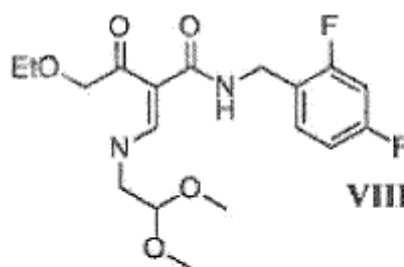
Fórmula VII

en la que "R" representa alquilo, arilo o aralquilo, preferiblemente alquilo como metilo, etilo e isoamilo; aralquilo como bencilo, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente un alquilo, preferiblemente metilo.

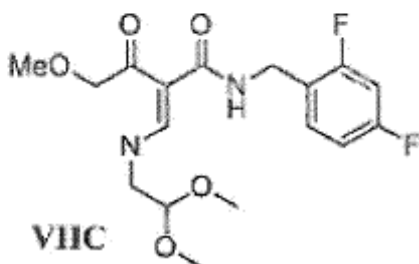
- 5 En una realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmulas VIIA-VIID:



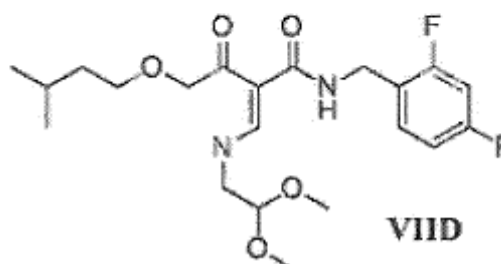
VIIA



VIIB

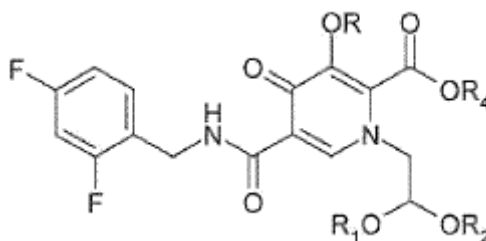


VIIC



VIID

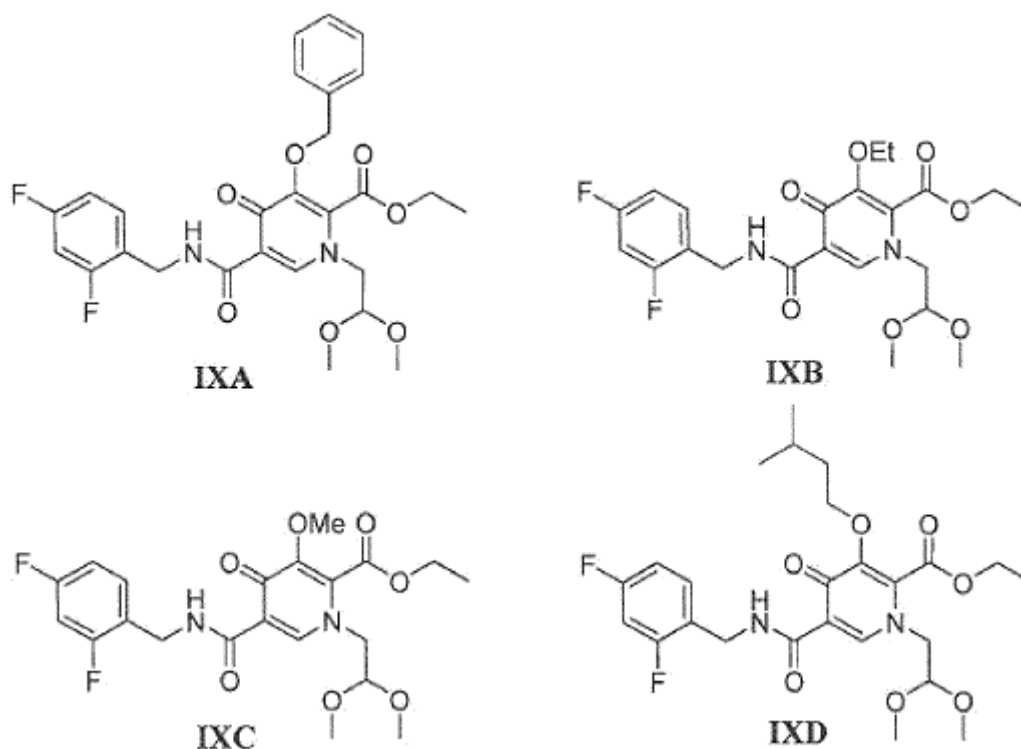
En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula IX



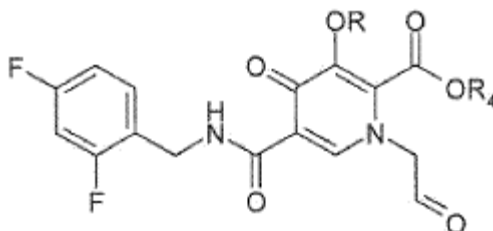
Fórmula IX

- 10 en la que "R" es alquilo, arilo o aralquilo, preferiblemente alquilo como metilo, etilo e isoamilo; aralquilo como bencilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente un alquilo, preferiblemente metilo; y R<sub>4</sub> es alquilo, arilo o aralquilo, preferiblemente etilo; con la condición de que R<sub>4</sub> no es metilo cuando R es bencilo.

En otra realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmulas IXA-IXD:



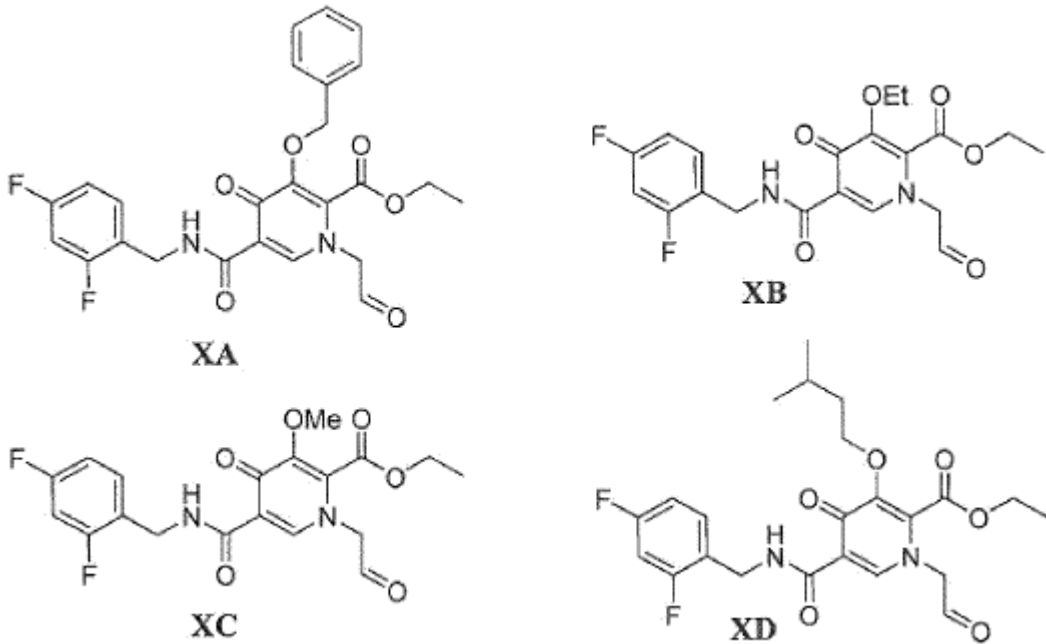
En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula X



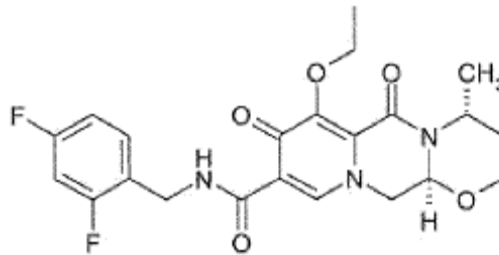
Fórmula X

- 5 en la que "R" es alquilo, arilo o aralquilo, preferiblemente alquilo como metilo, etilo e isoamilo; aralquilo como bencilo, y R<sub>4</sub> es etilo.

En otra realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmulas XA-XD:



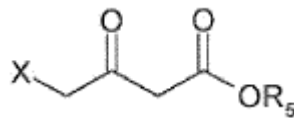
En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula XIB



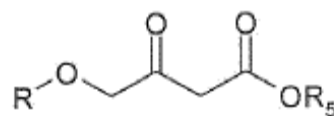
Fórmula XIB

- 5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de dolutegravir de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

i) hacer reaccionar un 4-halocetoacetato de alquilo de fórmula XII con un alcohol ROH para proporcionar un compuesto de fórmula XIII en la que X es halógeno, R<sub>5</sub> es alquilo y R es alquilo, arilo o aralquilo;



Fórmula XII

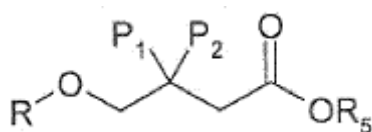


Fórmula XIII

ii) tratar el compuesto de fórmula XIII con un agente protector de cetal para obtener un compuesto de fórmula XIV, en la que P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetal o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo cíclico;

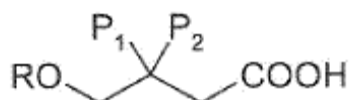
10

15



Fórmula XIV

iii) hidrolizar el compuesto de fórmula XIV para obtener un compuesto de fórmula II; y



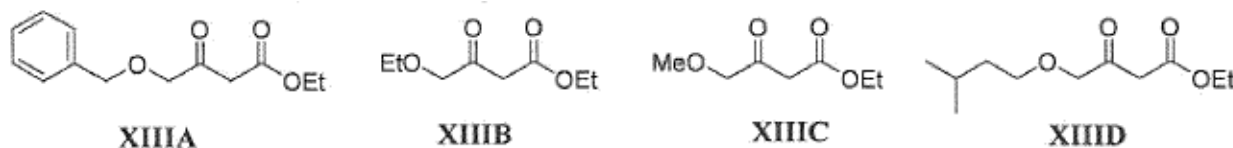
Fórmula II

iv) convertir el compuesto de fórmula II en dolutegravir de fórmula I.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula II puede ser preparado mediante un procedimiento en un recipiente sin aislar los compuestos de fórmula XIII y fórmula XIV de la etapa i) y la etapa ii).

La etapa i) del procedimiento que antecede implica la reacción de 4-haloacetato de alquilo de fórmula XII con un alcohol ROH en presencia de una base y un disolvente para proporcionar el compuesto de fórmula XIII. X es un halógeno, preferiblemente cloro. R<sub>5</sub> es alquilo, preferiblemente etilo. R es alquilo, arilo o aralquilo, preferiblemente alquilo como metilo, etilo, isoamilo y aralquilo como bencilo.

Ejemplos de un compuesto de fórmula XIII incluyen los siguientes:



La base adecuada usada en la presente invención se selecciona entre una base inorgánica u orgánica, preferiblemente bases inorgánicas como hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; hidruros de metales alcalinos como hidruro de sodio, hidruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de litio, etóxido de litio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, terc-pentóxido de sodio, terc-pentóxido de potasio y similares; y sus mezclas; preferiblemente metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-pentóxido de sodio o terc-pentóxido de potasio.

El disolvente usado en la presente invención se selecciona entre el grupo que consiste en alcoholes, ésteres, hidrocarburos, nitrilos, cetonas, amidas, disolventes de tipo sulfóxido y sus mezclas; preferiblemente metanol, etanol, tetrahidrofurano, tolueno y similares.

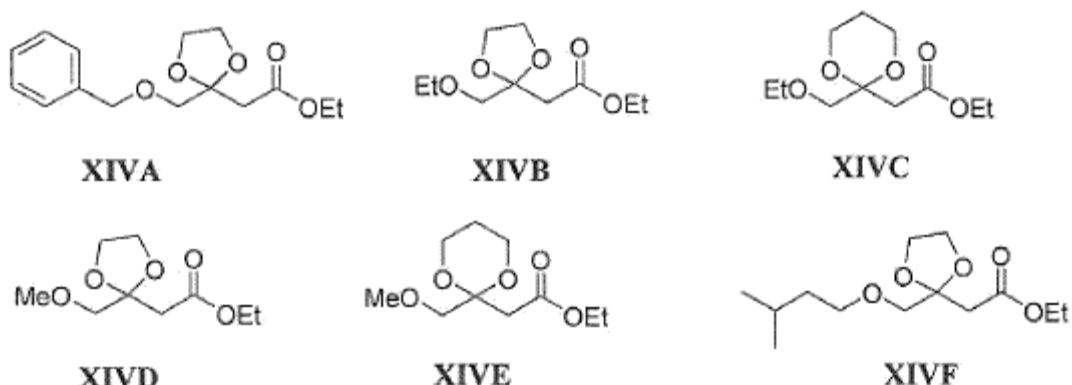
La etapa ii) del procedimiento que antecede implica la protección del compuesto de fórmula XIII con un agente protector adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula XIV. R y R<sub>5</sub> son como se describen anteriormente. P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetal o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo cíclico. Preferiblemente, P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo de 1,3-dioxalano con etilenglicol o forman un 1,3-dioxano con 1,3-propanodiol.

El agente protector adecuado usado en la presente invención se selecciona entre cetales como dimetil-cetal, dietil-cetal, diisopropil-cetal, diisobutil-cetal, dibencil-cetal y similares; o alquilenglicoles de fórmula HO(X)OH en la X es alquilo, generalmente de 2 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos incluyen, pero sin limitación, etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, neopentilglicol, 1,3-ropanodiol, 1,5-pentanodiol, hexmetilenglicol y similares; preferiblemente etilenglicol o 1,3-propanodiol.

Adicionalmente la reacción de protección de la etapa ii) se lleva a cabo adecuadamente en presencia de un catalizador y, opcionalmente un disolvente. Preferiblemente, el catalizador es un catalizador ácido y ejemplos de catalizadores ácidos adecuados son ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, intercambiadores de iones ácidos, complejos de trifluoruro de boro, cloruro de amonio y similares; preferiblemente ácido p-toluenosulfónico. El disolvente usado en la presente invención se puede seleccionar entre el grupo que consiste en hidrocarburos, ésteres y sus mezclas; preferiblemente tolueno.



Ejemplos de un compuesto de fórmula XIV incluyen los siguientes:

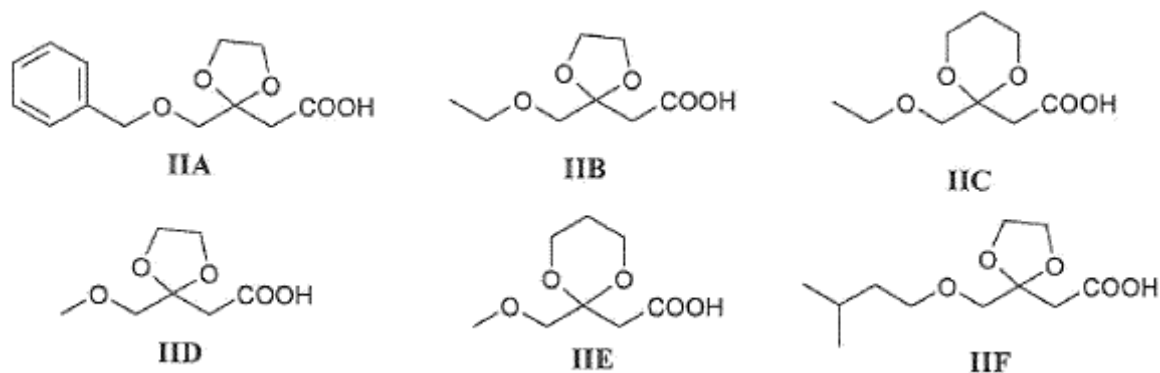


5 La etapa iii) del procedimiento que antecede implica la hidrólisis de un compuesto de fórmula XIV en presencia de una base y un disolvente y, opcionalmente, en presencia de un catalizador de transferencia de fases para proporcionar un compuesto de fórmula II. Los grupos R, R<sub>5</sub>, P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> son como se describen anteriormente.

10 Preferiblemente, la base usada en la presente invención se selecciona entre hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, hidróxido de calcio, hidróxido de cesio y similares y sus mezclas; alcóxidos de metales alcalinos como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de litio, etóxido de litio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, terc-pentóxido de sodio y similares y sus mezclas; preferiblemente hidróxido de sodio, etóxido de sodio y similares.

El catalizador de transferencia de fases usado en la presente invención se selecciona entre el grupo de catalizadores anteriormente definidos.

15 Preferiblemente, el disolvente usado en la presente invención para la etapa iii) se selecciona entre el grupo que consiste en alcoholes, éteres, cetonas, hidrocarburos, nitrilos, amidas, disolventes de cloro, disolventes de tipo sulfóxido, agua y sus mezclas; preferiblemente tetrahidrofurano, tolueno, agua y sus mezclas. Ejemplos de un compuesto de fórmula II incluyen los siguientes:



20 La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de dolutegravir, preferiblemente sales de dolutegravir como sales de sodio, potasio, calcio y similares.

La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de dolutegravir, por ejemplo dolutegravir sodio, dolutegravir potasio o dolutegravir calcio, que comprende:

- 25 a) proporcionar un dolutegravir obtenido mediante los procedimientos anteriormente descritos en un disolvente adecuado para obtener una solución;
- b) tratar la solución con una correspondiente fuente de cationes;
- c) aislar la sal de dolutegravir.

El disolvente adecuado usado en la presente invención para la salificación se selecciona entre el grupo que consiste en un hidrocarburo, un disolvente de cloro, alcoholes, cetonas, nitrilos, agua y sus mezclas; preferiblemente etanol,

isopropanol, cloruro de metileno, agua y similares y sus mezclas.

La fuente de sodio se puede seleccionar entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares. La fuente de potasio incluye KOH y otras sales de potasio. La fuente de calcio incluye cloruro de calcio, acetato de calcio, hidróxido de calcio y otras sales de calcio.

- 5 En una realización, la sal de sodio de dolutegravir se prepara con un rendimiento de 85% después de tratar dolutegravir con hidróxido de sodio en un disolvente mixto de etanol y cloruro de metileno, y un posterior tratamiento en etanol en presencia de hidróxido de sodio.

En otra realización, la presente invención proporciona una sal de potasio de dolutegravir.

- 10 En otra realización, la presente invención proporciona una sal de potasio de dolutegravir, caracterizada por un modelo de difracción de rayos X en polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la figura 7.

En otra realización, la presente invención proporciona una sal de potasio de dolutegravir caracterizada por un modelo PXRD que tiene uno o más picos en aproximadamente 6,94, 10,68, 12,32, 12,96, 15,20, 16,32, 17,66, 18,50, 19,00, 19,94, 20,58, 21,10, 21,74, 23,64, 24,08, 24,84, 25,62, 26,70, 27,14, 27,46, 29,54, 31,06, 32,52 y  $35,38 \pm 0,2^\circ 2\theta$ .

En otra realización la presente invención proporciona una sal de calcio de dolutegravir.

- 15 En otra realización la presente invención proporciona una sal de calcio de dolutegravir caracterizada por un modelo de difracción de rayos X en polvo (PXRD) sustancialmente de acuerdo con la figura 8.

La presente invención proporciona un dolutegravir y sus sales farmacéuticamente aceptables, obtenidos mediante los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva, que tienen una pureza de al menos aproximadamente 97% medida mediante HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 98% medida mediante HPLC y, más preferiblemente, al menos aproximadamente 99,5% medida mediante HPLC.

- 20

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el dolutegravir y sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados mediante la presente invención, particularmente dolutegravir sodio, potasio o calcio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Esta composición farmacéutica puede ser administrada a un paciente mamífero en cualquier forma de dosificación, por ejemplo líquido, polvo, elixir, solución inyectable, etc.

- 25

En la presente invención, los nuevos compuestos de fórmulas XIII, XIV, II, III, IV, V, VII, IX, X y XI son útiles como intermedios en la preparación de dolutegravir y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la Fig. 2 se muestra el esquema de reacciones que emplea intermedios de un éster etílico y un 1,3-dioxano.

- 30 En la Fig. 3 se muestra el esquema de reacciones que emplea intermedios que portan un éster metílico y un 1,3-dioxalano. Tras el tratamiento de VIIC con etóxido de sodio, se obtiene el éster etílico IXB a partir de un material de éster metílico VIIC.

En la Fig.4 se muestra el esquema de reacciones que emplea intermedios que portan un éster metílico y un 1,3-dioxano. Justo como en la Fig.3, el éster etílico IXB se obtiene a partir de un material de partida de éster metílico VIIC tras un tratamiento con etóxido de sodio.

- 35 En la Fig. 5 se muestra el esquema de reacciones que emplea intermedios que portan un éster isoamílico y un 1,3-dioxano.

La presente invención proporciona un método para preparar dolutegravir y sus sales farmacéuticamente aceptables que es económico y fácilmente adaptable para una producción a gran escala. El presente procedimiento evita un gran número de etapas y procedimientos de tratamiento tediosos en todas las fases. Se usa tolueno como disolvente más barato y más seguro generalmente a través de la secuencia sintética, que elimina así el diclorometano costoso. El tolueno usado puede ser recuperado y reutilizado. La purificación en todas las fases ha sido simplificada y se elimina la cromatografía de columna usada en la técnica anterior.

- 40

La etapa a) de formación de amida en el presente procedimiento es a través de un cloruro de ácido, sustituyendo los reactivos de acoplamiento costosos y altamente sensibles a la humedad como CDIIHATU.

- 45 En la etapa e) de formación del anillo de piridiona/pirona del presente procedimiento, la transformación emplea el oxalato de dietilo y etóxido de sodio disponibles en el comercio en tolueno a 45-50°C. En comparación con un método de la técnica anterior, se evita el terc-pentóxido de sodio costoso y no disponible en el comercio. En comparación con otro método de la técnica anterior, se sustituye el cloruro de etil-oxalilo corrosivo y difícil de manejar con el oxalato de dietilo disponible en el comercio y el LiHMDS y la temperatura extrema asociada de -78°C se sustituyen con etóxido de sodio y una temperatura más suave de 50-55°C. El rendimiento de la etapa e) es aumentado desde el 24% de la técnica anterior hasta aproximadamente un 75%.
- 50

En el presente procedimiento, se usa el reactivo costoso R-3-aminobutanol muy al final de la secuencia sintética, minimizando así el coste. También al final de la reacción, no es necesario un metal pesado como Pd para la bencilación, eliminando así el riesgo sanitario por la presencia de un metal pesado en el producto final. Como el actual procedimiento no implica bromo y monóxido de carbono como en la técnica anterior, se reduce el coste de ingeniería.

En definitiva, el presente procedimiento es eficaz y económico y hace posible una producción a escala industrial.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

Preparación de compuesto de fórmula XIII A

Se añadió alcohol bencílico (95 ml, 1 eq) a una mezcla de terc-pentóxido de sodio (250g, 2,5 eq) en tetrahidrofurano (750 ml, 5 V) a 20-25°C. La masa de reacción se calentó a 40-45°C y se agitó durante 2 h. La masa de reacción seguidamente se enfrió a 0-5°C y se le añadió 4-cloroacetoacetato de etilo (XII-Cl, 150 g, 1 eq) en tetrahidrofurano (750 ml, 5 V). La masa de reacción se agitó seguidamente durante 3h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a 0-5°C y el pH se ajustó a ~ 2 usando ácido clorhídrico al 20%. La masa de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo (2x5 V). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de bicarbonato (1x10 V) seguido de agua (5 V) y solución saturada de salmuera (5 V). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó completamente el disolvente por destilación para obtener el compuesto en bruto en forma de un líquido espeso aceitoso color marrón. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc-hexano). Las fracciones puras se concentraron baso vacío para suministrar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo pálido (168 g, 78% de rendimiento). MS(ES): m/z 237 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2

Preparación de compuesto de fórmula XIII B

Se añadió etanol (5,3 ml, 1,5 eq) a una mezcla de terc-pentóxido de sodio (16,7 g, 2,5 eq) y tetrahidrofurano (80 ml, 8 V) a 20-25°C. La masa de reacción se calentó a 40-45°C y se agitó durante una hora. Seguidamente la masa de reacción se enfrió a 0-5°C y se le añadió 4-cloroacetoacetato de etilo (XII-Cl, 10 g, 1 eq) en tetrahidrofurano (20 ml, 2 V). La masa de reacción seguidamente se agitó durante una hora a 20-25°C. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a 0-5°C y el pH de la masa de reacción se ajustó a ~2 usando ácido clorhídrico al 20%. La masa de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo (5 V). La capa orgánica resultante se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 V) seguido de agua (5 V) y solución de salmuera (5 V). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó completamente por destilación para obtener el compuesto del título en forma de un líquido aceitoso marrón (9,1 g, rendimiento de 85,8%). MS (ES): m/z 175 (M+H)<sup>+</sup>.

En otro experimente, a una solución de étoxido de sodio (3 eq) en tolueno (4 vol) a 25°C se añadió etanol (1,5 eq). La solución resultante se enfrió a 10-15°C, se añadió gota a gota una solución de compuesto de fórmula XII-Cl (1 eq) en tolueno (3 vol) durante un período de 20 minutos. La masa de reacción se calentó a 40-45°C, el progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, la masa se enfrió a 5-10°C, se inactivó con HCl 2 N, Las capas orgánicas se separaron, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con tolueno, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio. La Capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para obtener el compuesto de fórmula XIII B (rendimiento de 85%) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,2 (q, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,56 (q, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,21-1,27 (m, 6H). ESI-MS (m/z): 175 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 3

Preparación de compuesto de fórmula XIII D

A una solución de terc-pentóxido de potasio (3 eq) en tolueno (4 vol) a 25°C se añadió alcohol isoamílico (2 eq). La solución resultante se enfrió a 10-15° C, se añadió gota a gota una solución de compuesto de fórmula XII-Cl (1 eq) en tolueno (3 vol) durante un período de 20 minutos. La masa de reacción se enfrió a 40-45°C y el progreso de la reacción se verificó mediante TLC. La masa de reacción se enfrió a 5-10° C, se inactivó con HCl 2 N, las capas orgánicas se separaron, la capa acuosa se extrajo adicionalmente con tolueno, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para obtener el compuesto en bruto de fórmula de XIII D. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice con un gradiente de 2-5% de EtOAc en hexanos proporcionando el compuesto de fórmula XIII D (rendimiento de 70). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,21 (q, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,48-1,51 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 0,92 (d, 6H). ESI-MS (m/z): 217 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 4

## Preparación de compuesto de fórmula XIVA

El compuesto de fórmula XIIA (en la que R = bencilo y R<sub>5</sub> = etilo; 168 g, 1 eq), tolueno (1680 ml, 10 v), monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (13,5 g, 0,1 eq) y etilenglicol (168 ml, 1 v) se calentaron a 100-110° C y se llevaron a reflujo durante aproximadamente 2 hora y el agua se separó mediante destilación azeotrópica. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua fría con hielo (5 v). La capa de tolueno se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 V). La capa orgánica resultante se combinó y se lavó con agua (5 v) seguida de solución de salmuera (5 v). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó completamente por destilación para obtener el compuesto del título en forma de un líquido aceitoso amarillo pálido (199 g, rendimiento de 99,5%). MS (ES): m/z 281 (M+H)<sup>+</sup> y 297(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 5

## Preparación de compuesto de fórmula XIVB

Se añadió ácido paratoluenosulfónico (0,98 g, 0,11 eq) al compuesto de fórmula XIIIB (en la que R y R<sub>5</sub> = etilo; 9,1 g, 1 eq) en tolueno (91 ml, 10 v). Se añadió etilenglicol (9,1 ml, 1 v) a la masa de reacción y se calentó a 100-110° C, seguidamente se agitó durante 3 horas. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua fría con hielo. La masa de reacción se extrajo con acetato de etilo (5 x 5 v) y la capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 v). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó completamente por destilación para obtener el compuesto del título en forma de un líquido aceitoso (rendimiento de 9,7 g, 85%) MS (ES): m/z 219 (M+H)<sup>+</sup> y 257(M+Na)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 6

## Preparación de compuesto de fórmula XIVC

A una solución agitada de compuesto de fórmula XIIIB (1 eq) en tolueno (10 vol) se añadió PTSA (0,1 eq) a TA (temperatura ambiente). Se añadió 1,3 propanodiol (1 vol) a la masa de reacción a TA. La masa de reacción se agitó durante 4 h a 100-110° C. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de que se completara la reacción, el disolvente se destiló completamente bajo vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con un gradiente de 10-20% de EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto 3 (rendimiento de 50%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,12-4,20 (q, 2H), 3,93-4,07 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,56-3,63 (q, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,88-1,92 (m, 1H), 1,59-1,64 (m, 1H), 1,20-1,29 (m, 6H). ESI-MS (m/z): 233 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 7

## Preparación de compuesto de fórmula XIVD

A una solución agitada de compuesto de fórmula XIIIC (1 eq) en tolueno (10 vol) se añadió PTSA (0,1 eq) a TA. Se añadió etilenglicol (1 vol) a la masa de reacción a TA. La masa de reacción se agitó durante 4h a 100-110°C. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, el disolvente se destiló completamente bajo vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con un gradiente de 10-20% de EtOAc/hexano para proporcionar compuesto 3 (rendimiento de 50%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12,2 (s, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,40 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,77 (s, 2H). ESI-MS (m/z): 191 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 8

## Preparación de compuesto de fórmula XIVE

A una solución agitada de compuesto de fórmula XIIIC (1 eq) en tolueno (10 vol) se añadió PTSA (0,1 eq) a TA. Se añadió 1,3- propanodiol (1 vol) a la masa de reacción a TA. La masa de reacción se agitó durante 4h a 100-110°C. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, el disolvente se destiló completamente bajo vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con un gradiente de 10-20% de EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto de fórmula XIVE (rendimiento de 50%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,94-4,02 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 1,86-1,90 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 227 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 9

## Preparación de compuesto de fórmula XIVF

A una solución agitada de compuesto de fórmula XIIID (1 eq) en tolueno (10 vol) se añadió PTSA (0,1 eq) a TA. Se añadió etilenglicol (1 vol) a la masa de reacción a TA. La masa de reacción se agitó durante 4h a 100-110°C. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, el disolvente se destiló completamente bajo vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con un gradiente de 10-20% de EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto de fórmula XIVF (rendimiento de 50%). <sup>1</sup>H RMN (300

MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,11-4,18 (q, 2H), 4,0-4,12 (m, 4H), 3,5-3,54 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,44-1,51 (m, 2H), 1,24-1,29 (t, 3H), 0,88-0,9 (d, 6H). ESI-MS (m/z): 261 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 10

## Preparación de compuesto de fórmula IIA

- 5 Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (85,7 g en 2 l de agua) al compuesto de fórmula XIVA (200g disuelto en tetrahidrofurano (2 v) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se lavó con acetato de etilo (5 v). El pH de la capa acuosa se ajustó a 1,9 usando ácido clorhídrico diluido por debajo de 10°C. La capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 v). La capa orgánica se lavó con agua (2 v)
- 10 seguida de solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para conseguir el compuesto del título en forma de un líquido color amarillo. (rendimiento de 156 g, 86,6%). MS (ES): m/z 253 (M+H)<sup>+</sup> y 275(M+Na)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 11

## Preparación de compuesto de fórmula IIB

- 15 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (5,3 g, 3 eq en 97 ml de agua) al compuesto de fórmula XIVB (9,7 g, 1 eq) y se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml, 2 v). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse, la masa de reacción se lavó con acetato de etilo (5 v). El pH de la capa acuosa se ajustó a ~ 2 usando ácido clorhídrico al 20% y la masa de reacción se extrajo con acetato de etilo (5 x 5 v). La capa orgánica se separó y se lavó con agua seguido de solución de salmuera y seguidamente se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa acuosa finalmente se separó por destilación para conseguir el compuesto del título en forma de un líquido aceitoso amarillo pálido brillante. (rendimiento de 5,9 g, 70%). MS (ES): m/z 191 (M+H)<sup>+</sup> y 213 (M+Na)<sup>+</sup>.
- 20

## Ejemplo 12

## Preparación de compuesto de fórmula IIB

- 25 Una mezcla de etóxido de sodio (51,8 g, 2,5 eq), tolueno (200 ml, 4 v) y etanol (27,2 ml, 1,5 eq) se calentó a 40-45° C y se agitó durante una hora. La masa de reacción se enfrió a 20-25° C y se le añadió una solución de 4-cloroacetoacetato de etilo (50 g, 1 eq) en tolueno (4 v). La masa de reacción se calentó a 50-55 ° C y se agitó durante 1 hora. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió a 0-5°C y el pH de la masa de reacción se ajustó a 2 usando ácido clorhídrico 2 N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno (5 v). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 v) seguido de agua (5 v) y solución de salmuera (5 v) y seguidamente se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se añadieron monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (5,8 g, 0,1 eq) y etilenglicol (24,5 g, 1,3 eq) a la capa orgánica seca a 20-25° C. La masa de reacción se calentó a 100-110°C y se agitó durante 5 h. Tras completarse, la masa de reacción se separó por destilación hasta 5-6 volúmenes y seguidamente se dejó enfriar a 20-25° C. Se añadieron hidróxido de sodio (48,7 g), agua (250 ml, 5 v) y bromuro de tetra-n-butilamonio (0,98 g, 0,01 eq a la masa de reacción y se agitó durante 4 h a 20-25° C. Después de completarse, la capa acuosa se separó y se lavó con una mezcla de 10% de metanol-cloruro de metileno (2 x 5 v) para separar impurezas no polares. La capa acuosa se separó y el pH se ajustó a 2 usando ácido clorhídrico acuoso por debajo de 15°C. La capa acuosa se extrajo con 10% de metanol-cloruro de metileno (5 x 5 v) y el disolvente se separó completamente por destilación y seguidamente por co-destilación con tolueno (2 x 1 v) para conseguir el compuesto del título (rendimiento de 40,5 g, 70%) MS (ES): m/z 175 (M+H)<sup>+</sup>.
- 30
- 35
- 40

## Ejemplo 13

## Preparación de compuesto de fórmula IIC

- 45 A una solución agitada de compuesto de fórmula XIVC (1 eq) en tolueno (5 vol) se añadieron TBAB (0,01 eq) y NaOH (3 eq) disuelto en agua (5 vol) a TA. La reacción se mantuvo a 30-35°C durante 4 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, la capa de tolueno se separó; la capa acuosa se lavó con 10% de MeOH en DCM. El pH de la capa acuosa se ajustó a ~ 1 usando HCl 6N y se extrajo con 10% de MeOH en DCM. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró bajo vacío para obtener el compuesto de fórmula IIC (rendimiento de 68%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10,2 (s, 2H), 3,98-4,03 (m, 4H), 3,69(s, 2H), 3,57-3,65 (q, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,76-1,82 (m, 2H), 1,21-1,26 (t, 3H). ESI-MS (m/z): 205 (M+1)<sup>+</sup>.

## 50 Ejemplo 14

## Preparación de compuesto de fórmula IID

A una solución agitada de compuesto de fórmula XIVD (1 eq) en tolueno (5 vol) se añadieron TBAB (0,1 eq) y NaOH (3 eq) disuelto en agua (5 vol) a TA. La reacción se mantuvo a 30-35°C durante 4 h. El progreso de la reacción se

verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, la capa de tolueno se separó, la capa acuosa se lavó con 10% de MeOH en DCM. El pH de la capa acuosa se ajustó a ~ 1 usando HCl 6N y se extrajo con 10% de MeOH en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró bajo vacío para obtener el compuesto de fórmula IID (rendimiento de 60%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12,16 (s, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,55 (s, 2H). ESI-MS (m/z): 177 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 15

## Preparación de compuesto de fórmula IIE

A una solución agitada de compuesto de fórmula XIVE (1 eq) en tolueno (5 vol) se añadieron TBAB (0,01 eq) y NaOH (3 eq) disuelto en agua (5 vol) a TA. La reacción se mantuvo a 30-35°C durante 4 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, la capa de tolueno se separó; la capa acuosa se lavó con 10% de MeOH en DCM. El pH de la capa acuosa se ajustó a ~ 1 usando HCl 6N y se extrajo con 10% de MeOH en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró bajo vacío para obtener el compuesto de fórmula IIE (rendimiento de 50%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12,07(s, 1H), 3,94-4,08 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 1,75-1,83 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 189 (M-1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 16

## Preparación de compuesto de fórmula IIF

A una solución agitada de compuesto de fórmula XIVF (1 eq) en tolueno (5 vol) se añadieron TBAB (0,01 eq) y NaOH (3 eq) disuelto en agua (5 vol) a TA. La reacción se mantuvo a 30-35°C durante 4 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, la capa de tolueno se separó; la capa acuosa se lavó con 10% de MeOH en DCM. El pH de la capa acuosa se ajustó a ~1 usando HCl 6N y se extrajo con 10% de MeOH en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró bajo vacío para obtener el compuesto de fórmula IIF (rendimiento de 68%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,02-4,08 (m, 4H), 3,51-3,56 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 1,66-1,71(m, 1H), 1,44-1,51 (m, 2H), 0,882-0,90 (d, 6H). ESI-MS (m/z): 233 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 17

## Preparación de compuesto de fórmula IIIA

Se añadió cloroformiato de etilo (65 ml; 1,1 eq) a una mezcla de compuesto de fórmula IIA (155 g, 1 eq) y N-metilmorfolina (82 ml, 1,2 eq) en THF (1,55 l, 10 v) a 0-5°C. La masa de reacción se agitó durante 30 minutos a 10-15°C. La masa de reacción seguidamente se enfrió a 0-5°C y se le añadió lentamente 2,4-difluorobencilamina (88 ml, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (775 ml, 5 v) y seguidamente se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Tras completarse, la masa de reacción se inactivó con agua (1,55 l, 10 v) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 v). La capa orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico acuoso al 10% (5 v), agua seguida de solución de bicarbonato de sodio y solución de salmuera (5 v). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por destilación bajo presión reducida para conseguir el compuesto del título en bruto (203 g). El producto en bruto obtenido se purificó en una mezcla de 50% de diisopropil-éter en heptano (5 v) para conseguir el compuesto del título puro (rendimiento de 185 g, 80%). MS (ES): m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 18

## Preparación de compuesto de fórmula IIIB

Se añadió cloroformiato de etilo (3,2 ml; 1,1 eq) a una mezcla de compuesto de fórmula IIB (5,9 g, 1 eq) y N-metilmorfolina (4,1 ml, 1,2 eq) en Tetrahidrofurano (48 ml, 8 v) a 0-5°C. La masa de reacción se agitó durante 30 minutos a 10-15°C. La masa de reacción seguidamente se enfrió a 0-5°C, se le añadió lentamente 2,4-difluorobencilamina (4,4 ml, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (12 ml, 2 v) y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se vertió en agua fría con hielo y se y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 v). La capa orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico acuoso al 10% (5 v), agua seguida de bicarbonato de sodio (5 v) y solución de salmuera (5 v). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto en bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc-hexano). Las fracciones puras se recogieron y se destilaron para obtener el compuesto del título en forma de un líquido aceitoso amarillo pálido (rendimiento de 7 g, 71%). MS (ES): m/z 316 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 19

## Preparación de compuesto IIIB

Se añadió cloroformiato de etilo (90 ml; 1,1 eq) a una mezcla de compuesto de fórmula IIB (150 g) y N-metilmorfolina (112 ml, 1,3 eq) en Tetrahidrofurano (8 v) a 0-5°C. La masa de reacción se mantuvo durante 30 minutos a 10-15°C y seguidamente se enfrió a 0-5°C. Se añadió 2,4-difluorobencilamina (113 ml, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (2 v) a la

masa de reacción y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se vertió en agua fría con hielo (10 v) y se y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 v). La capa orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico acuoso al 10% (5 v), seguido de bicarbonato de sodio saturado (5 v), agua (5 v) y solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó completamente por destilación para obtener el compuesto del título en forma de un aceite marrón brillante (234 g, 95%). MS (ES): m/z 316 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 20

## Preparación de compuesto IIIA

Se disolvió compuesto de fórmula IIA (0,70 g) en cloruro de metileno (10,5 ml). Se añadió a la masa de reacción diisopropil-carbodiimida (0,86 ml), p-toluenosulfonato de dimetilaminopiridina (2,5 g) seguido de 2,4-difluorobencilamina (0,33 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Después de completarse la reacción, el cloruro de metileno de la masa de reacción se separó completamente por destilación y el sólido obtenido se lavó en suspensión con acetato de etilo. El sólido se filtró y el filtrado se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se separó completamente por destilación para obtener el compuesto del título (1 g).

## Ejemplo 21

## Preparación de compuesto de fórmula IIIB

Una mezcla de compuesto de fórmula IIB (1g), dicitclohexilcarbodiimida (1,3 g), dimetilaminopiridina (100 mg) y tetrahydrofurano (10 ml) se agitó durante 2 h a TA. La masa de reacción se enfrió a 0-5°C y se le añadió una solución de 2,4-difluorobencilamina (0,76 ml) en tetrahydrofurano (5 v). La masa de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío. El producto en bruto obtenido se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con ácido clorhídrico acuoso, agua seguido de solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener un líquido aceitoso marrón. El producto en bruto obtenido se purificó mediante columna de gel de sílice (eluyente: 5-50% de acetato de etilo en hexano) para obtener el compuesto del título puro 0,98 g.

## Ejemplo 22

## Preparación de compuesto de fórmula IIIC

A una solución agitada de compuesto de fórmula IIC (1 eq) en DCM (10 vol) se añadieron EDC.HCl (1,5 eq) y HOBT (1,5 eq) a TA. La masa de reacción se agitó durante 30 minutos. A la masa de reacción se añadió una solución de 2,4-difluoro-bencilamina (1 eq) en DCM (5 vol) a TA. La reacción se agitó a TA durante 2 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la masa de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Se combinaron todas las capas orgánicas y se lavaron con HCl 2 N seguido de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se destiló para obtener un compuesto de fórmula IIIC (rendimiento 75%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,27-7,34 (m, 1H), 6,76-6,86 (m, 2H), 4,45 (d, 2H), 3,96 (t, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,52 (q, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,83 (-NH), 1,66-1,71 (m, 2H), 1,17 (t, 3H). ESI-MS (m/z): 330 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 23

## Preparación de compuesto de fórmula IIID

Una solución agitada de compuesto de fórmula IID (1 eq) en tolueno (5 vol) se enfrió a 0-5°C. Se añadió lentamente cloruro de tionilo a 0-5°C durante un período de 10 minutos. La reacción se agitó a TA durante 30 minutos. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC y se formó un cloruro de ácido. En otro RBF, se recogieron 2,4-difluorobencilamina (1 eq) en tolueno (5 vol) y trietilamina (3 eq) a TA y se enfrió a 5-10°C. El cloruro de ácido anteriormente formado se añadió lentamente a la masa de reacción a 5-10°C. La masa de reacción se agitó a TA durante 2 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la masa de reacción, Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno. Se combinaron todas las capas orgánicas y se lavaron con HCl 2 N seguido de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se destiló para obtener el compuesto de fórmula IIID (rendimiento de 74%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,33-7,38 (m, 1H), 6,7-6,86 (m, 2H), 4,43 (d, 2H), 3,89 -4,0 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,91 (s, -NH). ESI-MS (m/z): 302 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 24

## Preparación de compuesto de fórmula IIIE

Una solución agitada de compuesto de fórmula IIE (1 eq) en tolueno (5 vol) se enfrió a 0-5°C. Se añadió lentamente cloruro de tionilo a 0-5°C durante un período de 10 minutos. La reacción se agitó a TA durante 30 minutos. El

progreso de la reacción se verificó mediante TLC y se formó cloruro de ácido. En otro RBF, se recogió 2,4-difluorobencilamina (1 eq) en tolueno (5 vol) y trietilamina (3 eq) a TA. La reacción se enfrió a 5-10°C. El cloruro de ácido anteriormente formado se añadió lentamente a la masa de reacción a 5-10°C. La masa de reacción se agitó a TA durante 2 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la masa de reacción, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno. Se combinaron todas las capas orgánicas y se lavaron con HCl 2 N seguido de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se destiló para obtener el compuesto de fórmula IIIE (rendimiento de 60%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,36-7,39 (m, 1H), 6,77-6,86 (m, 2H), 4,65 (d, 2H), 4,32 (s, 3H), 3,98 (t, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 1,75 (s, -NH), 1,63-1,70 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 316 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 25

##### Preparación de compuesto IIIF

Una solución agitada de compuesto de fórmula IIF (1 eq) en tolueno (5 vol) se enfrió a 0-5°C. Se añadió lentamente cloruro de tionilo a 0-5°C durante un período de 10 minutos. La reacción se agitó a TA durante 30 minutos. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC y se formó un cloruro de ácido. En otro RBF, se recogió 2,4-difluorobencilamina (1 eq) en tolueno (5 vol) a TA. El cloruro de ácido anteriormente formado se añadió lentamente a la masa de reacción a 5-10°C. La masa de reacción se agitó a TA durante 2 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la masa de reacción, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con tolueno. Se combinaron todas las capas orgánicas y se lavaron con HCl 2 N seguido de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se destiló para obtener el compuesto de fórmula IIIF (rendimiento de 60%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,27-7,38 (m, 1H), 6,7-6,86 (m, 2H), 4,42-4,44 (d, 2H), 3,89-4,0 (m, 4H), 3,36-3,57 (m, 4H), 2,68 (s, 2H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,39-1,46 (m, 2H), 0,85-0,90 (d, 6H). ESI-MS (m/z): 358 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 26

##### Preparación de compuesto de fórmula IVA

Se añadió ácido clorhídrico 4N (1,5 l, 10 v/p) al compuesto de fórmula IIIA (en la que R = bencilo, P<sub>1</sub> Y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo 1,3-dioxolano, 150 g) en acetona (1,5 l, 10 v/p) a 20-25° C y la masa de reacción se calentó a 60-65°C y seguidamente se agitó durante 5 h. Tras completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se separó completamente acetona por destilación bajo vacío. El compuesto en bruto obtenido se disolvió en agua (1,5 l, 10 v) y seguidamente se extrajo con acetato de etilo (15 v). La capa orgánica se separó y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (5 v) seguido de agua (5 v) y solución de salmuera (5 v). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y disolvente se separó completamente por destilación bajo vacío. El producto en bruto obtenido se enfrió de -30 a -35°C y se le añadió heptano (750 ml, 5 v) y seguidamente se agitó. El sólido obtenido se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de bajo punto de fusión blanco apagado (rendimiento de 124 g, 94%). MS (ES): m/z 334 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 35 Ejemplo 27

##### Preparación de compuesto de fórmula IVB

Se añadió ácido clorhídrico 4N (70 ml, 10 v/p) al compuesto de fórmula IIIB (en el que R = etilo, P<sub>1</sub> Y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo 1,3-dioxolano, 7 g) en acetona (70 ml, 10 v) a 20-25° C y la masa de reacción se calentó a 60-65°C y seguidamente se agitó durante 6 h. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se separó completamente acetona por destilación bajo vacío. El compuesto en bruto obtenido se disolvió en agua (100 ml) y seguidamente se extrajo con acetato de etilo (15 v). La capa orgánica se separó y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (5 v) seguido de agua (5 v) y solución de salmuera (5 v). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó completamente por destilación bajo vacío para obtener el compuesto del título en forma de un líquido aceitoso marrón brillante (5,4 g, rendimiento 88%). MS (ES): m/z 272 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 28

##### Preparación de compuesto de fórmula IVB

Se añadió ácido clorhídrico acuoso al 20% (1 l, 5 v) a una solución de compuesto de fórmula IIIB (en el que R = etilo; P<sub>1</sub> Y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo 1,3-dioxolano, 200 g, 1 eq) en tolueno (1 l, 5 v) seguido de TBAB (2 g, 0,01 eq) a 20-25° C. La masa de reacción se calentó a 95°C-100°C y se agitó durante 5 h. Después de completarse, la reacción, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 v). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (5 v) seguido de agua (5 v) y solución de salmuera (5 v). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y seguidamente se separó por destilación para obtener el producto en bruto. Se añadió diisopropil-éter (2v) al producto en bruto, se calentó a reflujo para obtener una solución transparente y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió heptano (3 v) a la masa de reacción y se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró,



se lavó con una mezcla de diisopropil-éter/heptano (1:2, 2 v) y se secó para obtener el compuesto del título puro en forma de un sólido (122 g, 71% de rendimiento). MS (ES): m/z 272 (M+H)<sup>+</sup>.

5 En otra realización, a una solución agitada de compuesto de fórmula IIIC (1 eq) en tolueno (10 vol) se añadió HCl 2 N (10 vol) a TA. La temperatura de la masa de reacción se elevó hasta 85-90°C y se mantuvo durante 5 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC, después de completar la reacción, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno. La capa orgánica se combinó y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y seguidamente se destiló el disolvente para obtener compuesto en bruto 6. El compuesto en bruto se purificó usando diisopropil-éter (5 v) y el compuesto de fórmula IVB se aisló en forma de un sólido blanco apagado (rendimiento de 65%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,28-7,33 (m, 1H), 6,77-6,87 (m, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,57 (q, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,23 (t, 3H). ESI-MS (m/z): 272 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 29

##### Preparación de compuesto de fórmula IVC

15 A una solución agitada de compuesto de fórmula IIID (1 eq) en tolueno (10 vol) se añadió HCl 2 N (10 vol) a TA. La temperatura de la masa de reacción se elevó a 85-90° C y se mantuvo durante 5 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC, después de completar la reacción la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno. Se combinaron todas las capas orgánicas y se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destiló el disolvente para obtener el compuesto en bruto de fórmula IVC. El compuesto en bruto se purificó usando diisopropil-éter (5 v) y el compuesto de fórmula IVC se aisló en forma de un sólido blanco apagado (rendimiento de 66%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,28-7,36 (m, 1H), 6,77-6,87 (m, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,41 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 258 (M+1)<sup>+</sup>.

25 En una reacción similar, a una solución agitada de compuesto de fórmula IIE (1q) en tolueno (10 vol) se añadió HCl 2 N (10 vol) a TA. La temperatura de la masa de reacción se elevó hasta 85-90°C y se mantuvo durante 5 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC, después de completar la reacción la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y seguidamente se destiló para obtener el producto en bruto de fórmula IVC. El producto en bruto se purificó usando diisopropil-éter (5 v) y el compuesto de fórmula IVC se aisló en forma de un sólido blanco apagado (rendimiento de 62%).

#### Ejemplo 30

##### Preparación de compuesto de fórmula IVD

30 A una solución agitada de compuesto de fórmula IIIF (1 eq) en tolueno (10 vol) se añadió HCl 2 N (10 vol) a TA. La temperatura de la masa de reacción se elevó hasta 85-90° C y se mantuvo durante 5 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC, después de completar la reacción, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destiló para obtener el compuesto en bruto de fórmula IVD. El compuesto en bruto se purificó usando diisopropil-éter (5 v) y el compuesto de fórmula IVD se aisló en forma de un sólido blanco (rendimiento de 65%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,27-7,33 (m, 1H), 6,7-6,86 (m, 2H), 4,44-4,46 (d, 2H), 4,07-4,09 (d, 2H), 3,47-3,52 (m, 4H), 1,65-1,72 (m, 1H), 1,45-1,5 (m, 2H), 0,86-0,90 (d, 6H). ESI-MS (m/z): 314 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 31

##### Preparación de compuesto de fórmula VIIA

40 Se añadió N,N-dimetil-1,1-bis(metiloxi)metanamina (4,2 ml, 2 eq) al compuesto de fórmula IVA (5 g) en tolueno (50 ml, 10 v) a 0-5 °C y la masa de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a 0-5° C y se añadió aminoacetaldehído-dimetilacetal (2,4 ml, 1,5 eq). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se vertió sobre agua fría con hielo (50 ml, 10 v). La capa de tolueno se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 v). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (5 v) seguido de solución de salmuera (5 v). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó completamente por destilación para obtener el compuesto del título en forma de un líquido aceitoso color marrón (6 g, rendimiento de 90%). MS (ES): m/z 449 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 32

##### Preparación de compuesto de fórmula VIIB

50 Se añadió N,N-dimetil-1,1-bis(metiloxi)metanamina (5,6 ml, 2 eq) al compuesto de fórmula IVB (en la que R = etilo, 5,4 g, 1 eq) en dimetilformamida (27 ml, 5v) a 0-5 °C se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La masa de reacción se calentó a 50-55°C y se agitó durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la masa de reacción se enfrió a 0-5° C y se añadió aminoacetaldehído-dimetilacetal (3,2 ml, 1,5 eq). La masa de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se vertió en agua fría con hielo (50 ml, 10 v) y seguidamente se

extrajo con acetato de etilo (2 x 10 v). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (5 v) seguido de solución de salmuera (5 v). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó completamente por destilación para obtener el compuesto del título en forma de un líquido aceitoso color marrón (4,8 g, rendimiento de 62%). MS (ES): m/z 387 (M+H)<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 33

Preparación de compuesto de fórmula VIIB

Se añadió N,N-dimetil-1,1-bis(metiloxi)metanamina (DMF-DMA) (38,9 g, 3 eq) al compuesto de fórmula IVB (25 g) en tolueno (250 ml, 10 v) a 0-5 °C se agitó. La temperatura de la masa de reacción dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a 0-5° C. Se añadió aminoacetaldehído-dimetilacetil (15 ml, 1,5 eq) a la masa de reacción y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se vertió en agua (20 v) y seguidamente se extrajo con tolueno (2 x 10). La capa orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico 1 N (5 v) seguido de solución de salmuera (5 v). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó completamente por destilación para obtener el compuesto del título en forma de un aceite color marrón (30,3g, rendimiento de 85%). MS (ES): m/z 387 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 34

Preparación de compuesto de fórmula VIIC

A una solución agitada de compuesto de fórmula IVC (1 eq) en tolueno (10 vol) se añadió DMF.DMA (3 eq) a TA. La masa de reacción se agitó a TA durante 5 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completar la reacción, se añadió aminoacetaldehído-dimetilacetil (1,5 eq) a TA. La reacción se agitó a TA durante 15 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, se añadió agua fría con hielo a la masa de reacción, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,5N seguido de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destiló para obtener compuesto en bruto de fórmula VIIC. El compuesto en bruto se purificó usando cromatografía de columna de gel de sílice con un gradiente de 20-25% de EtOAc en hexanos y compuesto aislado de fórmula VIIC (rendimiento de 68%) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,07 (d, 1H), 7,26-7,37 (m, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,45 (t, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,43 (s, 6H). ESI-MS (m/z): 373 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 35

30 Preparación de compuesto de fórmula VIID

A una solución agitada de compuesto de fórmula IVD (1 eq) en tolueno (10 vol) se añadió DMF.DMA (3 eq) a TA. La masa de reacción se agitó a TA durante 5 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completar la reacción, se añadió aminoacetaldehído-dimetilacetil (1,5 eq) a TA. La reacción se agitó a TA durante 15 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completar la reacción, se añadió agua fría con hielo a la masa de reacción, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con HCl 0,5N seguido de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destiló para obtener producto en bruto de fórmula IVD. El compuesto en bruto se purificó usando cromatografía de columna de gel de sílice con un gradiente de 20-25% de EtOAc en hexanos y se aisló el compuesto de fórmula VIID (rendimiento de 68%) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,11-8,15 (d, 1H), 7,23-7,34 (m, 1H), 6,74-6,84 (m, 2H), 4,5-4,52 (d, 2H), 4,39-4,42 (t, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,47-3,51 (m, 2H), 3,38-3,42 (m, 8H), 1,66-1,68 (m, 1H), 1,44-1,51 (m, 2H), 0,84-0,9 (d, 6H). ESI-MS (m/z): 511 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 36

Preparación de compuesto de fórmula IX A

Se añadió terc-pentóxido de sodio (120g, 4 eq) al compuesto de fórmula VIIA (en el que R = bencilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> = metilo, 120 g, 1 eq) en oxalato de dietilo (250 ml; 5 v) a 0-5° C. La masa de reacción se calentó a 70-80°C y se agitó durante 15-20 minutos. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se vertió en agua (1,2 l, 10 v) y el pH de la masa de reacción se ajustó a ~ 4 a 5 usando ácido clorhídrico 4 N. La masa de reacción se extrajo con acetato de etilo (15 v). La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de bicarbonato (5 v), agua seguida de solución de salmuera (5 v). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó completamente por destilación bajo vacío. El compuesto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc-hexano). Las fracciones puras se recogieron y se separaron por destilación para obtener el compuesto del título en forma de un líquido aceitoso marrón (62 g, 49,6%). MS (ES): m/z 469 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 37

## Preparación de compuesto de fórmula IXB

Se añadió terc-pentóxido de sodio (4g, 4 eq) al compuesto de fórmula VIIB (en la que R = etilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> = metilo, 3,5 g, 1 eq) en oxalato de dietilo (17,5 ml; 5 v) a 5-10° C. La masa de reacción se calentó a 110-120° C y se agitó durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se vertió en agua (10 v) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 v). La capa orgánica se separó y se lavó con solución saturada de bicarbonato (5 v), agua (5 v) seguido de solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó completamente por destilación bajo vacío. El compuesto en bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc-hexano). Las fracciones puras se recogieron y se destilaron para obtener el compuesto del título en forma de un líquido aceitoso (1,7 g, rendimiento de 40%). MS (ES): m/z 469 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 38

## Preparación de compuesto de fórmula IXB

Una mezcla de compuesto de fórmula VIIB (en la que R = etilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> = metilo, 100 g), oxalato de dietilo (3 ml, 3 v), etóxido de sodio (44,5 g, 2,5 eq) y tolueno (5v) se calentó a 80-85°C y se agitó durante 2-3 h. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua (20 v). Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con tolueno (2 x 5 v). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (5 v) seguido de agua (5 v) y solución de salmuera (5 v). La capa orgánica se separó completamente por destilación bajo vacío para obtener el compuesto del título en forma de un líquido color marrón. Peso en bruto: 145 g (100%). MS (ES): m/z 469 (M+H)<sup>+</sup>.

En una reacción similar, una mezcla de compuesto de fórmula VIIB (en la que R = etilo), oxalato de dietilo (1 v), etóxido de sodio (2,5 eq) y tolueno (15 v) se calentó a 50-55°C y se agitó durante 2-3 h. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua (20 v). Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con tolueno (2 x 5 v). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 1 N (5 v) y solución saturada de bicarbonato de sodio (5 v). La capa orgánica se separó completamente por destilación bajo vacío para obtener el compuesto del título en forma de un líquido color (rendimiento de 75%) MS (ES): m/z 469 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 39

## Preparación de compuesto de fórmula IXB

A una solución agitada de compuesto de fórmula VIIC (1 eq) en tolueno (10 vol) se añadió etóxido de sodio (2,5 eq) a TA seguido de oxalato de dietilo (1 vol). La masa de reacción se agitó a 50-55°C durante 4 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a TA y se añadió agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 1 N seguido de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y seguidamente se destiló el disolvente para obtener compuesto en bruto de fórmula IXC. El compuesto en bruto se purificó usando cromatografía de columna de gel de sílice con un gradiente de 25-30% de EtOAc en hexanos y se aisló en compuesto de fórmula IXB (rendimiento de 50%) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,4 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 6,76-6,84 (m, 2H), 4,62 (d, 2H), 4,52 (t, 1H), 4,47 (q, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,02 (d, 2H), 3,39 (s, 6H), 1,42 (t, 3H), 1,33 (t, 3H). ESI-MS (m/z): 469 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 40

## Preparación de compuesto de fórmula IXB

A una solución agitada de compuesto de fórmula VIID (1 eq) en tolueno (10 vol) se añadió etóxido de sodio (2,5 eq) a TA seguido de oxalato de dietilo (1 vol). La masa de reacción se agitó a 50-55°C durante 4 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a TA y se añadió agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 1 N seguido de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y seguidamente se destiló el disolvente para obtener compuesto VII. El compuesto en bruto se purificó usando cromatografía de columna de gel de sílice con un gradiente de 25-30% de EtOAc en hexanos y se aisló compuesto de fórmula IXB (rendimiento de 50%) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,4 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 6,76-6,84 (m, 2H), 4,62 (d, 2H), 4,52 (t, 1H), 4,47 (q, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,02 (d, 2H), 3,39 (s, 6H), 1,42 (t, 3H), 1,33 (t, 3H). ESI-MS (m/z): 469 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 41

## Preparación de compuesto de fórmula IXC

Una mezcla de compuesto de fórmula VIIB, oxalato de dimetilo (3 eq), metóxido de sodio (2,5 eq) y tolueno (15 v) se calentó a 50-55°C y se agitó durante 4-5 h. Después de completarse la reacción, la masa se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua (20 v). Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con tolueno (2 x 5 v). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 1 N (5 v) y solución saturada de bicarbonato de sodio (5 v). La capa orgánica se separó completamente por destilación bajo vacío para conseguir el compuesto del título (fórmula IXC) en forma de un líquido color marrón (rendimiento de 75%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,28-10,31 (t, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, 1H), 7,2-7,38 (m, 2H), 4,53-4,55 (d, 2H), 4,2-4,24 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,3 (s, 6H), 3,33 (d, 2H). MS (ES): m/z 441 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 42

## Preparación de compuesto de fórmula IXB

A una solución agitada de compuesto de fórmula VIIB (1 eq) en tolueno (10 vol) se añadió etóxido de sodio (2,5 eq) a TA seguido de oxalato de dietilo (1 vol). La masa de reacción se agitó a 50-55°C durante 4 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a TA y se añadió agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 1 N seguido de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y seguidamente se destiló el disolvente para obtener compuesto en bruto. El compuesto en bruto obtenido se purificó usando cromatografía de columna de gel de sílice con un gradiente de 25-30% de EtOAc en hexanos y se aisló el compuesto del título (rendimiento de 50%) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,4 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 6,76-6,84 (m, 2H), 4,62 (d, 2H), 4,52 (t, 1H), 4,47 (q, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,02 (d, 2H), 3,39 (s, 6H), 1,42 (t, 3H), 1,33 (t, 3H). ESI-MS (m/z): 469 (M+1)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 43

## Preparación de compuesto de fórmula XB

Una mezcla de compuesto de fórmula IXB (en la que R y R<sub>4</sub> = etilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> = metilo) (100 g) y ácido fórmico (10 v) se calentó a 80-85°C y se agitó durante 3 h. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió lentamente agua (20 v) y seguidamente se agitó durante 30 minutos. El sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (10 v). El sólido se lavó en suspensión con diisopropil-éter (5 v), se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (62 g, 56%). MS (ES): m/z 423 (M+H)<sup>+</sup>.

En una reacción similar, una mezcla de compuesto de fórmula IXB (en la que R es etilo) (1 eq) y ácido fórmico (5 v) se calentó a 75-80°C y se agitó durante 3 h. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió lentamente agua (25 vol) y seguidamente se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se lavó con agua (10 v). El sólido se lavó en suspensión con diisopropil-éter (5v), se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (rendimiento de 56%) MS (ES): m/z 423 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 44

## Preparación de compuesto de fórmula XIIB

Se añadió R-3-amino-1-butanol (69 mg, 1,2 eq) en metanol (0,08 ml, 3 eq) al compuesto de fórmula XV (en la que R y R<sub>4</sub> = etilo) (0,27 g, 1 eq) en tolueno (3 ml, 10 v) seguido de ácido acético (0,04 ml, 1,2 eq) a temperatura ambiente. La masa de reacción se calentó a 85-90° C y se agitó durante 24 h. después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. La masa de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica separada se lavó con solución saturada de bicarbonato seguida de agua y solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó completamente por destilación. El compuesto en bruto obtenido se purificó en una cromatografía de columna de alúmina neutra (eluyente: MeOH-DCM) y las fracciones puras se destilaron para obtener el compuesto del título (0,2 g, 71%). MS (ES): m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 45

## Preparación de compuesto XIB

Se añadieron R-3-amino-1-butanol (6,4 g, 1,2 eq), metanol (7,2 ml, 3 eq) y ácido acético (7,4 ml, 2,2 eq) al compuesto de fórmula XV (en la que R y R<sub>4</sub> = etilo) (25 g, 1 eq) en tolueno (250 ml, 10 v) a temperatura ambiente. La masa de reacción se calentó a 85-90° C y se agitó durante 36 h. después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (5 v). La capa de tolueno se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno (2 x 5 v). La capa orgánica separada se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (5 v), agua (5 v) seguido de solución de salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó el disolvente por destilación. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante recristalización en

acetato de etilo (2 v) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco apagado (17,2 g 65%). Pureza por HPLC: 99,80%, MS (ES): m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 46

## Preparación de dolutegravir

- 5 Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (3 eq, 53 mg en 0,66 ml de agua) a compuesto de fórmula XIB (en la que R = etilo) (200 mg, 1 eq) en etanol (2 ml, 10 v) a 20-25° C. La masa de reacción se calentó a 90-100° C y se agitó durante 10 h. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se filtró y se añadió agua (10 v) al sólido obtenido. El pH de la masa de reacción se ajustó a ~ 4 usando ácido clorhídrico diluido y seguidamente se agitó durante 15 minutos a 2- 25 ° C. El sólido obtenido se filtró y se lavó con agua. Finalmente, el compuesto se trituró con diisopropil-éter (10 v) para obtener el compuesto del título (120 mg, 66%). Pureza por HPLC: 88%, MS (ES): m/z 420 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10

## Ejemplo 47

## Preparación de sal de sodio de dolutegravir

- 15 Se disolvió dolutegravir (1 g) en etanol (10 ml, 10 v) a 85-90° C y se filtró en estado caliente a través de papel de filtro de 0,2 micrómetros. Se añadió solución 2 N de hidróxido de sodio (1 eq, 95 mg en 1,2 ml de agua desmineralizada) al filtrado a 85-90° C y se agitó durante 30 minutos. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido obtenido se filtró, se lavó con etanol (5 v) y se secó bajo vacío a 35-40° C durante 30 minutos para obtener sal de sodio de dolutegravir en forma de un sólido color amarillo (830 mg). Pureza por HPLC: 88%.

## Ejemplo 48

- 20 Preparación de sal de sodio de dolutegravir

- 25 Se añadió polvo de hidróxido de sodio (8,94 g, 10 eq) al compuesto de fórmula XIB (En la que R = etilo) (10 g, 1 eq) en etanol (50 ml, 5 v) y DMSO (25 ml, 2,5 v) a 20-25° C y se agitó durante 5-6 h. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se filtró y se lavó con etanol (2 v). El sólido obtenido se secó con succión y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso a 0-5°C. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua (5 v) y se secó con succión bajo vacío durante 10 minutos. El sólido resultante se secó bajo vacío a 50-55°C durante 1 h (7,5 g). Se añadió etanol (10 v) al sólido obtenido y se calentó a 80-85° C. Se añadió solución 2 N de hidróxido de sodio (1 eq, 714 mg disueltos en 8,9 ml de agua) a la masa de reacción a 80-85° C y se agitó durante 10-20 minutos. La masa de reacción se enfrió a 20-25 ° C. El sólido obtenido se separó por filtración, se lavó con etanol y seguidamente se secó bajo vacío para obtener el compuesto del título (7 g, rendimiento de 71%). Pureza mediante HPL: 99,83%.

- 30 Ejemplo 49

## Preparación de sal de sodio de dolutegravir

El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 48, pero usando tetrahidrofurano como disolvente en lugar de DMSO. Pureza mediante HPLC: 99,78%.

## Ejemplo 50

- 35 Preparación de sal de sodio de dolutegravir usando metanol

- 40 Una solución de compuesto de fórmula XIB (1 eq) en DMSO (2,5 vol) y metanol (5 v) se enfrió a 10-15° C. Se añadió lentamente hidróxido de sodio en polvo a 10-15° C. La reacción se agitó a TA durante 2-3 h. El progreso de la reacción se verificó mediante TLC, después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a 0-5°C. El sólido se filtró, se añadió agua y se enfrió a 0-5° C. El pH de la masa de reacción se ajustó a 3-4 usando HCl 2 N y el compuesto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destiló para obtener dolutegravir (rendimiento de 70%).

A una solución agitada de dolutegravir (1 eq) en metanol (10 v) a 70-75°C, se añadió lentamente hidróxido de sodio 2 N (1 eq) y se enfrió lentamente a TA. El sólido se filtró, se lavó con metanol (7v) y se secó para obtener el compuesto del título con una pureza de 99,49% mediante HPLC (rendimiento de 70%).

- 45 Los espectros PXRD se muestran en la Fig. 6.

## Ejemplo 51

## Preparación de sal de sodio de dolutegravir usando isopropanol

Una solución agitada de compuesto de fórmula XIB (1 eq) en DMSO (2,5 vol) e isopropanol (5 v) se enfrió a 10-15° C. Se añadió lentamente hidróxido de sodio en polvo a 10-15°C. La reacción se agitó a TA durante 2-3h. El progreso

de la reacción se verificó mediante TLC, después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a 0-5°C. El sólido se filtró, se añadió agua y se enfrió a 0-5 °C. El pH de la masa de reacción se ajustó a 3-4 usando HCl 2 N y el compuesto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destiló para obtener el compuesto dolutegravir (rendimiento de 70%).

- 5 A una solución agitada de compuesto de dolutegravir (1 eq) en isopropanol (10 v) a 70-75° C se añadió lentamente hidróxido de sodio 2 N (1 eq) y se enfrió lentamente a TA. El sólido se filtró, se lavó con isopropanol (7 v) y se secó para obtener compuesto de fórmula I-Na con una pureza de 99,3% por HPLC (rendimiento de 70%).

#### Ejemplo 52

##### Preparación de sal de potasio de dolutegravir

- 10 A una solución agitada de dolutegravir (1 eq) en etanol (10 v) a 70-75° C se añadió lentamente solución 2 N de hidróxido de potasio (1 eq) a 70-75° C y se enfrió lentamente a TA. El sólido se filtró, se lavó con etanol (7 v) y se secó para obtener sal de potasio de dolutegravir con una pureza de 99,6% mediante HPLC (rendimiento de 70%).

Los espectros PXRD se muestran en la fig. 7.

#### Ejemplo 53

- 15 Preparación de calcio de dolutegravir

Una solución agitada de dolutegravir (1 eq) en etanol (7 v) y se solución acuosa de cloruro de calcio (0,52 eq) se añadió a la masa de reacción durante un período de 10-15 minutos mientras se mantenía una temperatura de 35-40° C. La masa de reacción se mantuvo a 25-30° C durante 24 h. El sólido se filtró, se lavó con etanol (7 v) y se secó para obtener sal de calcio de dolutegravir (rendimiento de 60%).

- 20 Los espectros PXRD se muestran en la Fig. 8.

#### Ejemplo 54

##### Preparación de sal de sodio de dolutegravir usando DCM/EtOH

- 25 Se añadió hidróxido de sodio (7,0 eq) en etanol (5 v) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, seguidamente la masa de reacción se enfrió a 10-15° C. Se añadió compuesto de fórmula XIB (1 eq) en DCM (7,0 vol) a la masa de reacción a 10-15° C y seguidamente la temperatura de la masa de reacción se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 h. El progreso de la reacción se verificó mediante HPLC. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con DCM (13 v) y agua (5 v) y la masa de reacción se enfrió a 0-5° C. El pH de la masa de reacción se ajustó a 2-3 usando HCl 2 N (8 v), se separaron las dos capas, la capa acuosa se extrajo con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> seguido de lavado con salmuera, se separó la capa de DCM y se concentró a 40-45°C
- 30 y se destiló conjuntamente con etanol bajo vacío por debajo de 50° C. La masa de reacción resultante se purificó mediante lavado en suspensión con etanol (3 v) en estado de reflujo y seguidamente a temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtración se lavó con etanol y se secó con succión durante 30 minutos para obtener el compuesto I. Se tomaron el compuesto I resultante y etanol (3 v) en un RBF a temperatura ambiente y se calentó a reflujo y seguidamente se añadió solución 2 N de NaOH (1 v) a temperatura de reflujo y la masa de reacción se enfrió
- 35 gradualmente a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con etanol (3 v) y se secó bajo vacío. Se obtuvo la sal de sodio de dolutegravir (rendimiento de 85%).

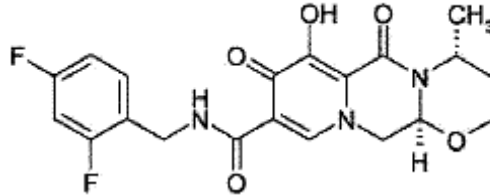
#### Ejemplo 55

##### Método general de difracción de rayos X en polvo

- 40 Rayos X: Cu / 30kV / 15mA; Goniómetro: MiniFlex 2; Accesorio: soporte de muestra estándar; filtro: no se usó; I. Monocromador: no se utilizó; C. Monocromador: no se usó; ranura de división: 1,25 grados; ranura de recuperación: 0,3 mm; ranura de centelleo: 1,25 grados; contador: MiniFlex 2; modo de exploración: continuo; velocidad de exploración: 5.000 grados/minuto; anchura de toma de muestras: 0,020 grados; eje de exploración: 2 theta/theta; intervalo de exploración: 3.000 a 45.000 grados; compensación theta: 0,000 grados.

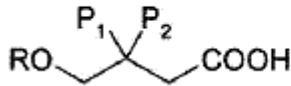
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar dolutegravir de fórmula I,

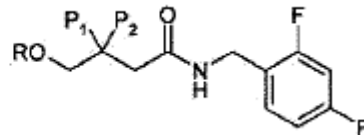


que comprende:

- 5 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II o un derivado reactivo del mismo con 2,4-difluorobencilamina para proporcionar un compuesto de fórmula III



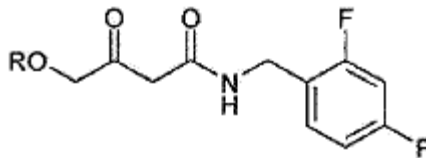
Fórmula II



Fórmula III

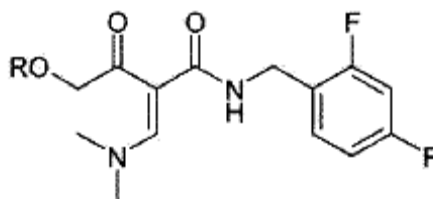
en las que R es un grupo alquilo, arilo o aralquilo,

- 10 P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetil, o forman conjuntamente un anillo cíclico;  
b) desproteger el compuesto de fórmula III para proporcionar un compuesto de fórmula IV;



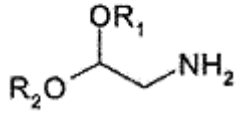
Fórmula IV

c) convertir el compuesto de fórmula IV en un compuesto de fórmula V;

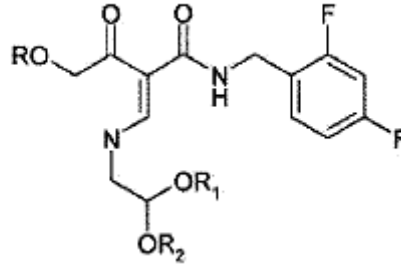


Fórmula V

- 15 d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI para proporcionar un compuesto de fórmula VII



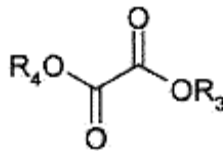
Fórmula VI



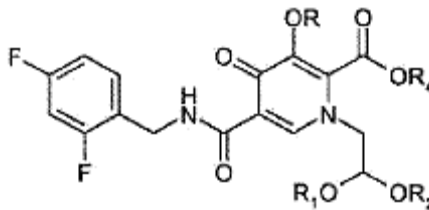
Fórmula VII

en las que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente un alquilo;

- 5 e) condensar el compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII para proporcionar un compuesto de fórmula IX



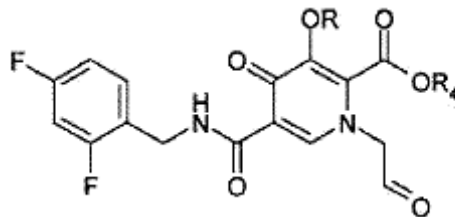
Fórmula VIII



Fórmula IX

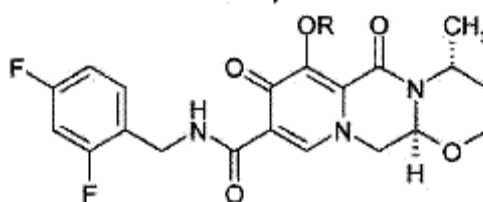
- 10 en las que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente alquilo, arilo o aralquilo;

f) convertir el compuesto de fórmula IX en un compuesto de fórmula X;



Fórmula X

- 15 g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula X con (R)-3-amino-1-butanol para proporcionar un compuesto de fórmula XI; y



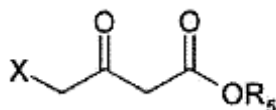
Fórmula XI



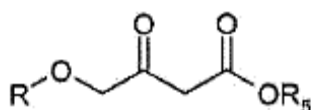
h) convertir el compuesto de fórmula XI en dolutegravir de fórmula I.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula II se prepara mediante un método que comprende:

- 5 i) hacer reaccionar un 4-haloacetoacetato de alquilo de fórmula XII con un alcohol ROH para proporcionar un compuesto de fórmula XIII en la que X es halógeno, R<sub>5</sub> es alquilo y R es alquilo, arilo o aralquilo;

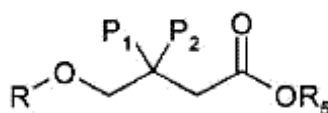


Fórmula XII



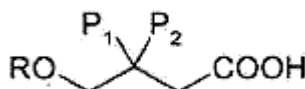
Fórmula XIII

- 10 ii) tratar el compuesto de fórmula XIII con un agente protector de cetil para obtener un compuesto de fórmula XIV; y



Fórmula IV

iii) hidrolizar el compuesto de fórmula XIV para obtener un compuesto de fórmula II

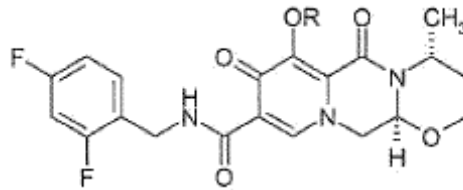


Fórmula II

- 15 3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno etilo.
4. El método de la reivindicación 2, en el que R es etilo, P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo 1,3-dioxalano y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno etilo y R<sub>5</sub> es etilo.
5. El método de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente:
- 20 a) disolver el dolutegravir en un disolvente adecuado para obtener una solución;
- b) tratar la solución con una fuente de cationes; y
- c) aislar la sal farmacéuticamente aceptable de dolutegravir, preferiblemente la sal de sodio de dolutegravir.
6. El método de la reivindicación 8, en el que el disolvente adecuado es metanol, etanol o isopropanol, preferiblemente, el disolvente adecuado es etanol.

25

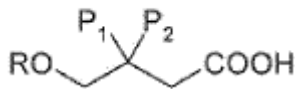
7. Un método para preparar un compuesto de fórmula XI



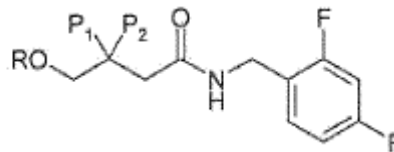
Fórmula XI

que comprende:

- 5 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II o un derivado reactivo del mismo con 2,4-difluorobencilamina para proporcionar un compuesto de fórmula III,



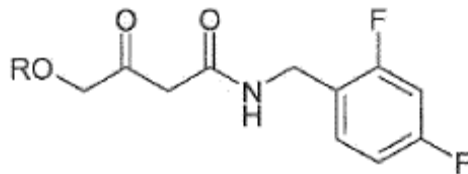
Fórmula II



Fórmula III

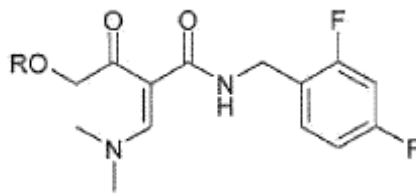
en las que R es un grupo alquilo, arilo o aralquilo,

- 10 P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetal o forman conjuntamente un anillo cíclico;  
b) desproteger el compuesto de fórmula III para proporcionar un compuesto de fórmula IV



Fórmula IV

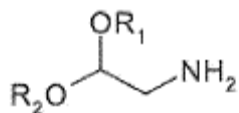
- c) convertir el compuesto de fórmula IV en un compuesto de fórmula V;



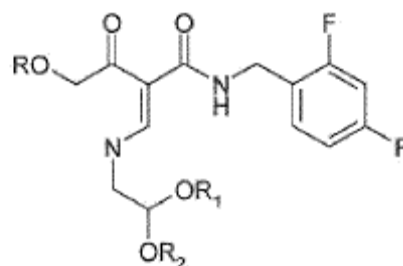
Fórmula V

15

- d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI para proporcionar un compuesto de fórmula VII,



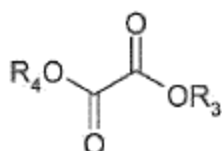
Fórmula VI



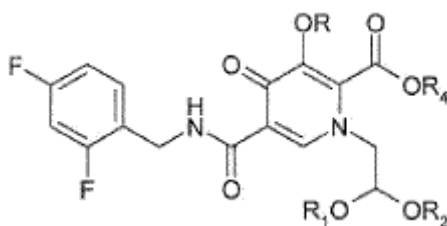
Fórmula VII

en las que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente un alquilo;

- 5 e) condensar el compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII para proporcionar un compuesto de fórmula IX,



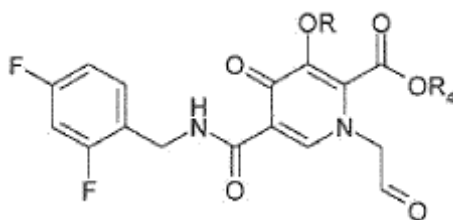
Fórmula VIII



Fórmula IX

- 10 en las que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente alquilo, arilo o aralquilo;

f) convertir el compuesto de fórmula IX en un compuesto de fórmula X; y

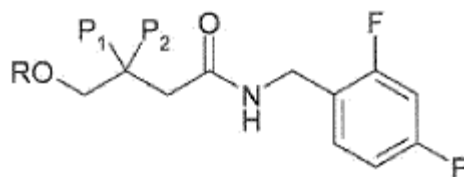


Fórmula X

- 15 g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula X con (R)-3-amino-1-butanol para proporcionar un compuesto de fórmula XI.

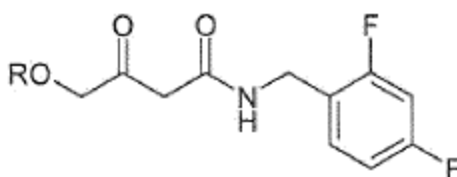
8. El método según la reivindicación 1, que comprende la conversión del compuesto de fórmula XI en una sal farmacéuticamente aceptable de dolutegravir.

9. Un compuesto de fórmula III, en la que R es alquilo, arilo o aralquilo y P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> representan independientemente un grupo protector de cetal o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> forman conjuntamente un anillo cíclico.



Fórmula III

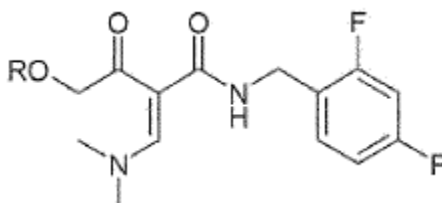
10. Un compuesto de fórmula IV, en la que R es alquilo, arilo o aralquilo.



Fórmula IV

5

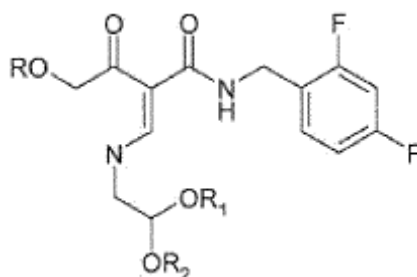
11. Un compuesto de fórmula V, en la que R es alquilo, arilo o aralquilo.



Fórmula V

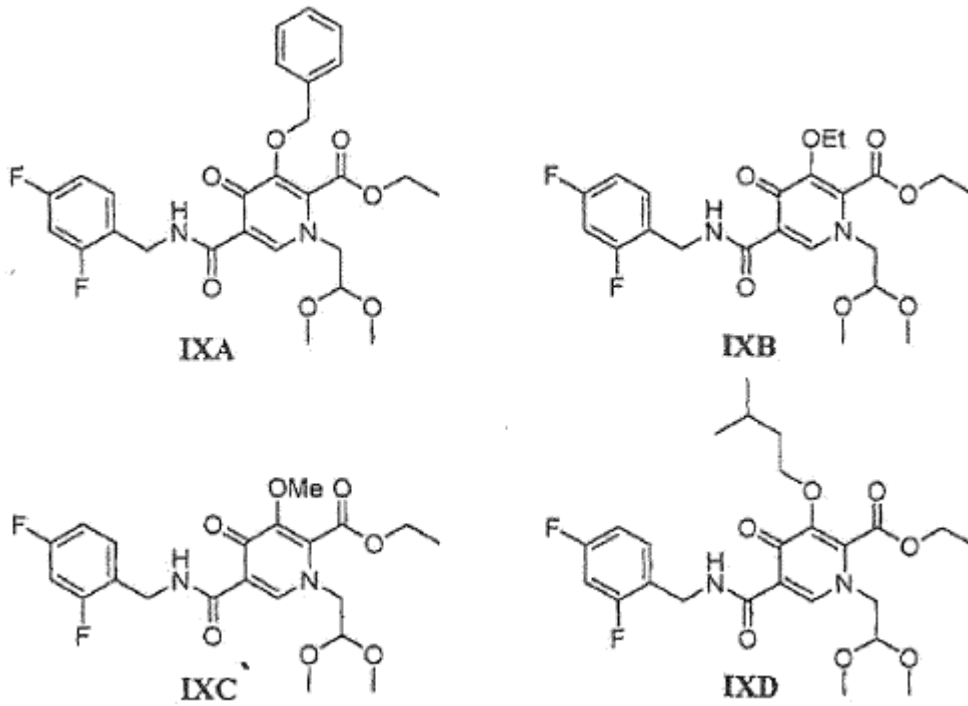
10

12. Un compuesto de fórmula VII, en el que R es alquilo, arilo o aralquilo y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente un alquilo.

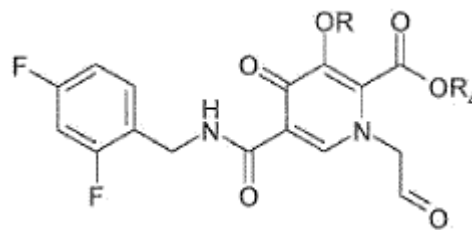


Fórmula VII

13. Un compuesto de fórmula IXA, IXB, IXC o IXD.

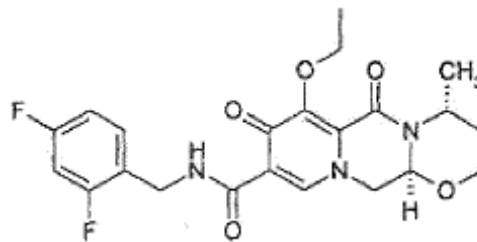


14. Un compuesto de fórmula X, en la que R representa alquilo, arilo o aralquilo y R<sub>4</sub> representa etilo.



Fórmula X

5 15. Un compuesto de fórmula XIB.



Fórmula XIB

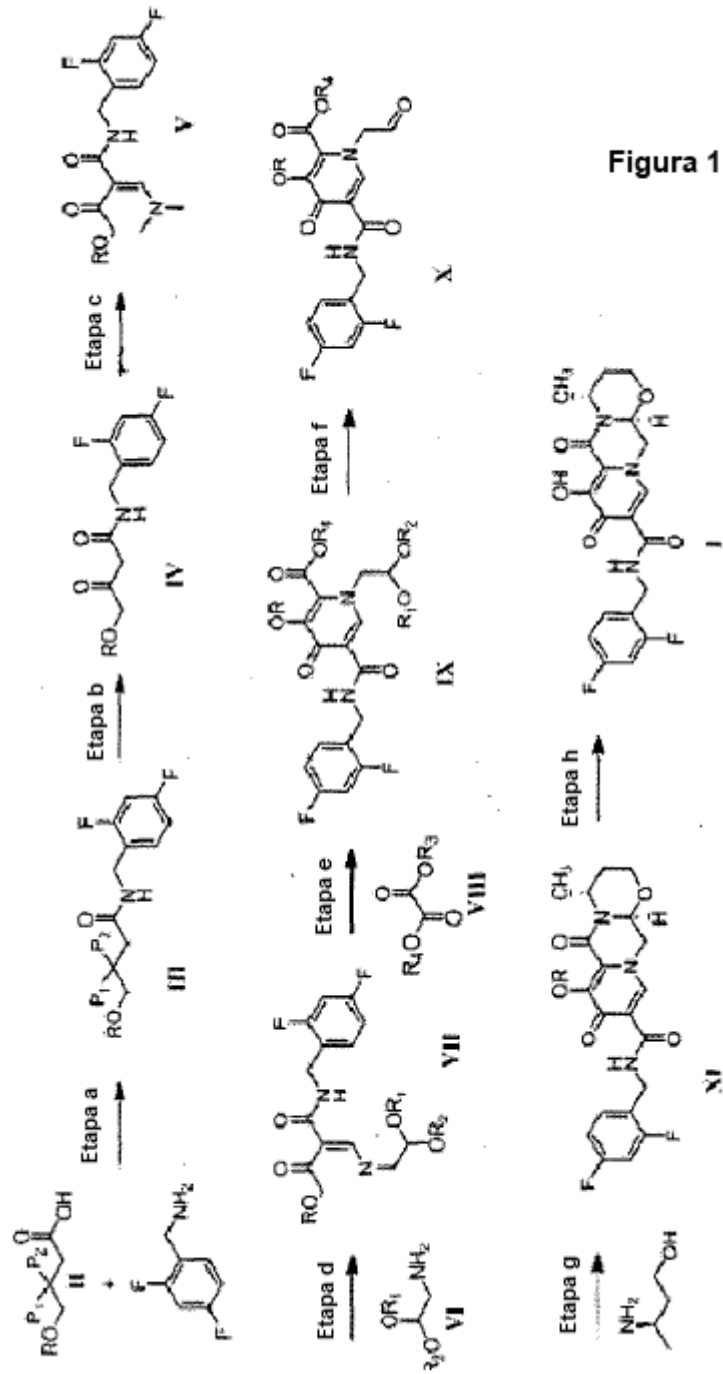


Figura 1

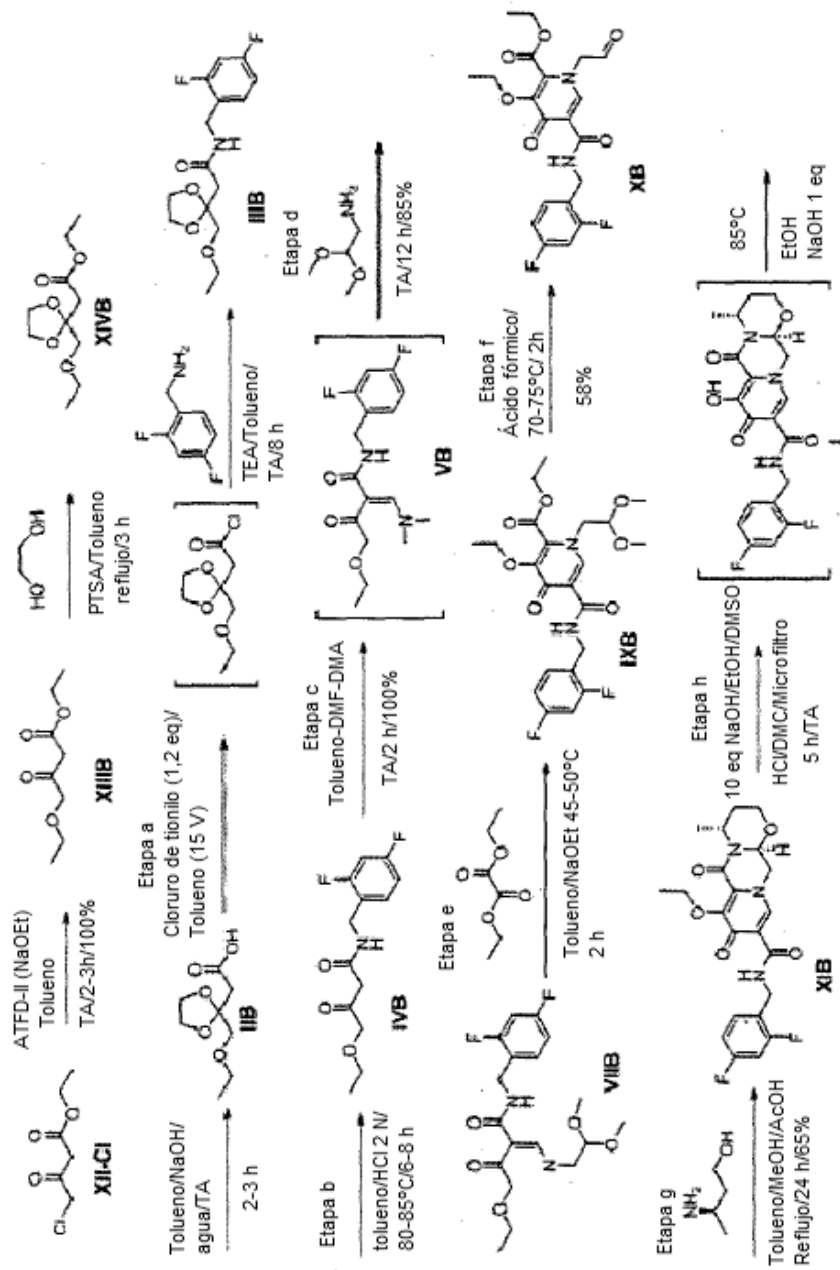


Figura 2

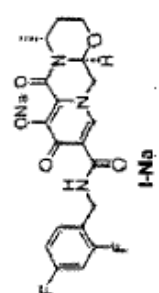


Figura 3

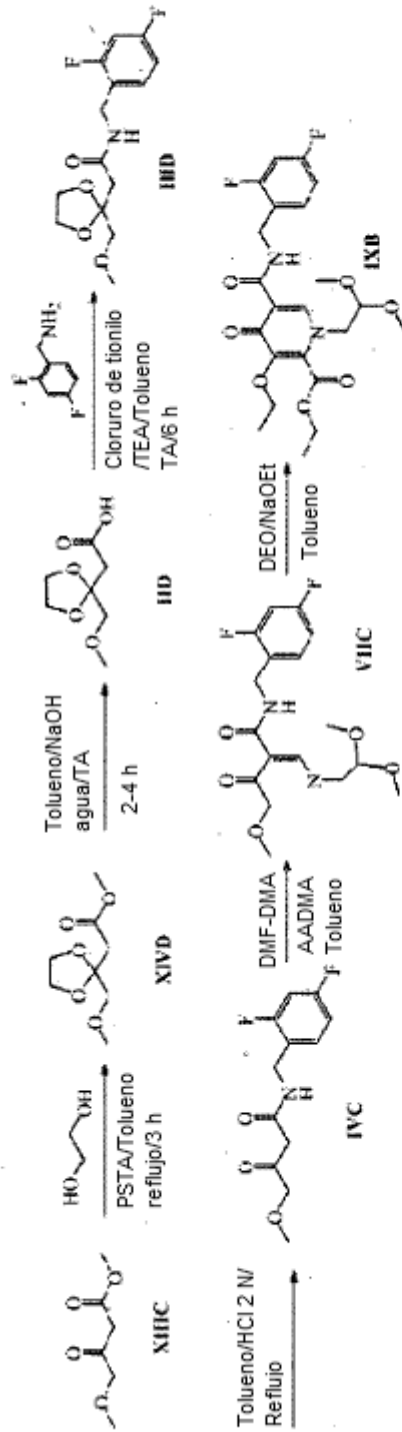




Figura 4

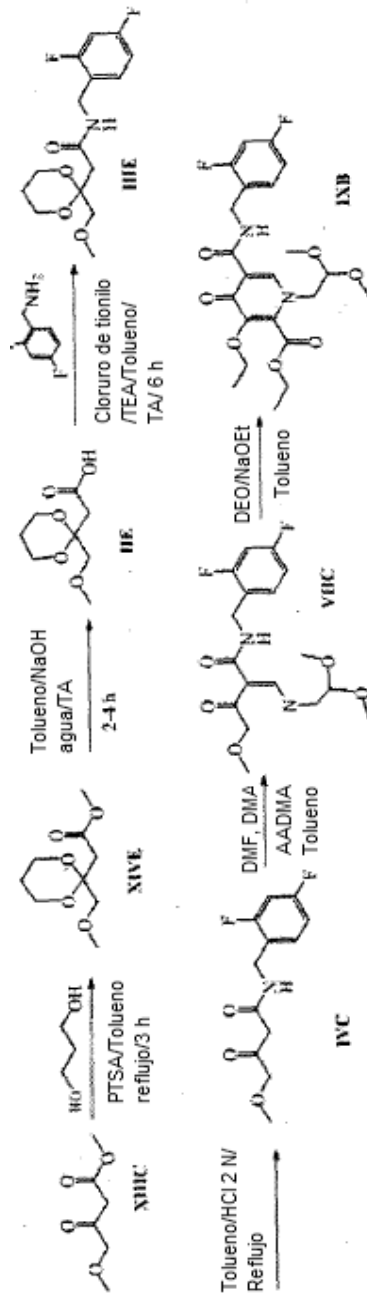


Figura 5

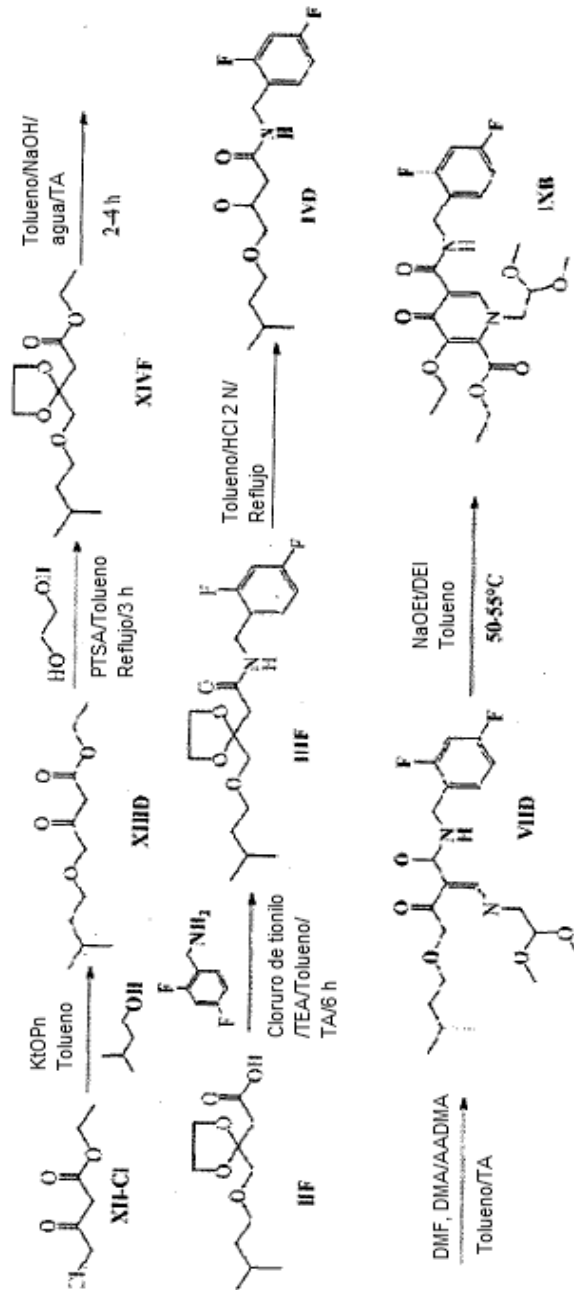


Figura 6

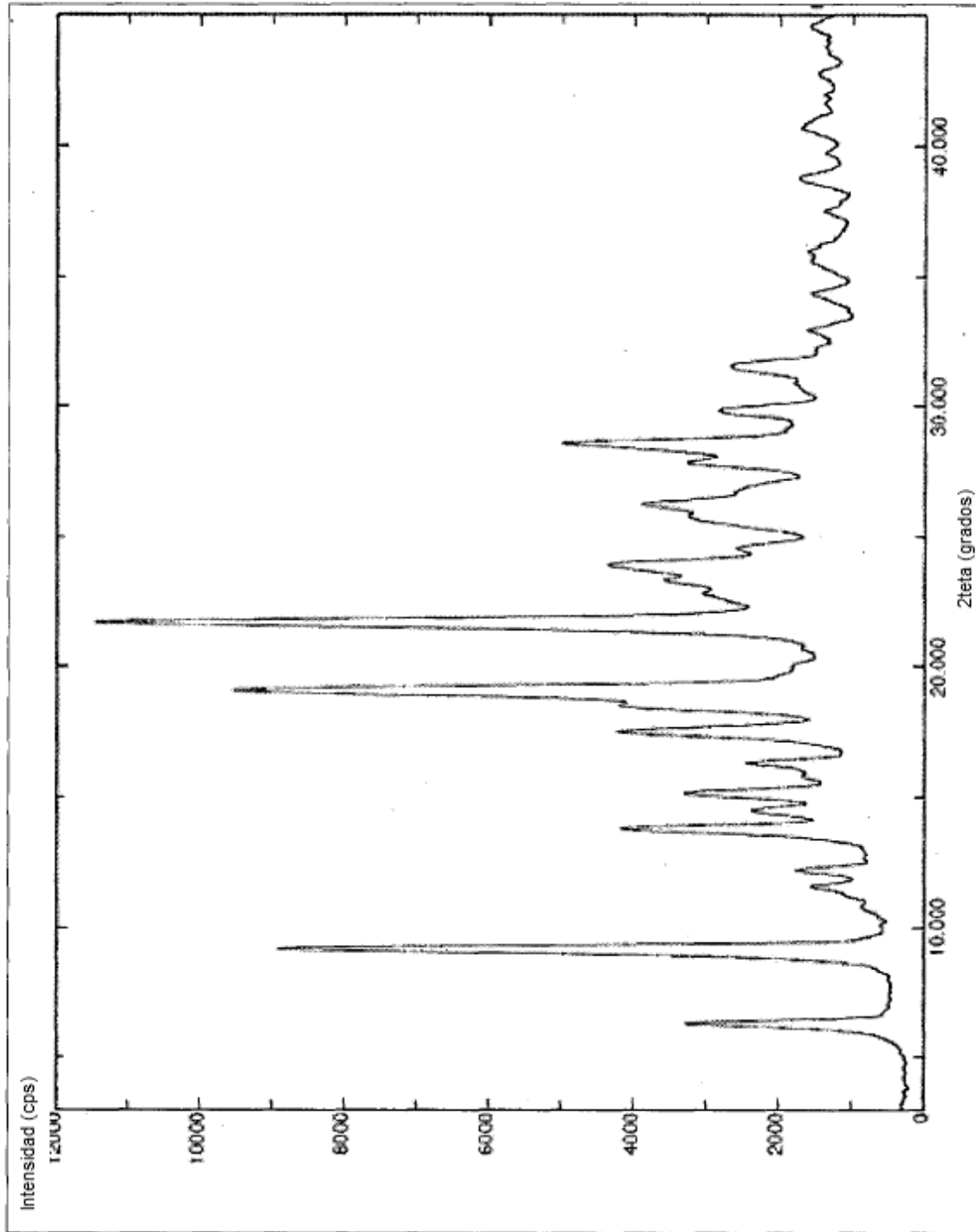


Figura 7

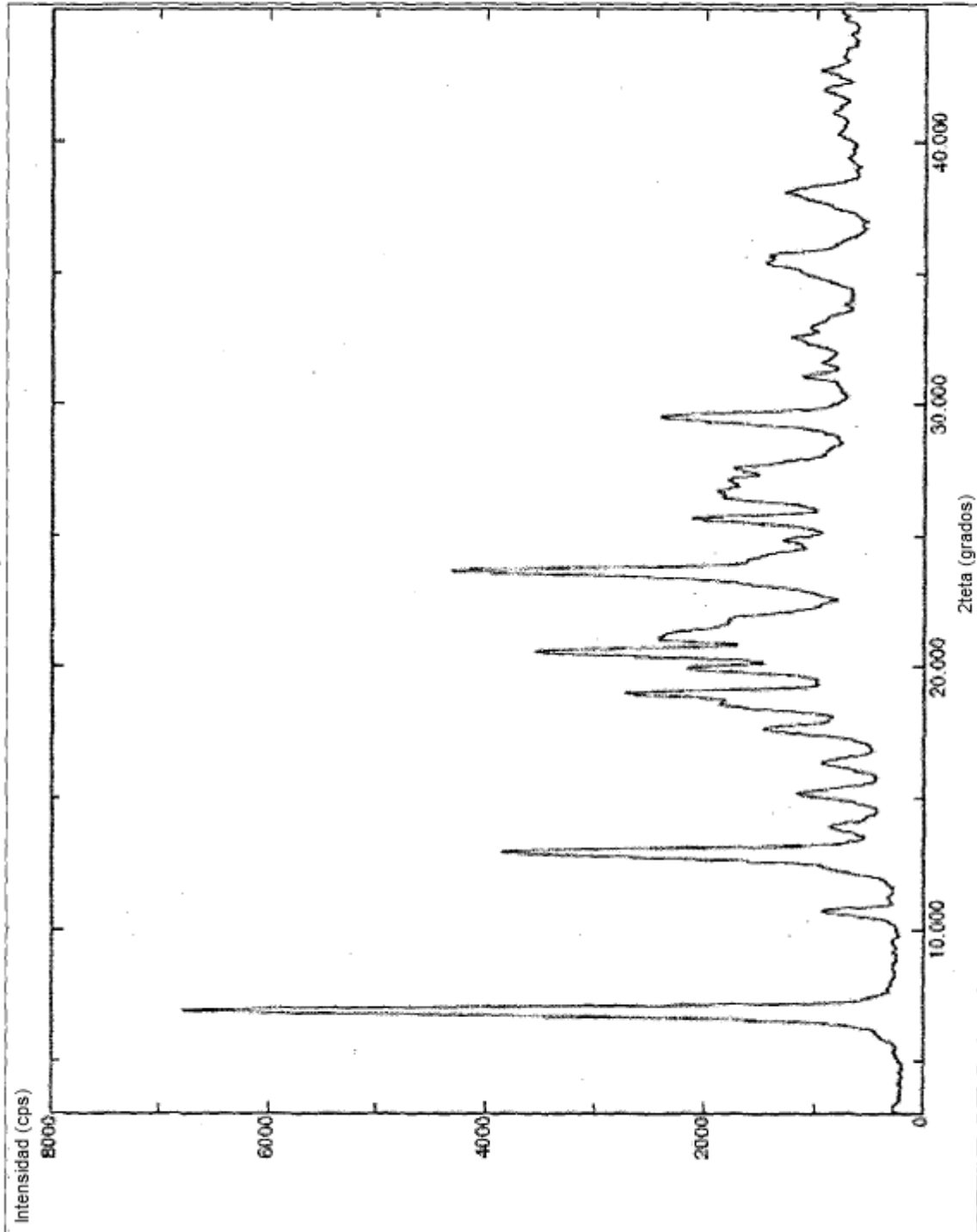


Figura 8

