

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **65237 B1**

(51) Int.Cl.

C 07 C 65/21 (2007.01)

C 07 C 69/86 (2007.01)

C 07 D 217/26 (2007.01)

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 109411/2006

(22) Заявено на 02.04.1999

(24) Начало на действие
на патента от: 04.09.1997

Приоритетни данни

(31) 08/708,411 (32) 05.09.1996 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 31.08.2006

(45) Отпечатано на 28.09.2007

(46) Публикувано в бюлетин № 9
на 28.09.2007

(56) Информационни източници:
US 5484926; EP 0984000

(62) Разделена заявка от рег. №103305

(73) Патентоприитежател(и):

AGOURON PHARMACEUTICALS, INC,
92121 SAN DIEGO, CALIFORNIA (US);
JAPAN TOBACCO, INC, 569 OSAKA,
TAKATSUKI (JP)

(72) Изобретател(и):

Michael E. Deason
92064 Poway, California
Kathleen R. Whitten
92130 San Diego, California (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Аспарух Михайлов Антонов, 1797 София,
жк "Мла-дост" бл. 91, вх. 5, ап. 78

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/US1997/015468, 04.09.1997

(87) № и дата на PCT публикация:

WO1998/009951, 12.03.1998

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ИНХИБИТОРИ НА HIV-ПРОТЕАЗАТА

(57) Инхибиторите на HIV-протеазата инхибират или блокират биологичната активност на ензимите на HIV-протеазата и така причиняват прекратяване на репликирането на HIV-вируса. Тези съединения могат да бъдат получени ефективно по новия метод съгласно настоящото изобретение.

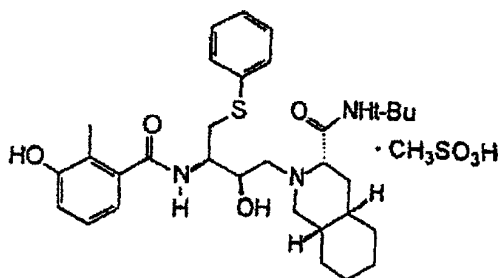
6 претенции

BG 65237 B1

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ИНХИБИТОР НА HIV-ПРОТЕАЗАТА

Област на техниката

Лечението на индивиди, инфектирани с HIV е един от най-неотложните биомедицински проблеми в последно време. Една обещаваща нова терапия беше очертана като важен метод за предаване или инхибиране на пролиферацията на вируса в човешка тъкан. Инхибиторите на HIV-протеазата блокират ключова последователност от ензимно катализирани реакции във вируса, което води до съществено намаляване на вирусното натоварване, което забавя постоянното увреждане на имунната система и неговите вредни ефекти върху човешкото здраве. Инхибиторът на HIV-протеазата нелфинавир мезилат с формула 7:



е бил показан като ефективна субстанция за инфектирани с HIV индивиди.

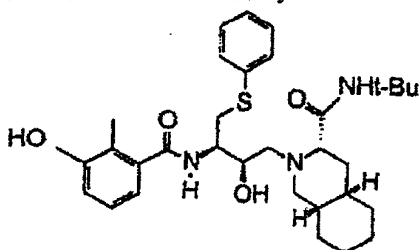
В US-A-5,484,926 е разкрит инхибитор на HIV-протеазата, получаван чрез химически синтез. В EP 0 984 000 A1 е разкрит метод за получаване на амидни производни и междинни съединения.

Кратко описание на изобретението

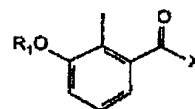
Предмет на настоящото изобретение е да се осигури прост метод за получаване на съединение 7.

Тази задача се решава с метода съгласно претенция 1. Предпочитани изпълнения са разкрити в претенциите 2 до 4.

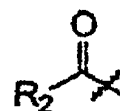
Процесът стартира със съединение по формула 4, показана по-долу:



Съединението може да бъде получено като се изхожда от съединение с формула 3,

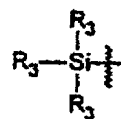


където R_1 е алкил; циклоалкил; хетероциклоалкил; арил; хетероарил; или група с формула 8,



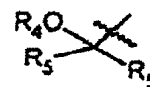
където R_2 е алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, или $O-R_6$, където R_6 е алкилна група, алкилна група или арилна група;

или допълнително R_1 е група с формула 9



където всеки R^3 независимо е алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група или хетероарилна група;

или допълнително, R_1 е група с формула 10,

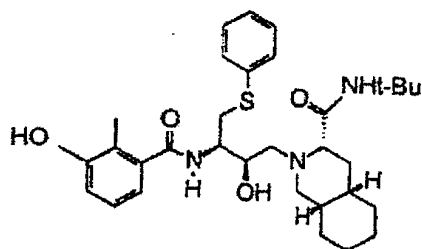


където R_4 и всеки R_5 независимо са алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група или хетероарилна група; и

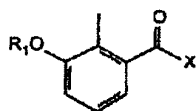
X е OH ; OR_7 , където R_7 е алкил или арил; халоген; псевдохалоген, OSO_2R_6 , където R_6 е алкил или арил, хетероарил, свързан през хетероатома, или N-хидросихетероцикъл, свързан през кислорода, който е реагирал при подходящи условия до образуването на съединение с формула 4. При едно предпочитано изпълнение на този процес променливата R_1 е $-C(O)CH_3$ и/или променливата X , представляваща хлор.

Съединението съгласно формула 4, показана по-горе може да бъде получено също

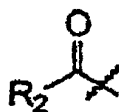
чрез отстраняване на защитата на съединение с формула 5,



и реагиране с него при подходящи условия със съединение с формула 3. В този случай съединението с формула 3 е

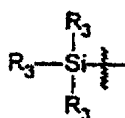


където R_1 е алкил; циклоалкил; хетероциклоалкил; арил; хетероарил; или група с формула 8,



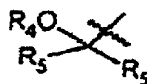
където R_2 е алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, или $O-R_6$, където R_6 е алкилна група, аралкилна група или арилна група;

или допълнително R_1 е група с формула 9



където всеки R_3 независимо е алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група или хетероарилна група;

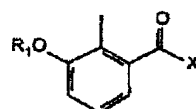
или допълнително, R_1 е група с формула 10,



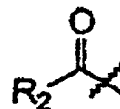
където R_4 и всеки R_5 независимо са алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група или хетероарилна група; и

X е OH ; OR_7 , където R_7 е алкил или арил; халоген; псевдохалоген, OSO_2R_8 , където R_8 е алкил или арил, хетероарил, свързан през хетероатома, или N-хидроксихетероцикъл, свързан през кислорода.

При едно друго изпълнение на изобретението, едно съединение по формула 4, както беше показана по-горе може да бъде получено при комбинация на съединение с формула 3

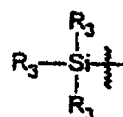


където R_1 е алкил; циклоалкил; хетероциклоалкил; арил; хетероарил; или група с формула 8,

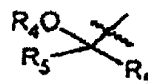


където R_2 е алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, или $O-R_6$, където R_6 е алкилна група, аралкилна група или арилна група;

или допълнително R_1 е група с формула 9



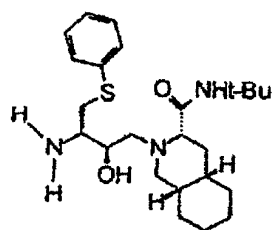
където всеки R_3 независимо е алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група или хетероарилна група; или допълнително, R_1 е група с формула 10,



където R_4 и всеки R_5 независимо са алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група или хетероарилна група; и

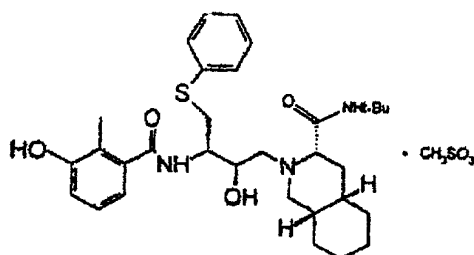
X е OH ; OR_7 , където R_7 е алкил или арил; халоген; псевдохалоген, OSO_2R_8 , където R_8 е алкил или арил, хетероарил, свързан през хетероатома, или N-хидроксихетероцикъл, свързан през кислорода,

със съединение по формула 6



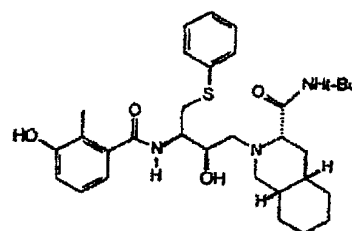
при условия, достатъчни и подходящи за получаване на съединение по формула 4.

Настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на съединение по формула 7. При едно изпълнение на изобретението съединението по формула 7



чрез превръщане на съединение по формула 4

5



10

при условия, подходящи и достатъчни за получаване на съединение по формула 7. При този метод превръщането на съединението с формула 4 в съединение с формула 7 става чрез:

15

а) осъществяване на контакт на съединението с формула 4 с органичен разтворител;

20

б) осъществяване на контакт на съединението с формула 4 с метансулфонова киселина при условия, достатъчни за образуване на съединение с формула 7, като съединението по формула 7 остава разтворено в разтвора;

25

с) в разтвора, съдържащ съединение 7, се добавя първи изсолител;

30

д) съединението с формула 7 и първият изсолител се разбъркват заедно до образуване на продукт, имащ твърда фаза и течна фаза и

35

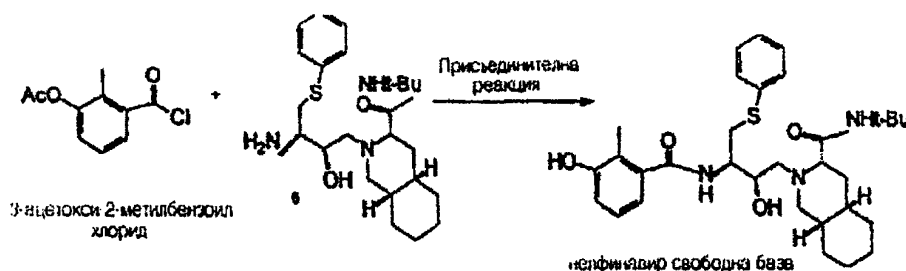
е) продуктът се филтрува и измива с втори изсолител, като вторият изсолител е същият като, или различен от първия изсолител, до получаване на твърд краен продукт съгласно формула 7. След като твърдият краен продукт е промит, той може да бъде изсушен чрез какъвто и да е подходящ метод или средство. Като разтворител може да бъде използван тетраhydroфуран, а може да бъде използван диетилетер като поне един изсолител, за предпочитане поне първия изсолител.

40

Примери

Получаване на нелфинавир свободна база от 3-ацетокси-2-метилбензоил-хлорид

Резюме на процеса



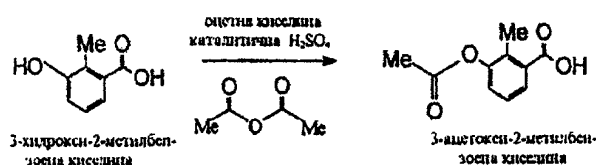
За получаване на 3-ацетокси-2-метилбензоил-хлорид, 3-хидрокси-2-метилбензоена киселина се обработва до получаване на шлам в оцетна киселина с оцетен анхидрид и каталитична сярна киселина. Ацетилирането на хидроксигрупата е завършено за 2 h при температура на околната среда. След завършване на реакцията, полученият шлам се излива във вода и продуктът се разделя чрез филтруване. Влажната утайка повторно се разбърква във вода, разделя се чрез филтруване и се суши под вакуум. Получава се продукт с 80 - 90 % добив с привидна чистота от 89 - 92 % от HPLC. Сурова, суха 3-ацетокси-2-метилбензоена киселина се разтваря в четири обема етилацетат при кипене под обратен хладник. Сместа се връща под обратния хладник и тогава се охлажда до $<10^{\circ}\text{C}$ за 1 h. Утайката се филтрува, като реакторът се промива с филтратата. Продуктът се суши под вакуум. Прекристализацията подобрява HPLC UV привидната чистота от 89 - 92 % до $>98\%$. Единичното най-масово онечистване пада от 4-5 % до 0,5 %. Продуктът е 3-ацетокси-2-метилбензоена киселина.

3-ацетокси-2-метилбензоената киселина се обработва до получаване на шлам в метилтрет.-бутилестер (MTBE) и се подлага на взаимодействие с 1,2 eq от тионилхлорид и каталитичен диметилформамид. След 3 h при температура на околната среда, реакцията завършва, давайки кафяв разтвор. Разтворителят (MTBE) се отстранява чрез вакуум дестилация.

Полученият 3-ацетокси-2-метилбензоилхлорид се изолира или директно като масло или чрез кристализация от два обема хептан при $<100^{\circ}\text{C}$. Продуктът се получава със 100 % добив, когато е изолиран като масло и 82-85 % добив, когато кристализира из хептан.

За получаване на съединение 6 за присъединяването, съединение с формула 5 (получено, както е описано по-долу), се кипи под обратен хладник в смес от етанол и водна NaOH до отцепване на CBZ защитната група, образувайки съединение с формула 6. За разтваряне на Na_2CO_3 и неутрализиране излишъка от NaOH се добавят вода и HCl, като се образува двуфазна смес. Сместа се охлажда и долният воден слой се отстранява. Прибавя се триетиламин, последван от разтвор на 3-ацетокси-2-метилбензоилхлорид в тетраhydroфуран, до получаване на ацетат на съединението с формула 4. Прибавя се водна NaOH и сместа се загрява до кипене до получаване на съединение с формула 4. Сместа се концентрира при атмосферно налягане до отстраняване на тетраhydroфурана, триетилamina и повечето от етанола. Сместа се прибавя към нагрят разтвор на вода и ледена оцетна киселина до утаяване на продукта. PH се нагласява с допълнителна киселина и твърдото вещество се отфилтрува докато е топло. Влажната утайка се промива с топла вода и се суши, като дава сурова нелфинавир свободна база.

Получаване на 3-ацетокси-2-метилбензоена киселина



Методика

3-ацетокси-2-метилбензоена киселина.	FW 152.15		3500 g	1.0 еквив.
Оцетна киселина			8750 ml	
Сярна киселина			70 ml	
оцетен анхидрид	FW 102.1	d 1.082	2390 ml	1.1 еквив.
пречистена вода			28000 ml	

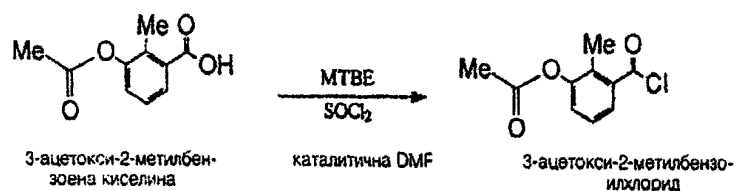
Оцетна киселина (8750 ml), 3-хидрокси-2-метилбензоена киселина (3500 g) и сярна киселина (70 ml) се зареждат в 22-литров реактор. Съдържанието на реактора се разбърква до получаване на хомогенна смес. Сместа се загрява екзотермично до 360°C. Към сместа в 22-литровия реактор се добавя оцетен анхидрид (2390 ml). Съдържанието на реактора се загрява екзотермично от 36 до 44°C. Реакционната смес се разбърква при температура на околната среда 2 h (като съдържанието на реактора се оставя бавно да се охлади). Реакционната смес се проверява за завършване превръщането на изходния материал с TLC. Най-общо, при завършване на реакцията реакционната смес е жълто-кафява утайка.

В 50-литров екстрактор се налива пречистена вода (17500 ml) и към тази вода се добавя реакционната смес от 22-литровия реактор. 22-литровият реактор се промива в 50-литровия екстрактор с пречистена вода (3500 ml). Реакционната смес се филтрува вакуумно, като се измиват реактора и филтърната утайка с пречистена вода (3500 ml). Влажната филтърна утайка се прехвърля в 50-литров екстрактор и се прибавя пречистена вода (14000 ml), с разбъркване до получаване на хомогенна утайка. Повторно разбърканата смес се филтрува под вакуум и реакторът и филтърната утайка се промиват с пречистена вода (3500 ml), филтърната утайка се извлича толкова суха, колкото може и се прехвърля в сушилни тави. Продуктът се суши във вакуумна пещ при 60-

80°C и > 28 mm Hg за 12-72 h. Теоретичен добив: 4466 g. Действително получено тегло 3910 g (87,6 %). HPLC анализ 89,4 % или 87,7 %.

Пречистването се постига както следва. Суровата 3-ацетокси-2-метилбензоена киселина (3910 g от по-горе) и етилацетат (16 l) се зареждат в 50-литров реактор. Съдържанието на реактора се нагрява под обратен хладник (770°C), докато твърдото вещество премине в разтвор. Съдържането на реактора се охлажда до < 70°C. В реактора се добавят хексани (19,5 l). Съдържанието на реактора отново се загрява под обратен хладник (690°C) и тогава сместа се охлажда до < 10:0C за 1 h. Охладената утайка от този етап се филтрува под вакуум и реакторът се промива със студен матерен разтвор, филтърната утайка се извлича толкова суха, колкото е възможно и се прехвърля в сушилни тави. Продуктът се суши във вакуумна пещ при 60-700C и > 28 mm Hg за 12-72 h. Теоретичен добив: 3910 g, Действително получено тегло: 3128 g (80%). Тази процедура подобрява HPLC UV привидната чистота от 89-92% до > 98 %. Единичното най-масово онечистване пада от 4-6 % до < 1 %. Изолираният продукт е жълто-кафяво твърдо вещество. ¹H NMR делта 8,0 (d, 1H), 7,3 (препокриване m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).

Получаване на 3-ацетокси-2-метилбензоил хлорид



Методика

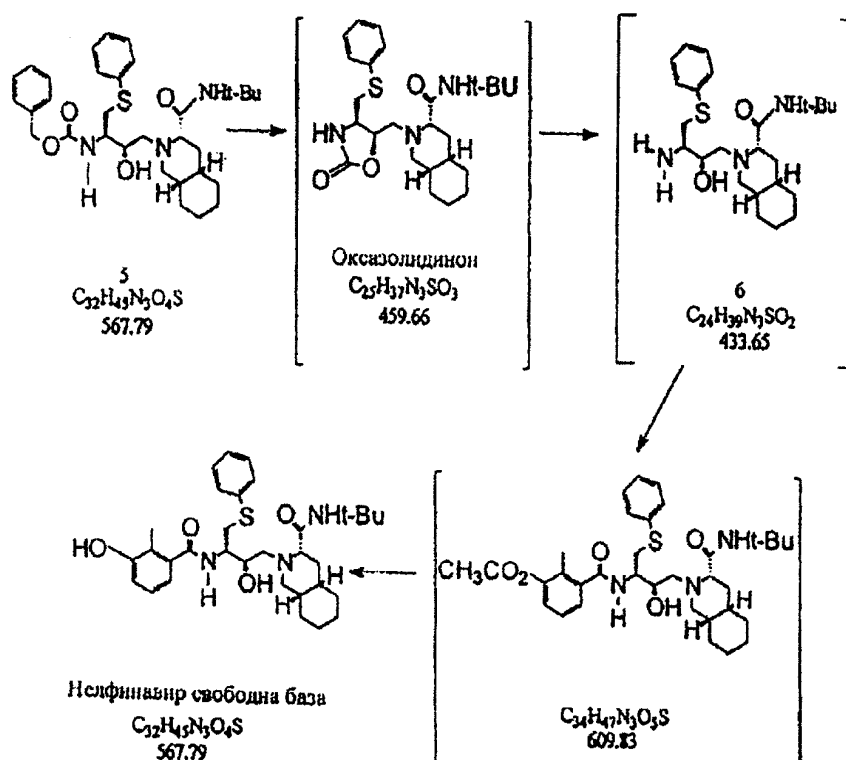
Материали	Мол. тегло	Отн. Тегло	Тегло	Еквивалент
3-ацетокси-2-метилбензоена киселина.	194.19		3000 g	1.0
Метил-трет.-бутилетер			12000 ml	
тионилхлорид	118.97		1350 ml	1.2
диметилформамид	73.09	1,638	60 ml	0.05
толуен		0,944	7500 ml	
хептан			7500 ml	

Реактор от 22 l се продухва с азот и се зарежда с прекристализирана 3-ацетокси-2-метилбензоена киселина (3000 g), МТВЕ (12000 ml) и диметилформамид (60 ml). Съдържанието на реактора се разбърква до получаване на хомогенна смес. В реактора се добавя тионилхлорид (1350 ml). Тази реакционна смес се разбърква при температура на околната среда 19 h. (Най-общо се изискват не повече от 3 h за завършване на реакцията, но сместа може да бъде държана по-дълго за удобство). Реакционната смес се прехвърля в роторен изпарител Buchi и реакторът се промива с толуен (1500 ml). Тoluенът се дестилира посредством изпарителя за извличане на излишъка от тионилхлорид. Концентратът се прехвърля обратно в 22-литровия реактор и Buchi колбата

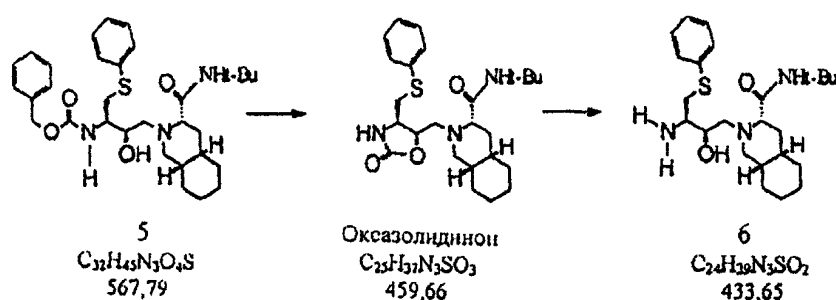
се промива с хептан (6000 ml). Хептановата смес се охлажда до $<5^{\circ}\text{C}$ под азот. След задържане на кристализационната смес при $<50^{\circ}\text{C}$ за >30 min, сместа се филтрува и филтърната утайка се измива с охладен хептан (1500 ml, $<50^{\circ}\text{C}$). Филтърната утайка се изсушава във вакуумна печ при $15 - 20^{\circ}\text{C}$ и >28 mm Hg за 24 h, като се получава жълто-кафяво гранулирано твърдо вещество. Теоретичен добив: 3285 g, Действително получено тегло 2704 g (82,3 %). HPLC анализ 97,51 %. ^1H NMR делта 8,1 (d, 1H), 7,4 (препокриване nm, 2H), 2, (s, 6H).

Превръщане на 3-ацетокси-2-метилбензоилхлорид и съединение 6 в нелфинавир свободна база

Реакционна схема



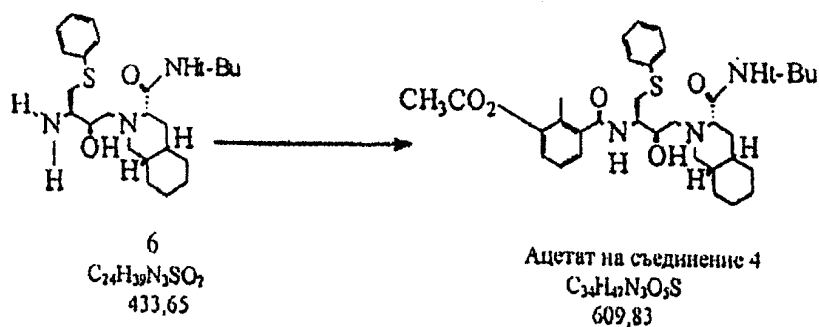
Етап А: Превръщане на съединение 5 в съединение 6



22-литрова, тригърлена облодънна колба ("RBF"), снабдена с кондензер, температурна сонда и механична бъркалка се зарежда със съединение с формула 5 (1 kg, 97,7 %, 1,72 mol, 1,00 eq), (което може да бъде получено както е описано по-долу), етанол (5 l 95 %), NaOH (280 ml, 50 %, 5,33 mol, 3,1 eq) и вода (2 l, DI). Сместа се разбърква и нагрява до кипене (80-820C). Всички твърди вещества се разтварят при 50°C, като дават бистър жълт разтвор. Сместа става мътна с утаяване с Na₂CO₃, докато реакцията продължава (обем = 8280 ml). Отнемането на защитата се следи с HPLC. Анализът на 210 минута показва пълно консумиране на съединението с формула 5, 0,95 % оксазолидинон, 36 % бензилов алкохол и 62,5 % от съединение с формула 6. Анализът на 300

минута показва 0,23 % оксазолидинон, 36 % бензилов алкохол и 62,6 % от съединение с формула 6. Към сместа се добавя вода (1260 ml) за разтваряне на всички твърди вещества и сместа се охлажда до 670C (обем = 9540 ml). Тогава към сместа се добавя HCl (344 ml, 6N, 2,06 mol, 1,2 eq). Сместа се разбърква 10 min и тогава се оставя да се раслои за 20 min, като дава два слоя (обем = 9884 ml). Долният воден Na₂CO₃ слой се отстранява при 60°C. Обемът на отстранената вода е 365 ml, pH = 14. pH на бистрия жълт горен слой е 10-10,5. Горният слой се използва директно в следващия етап.

Етап В: Превръщане на съединение 6 в ацетат на съединение 4.

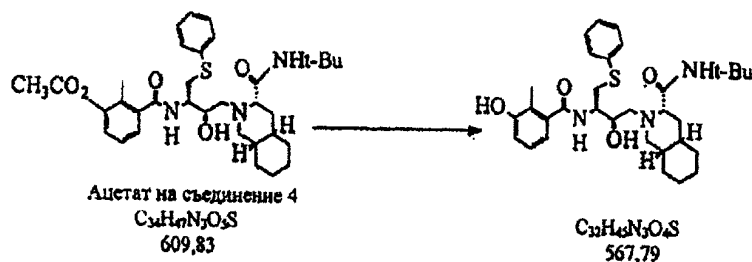


Хим. съставки	Източник	Анализ	Kg	L	d	мол.тегло	молове	еквив.
Съединение 6/EtOH	1040-090		(0,746)			433,65	(1,72)	1.0
триетиламин	Fisher		0,26	0,36	0,726	101,19	2,58	1,50
тетраhydroфуран	Fisher		0,40	0,45	0,889	72,11		
3-ацетокси-2-метилбензоилхлорид	AC1322	98,9 %	0,39			212,63	1,88	1,05
Справка	1040-092							

Разтворът от етап А се охлажда до 25°C, прибавя се триетиламин (360 ml, 2,58 mol, 1,50 eq) към разтвора и сместа се охлажда до 7°C (pH = 11,5-12,0). Сместа става мътна при 23°C (обем = 9879 ml). Тази смес се зарежда към сместа от 3-ацетокси-2-метилбензоилхлорид (388,5 g, 98,8 %, 1,81 mol, 1,05 eq) и тетраhydroфуран (440 ml) в продължение на 5 min. Използва се THF (10 ml) за завършване на

прехвърлянето. Наблюдава се екзотермичност 7,4°C. В края на прибавянето сместа е млечно бяла (обем = 10,717 ml) HPLC анализът след 30 min показва присъствие на < 0,2 от съединение с формула 6. 77 % от ацетата на съединение с формула 4, 18,2 % бензилов алкохол и никакъв естер. Млечнобялата смес се използва в следващия етап.

Етап С: Осапуняване на съединение 4.



Хим.съставки	Източник	Анализ	Kg	L	d	мол.тегло	молове	еквив.
Ацетат на съединение 4/РА	1040-092		(1,05)			609,83	(1,72)	1,00
NaOH	Fisher	50 %	(0,55)	0,36	1,515	40,00	6,88	4,00
Вода	DI		15,0	15	1,000	18,2		
Ледена НОАс	Fisher	17,4 N	0,25	0,23	1,049	60,05	4,07	2,37
Етанол (5% метанол)	McCormick	95 %	0,04	0,05	0,785	46,07		

Към сместа от етап В се прибавя NaOH (50 %, 364 ml, 6,88 mol, 4,0 eq). Млечната смес става бистра, след това мътна, светлокафява. Сместа се разбърква при 250C 35 min. HPLC показва 15,9 % бензилов алкохол, 78,6 % от съединение 4 и никакъв ацетат (обем = 11081 ml). Сместа се нагрява под обратен хладник и частично се концентрира чрез атмосферна дестилация, докато температурата на тарелката достигне 820C. Дестилираният обем е 4275 ml. РН на сместа е 14. Измерен е обем на гърнето 6000 ml.

Вода (5 l) и НОАс (100 ml) се зареждат в 12-литрова тригърлена облодънна колба, снабдена с температурна сонда и механична бъркалка. Разтворът се нагрява до 54°C (рН = 2-2,5) (обем = 5100 ml). Половината от сместа на съединение 4, получена по-горе (3 l) се добавя към този топъл водно-оцетно кисел разтвор до утаяване на фино бяло твърдо вещество. Тогава се регулира рН до 7-7,5 с НОАс (19 ml) и температурата е 53°C (обем = 8119 ml). Твърдото вещество се отфилтрува при 530C, като се използва изолиран вакуум,

филтруването е бързо и лесно. Реакторът и влажната утайка се промиват с топла вода (350C, 2,5 l) и филтратите се обединяват. За 15 - 20 min влажната утайка се извлича суха.

Вода (5 l) и НОАс (100 ml) се зареждат отново в 12-литровата тригърлена облодънна колба. Разтворът се нагрява до 41°C (обем = 5100 ml). Останалата половина от реакционната смес на съединение 4 (3 l) се добавя към нов топъл водно-оцетно кисел разтвор до утаяване на фино бяло твърдо вещество. Тогава се регулира рН до 7 7,5 с НОАс (15 ml). Температурата е 44°C (обем = 8115 ml). Твърдото вещество се отфилтрува при 530C, като се използва изолиран вакуум, филтруването е бързо и лесно. Реакторът и влажната утайка се промиват с топла вода (35°C, 2,5 l) и филтратите се обединяват. За 15-20 min утайката се извлича суха.

Двете влажни утайки (3587 g) се сушат под вакуум при 60°C за 90 h до получаване на сухо тегло 1075,38 g сурово съединение 4. Теоретичният добив е 977 g.

Етап D: Пречистване на съединение 4.

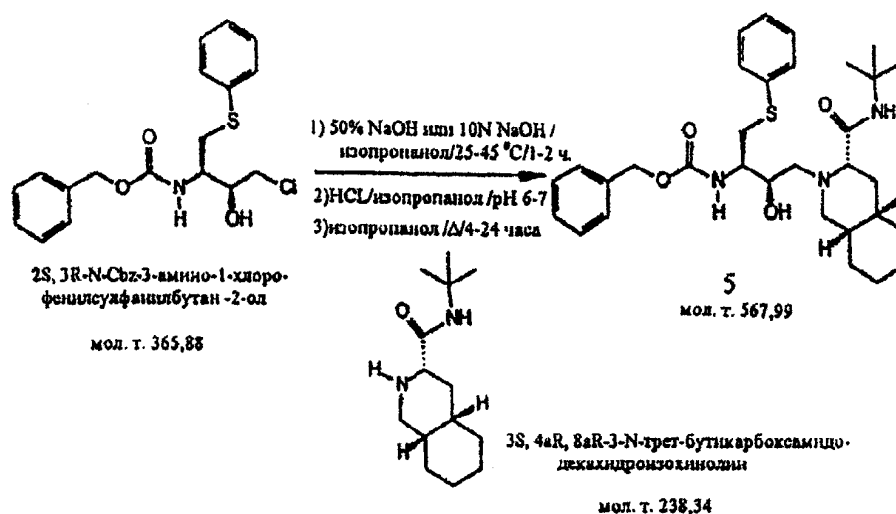
Хим.съставки	Източник	Анализ	Тегло, g	ml	d	мол.тегло	молове	еквив
Сурово съединение 4	895-131	81,82 %	290			567,79	469	1,00
Ацетон	Fisher	50 %	4038	5105	0,791	58,08		
Вода	DI		1070	1070	1.000	18,02		
Целит	Aldrich		29					
Darco G-60								
Активен въглен	Fisher		44			12,01		

Зарежда се 12-литрова тригърлена обло-
дънна колба (RBF), снабдена с кондензер,
температурна сонда и механична бъркалка със су-
рово съединение 4 (290 g, 92 %, 469 mmol), акти-
вен въглен (Darco G-60, 44 д) ацетон (4305 ml) и
вода (870 ml, DI). Сместа се нагрява до кипене 15
(60-640C) и се задържа 45 min (обем = 5509 ml).
Горещата утайка се филтрува през целит (29 g)
като се използва изолиран вакуум. Реакторът и
филтърната утайка се промиват с ацетон (200 ml)
и бистрите, светложълти филтрати се 20
обединяват. Сместа се оставя да се охлади бав-
но до 250C в продължение на 2,5 h с разбърк-
ване, до утаяване на фино бяло твърдо веществ-
тво (обем = 5665 ml). Бялата утайка се охлажда 25
до 0-10°C и се задържа 1 h. Твърдото ве-
щество се отфилтрува, като се използва изо-
лиран вакуум. Течното ниво се извлича през
повърхността на влажната утайка и реакторът и
влажната утайка се промиват отново със студена
(0-1,00C) смес от ацетон/вода (2:1, 300 ml). 30
Течното ниво се извлича през повърхността на

влажната утайка и реакторът и влажната утай-
ка се промиват отново със студена (0-10°C)
смес от ацетон/вода (2:1, 300 ml). Влажната
утайка се извлича толкова суха, колкото е
възможно, като се използва изолиран ваку-
ум и гумена преграда, до получаване на влаж-
но тегло от 581 g. Продуктът се изсушава под
вакуум при 65°C 16 h и дава сухо тегло 221,61
g от съединение 4. Теоретичният добив е 266,28
g. HPLC и ROI анализите показват 99 % и 0,14
% респективно. Регулираният добив е 82 %.

Настоящото изобретение е насочено съ-
що към нови методи за превръщане на нел-
финавир свободна база, съединение 4 в нел-
финавир мезилат, съединение 7. Тези методи
са описани с повече подробности по-долу,
включително методът за получаване на съеди-
нение 4 от съединение 5 и методът за получа-
ване на съединение 5.

Метод за получаване на съединение 5

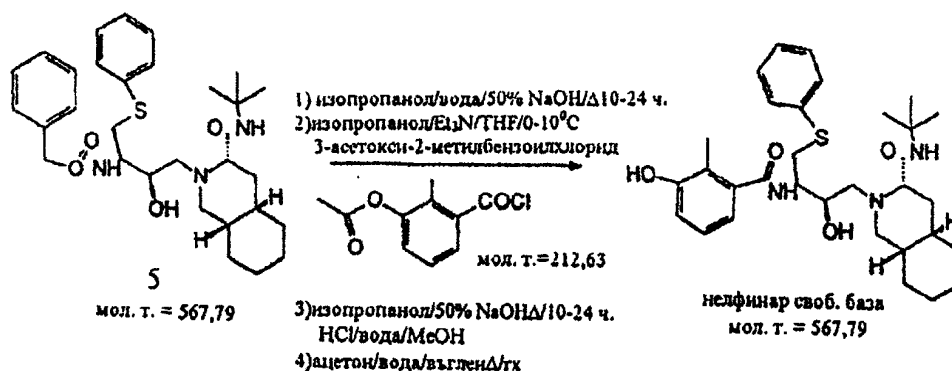


Един еквивалент 2S,3R-N-Cbz-3-амино-1-хлорофенилсулфанилбутан-2-ол (който може да се достави от Капека Corporation или да се получи, както е описано в US 5,484,926) се разбърква в достатъчен обем метанол, етанол, изопропанол или друг нискокипящ алкохолен разтворител при 20-45°C. Изопропанолът е предпочитаният разтворител. Към сместа с разбъркване се прибавя в слаб недостиг алкална основа, такава като натриева основа или калиева основа, или като воден разтвор, или като твърдо вещество. 10 N натриева основа е предпочитаната основа. Сместа се разбърква от 30 min до 24 h, докато завърши образуването на епоксида. Когато завърши периодът на разбъркване, pH се регулира до 6-7 с протонна киселина, такава като HCl, или обичайно, или разтворена в реакционния разтворител.

Добавя се в слаб излишък 3S,4aR,8aR-трет-бутилкарбоксамидодекахидроизохинолин (който може да се получи както е описано в US 5,256,783, който патент е изцяло включен тук като препратка) или като сухо вещество, или като шлам към реакционната среда и сместа се нагрива до 400C, като кипи 12-24 h или

докато бъде преценено, че реакцията е приключила. Алтернативно, 3S,4aR,8aR-3-N-трет-бутилкарбоксамидодекахидроизохинолинът може да бъде въведен в реакционната среда в същото време, когато се зарежда 2S,3R-N-Cbz-3-амино-1-хлорофенилсулфанилбутан в реактора. Образуването на епоксид се оставя да протича, както е описано. В този случай, реакционната среда не е неутрализирана до pH 6 - 7, но за да се неутрализира оставащият излишък от основа, се прибавя определено количество протонна киселина. И в двата случая, реакционната среда се концентрира частично in vacuo. Сместа се разрежда с равен обем вода и се нагрива до кипене. Алтернативно, реакционната среда се концентрира напълно и се добавя ацетон или друг кетонен разтворител. Сместа може да се филтрува в този момент, след това се добавя равно количество вода и сместа се нагрива. Получената смес се охлажда с разбъркване. Получената утайка се филтрува, промива се с воден разтворител и се суши, като дава съединение 5.

Метод за получаване на нелфинавир свободна база (съединение 4)



В допълнение към процедурата, описана по-горе, може да бъде използван следният метод за превръщане на съединение 5 в нелфинавир свободна база (съединение 4).

Смесват се 1 eq от съединение 5, излишък от алкална основа (такава като натриев хидроксид или калиев хидроксид) и алкохолен разтворител (такъв, като метанол, етанол или изопропанол) и сместа се нагрива до кипене с разбъркване. 50 % натриева основа е предпочитаната основа и изопропанолът е

предпочитаният разтворител. Може да бъде добавена вода за улесняване разтварянето на основата. Когато се прецени, че реакцията е завършила, сместа се охлажда до 30-35°C и долният воден слой, ако има такъв се отстранява. Сместа се охлажда до под 25°C и се добавя в излишък органична основа (такава като диизопропилетиламин или триетиламин). Избраната основа е триетиламин.

Разтвор от излишък от 3-ацетокси-2-метилбензоилхлорид в метанол, изопропанол

THF или други алкохолни разтворители се добавя бавно към студената смес с разбъркване. THF е предпочитаният разтворител.

Прибавя се излишък от алкална основа, такава като натриев хидроксид или калиев хидроксид и сместа се загрява при 400°C до кипене с разбъркване. 50 % натриева основа е предпочитаната основа. Когато се прецени, че реакцията е завършила, сместа се охлажда и долният воден слой се отстранява.

Реакционната смес частично се концентрира *in vacuo*. Ако се сметне за необходимо, сместа може да бъде разредена с алкохолен разтворител за улесняване на разбъркването. Метанолът е предпочитаният разтворител. Сместа се добавя към водната киселина до образуване на утайка. HCl е предпочитаната киселина. Регулира се pH до 7 - 8 с водна киселина. Утайката се филтрува и измива с вода. Влажната утайка може повторно да бъде разбъркана във вода. Суровият продукт се изсушава (частично или напълно) или може да бъде взет в следващия етап влажен.

Независимо дали сух или суров, влажният продукт се разтваря във воден ацетон при кипене в присъствието на активен въглен. Топлата смес се филтрува, прибавя се вода и цялата смес се охлажда с разбъркване до образуване на утайка. Утайката се филтрува, измива се с воден ацетон и се суши, като дава нелфинавир свободна база.

Метод за утаяване на нелфинавир свободна база за получаване на нелфинавир мезилат

Алтернативно, нелфинавир свободна база може да бъде превърнат в нелфинавир мезилат, като се използва следният нов метод за утаяване.

Нелфинавир свободна база се разбърква или разтваря в подходящ разтворител (такъв, като THF, метанол или етанол). THF е предпочитаният разтворител. Добавя се метансулфонова киселина в количество един моларен еквивалент и сместа се разбърква, докато всичкото твърдо вещество се разтвори. Разтворът се добавя към няколко обема изсолител (такъв като метил трет.-бутилетер, диетилетер, хексани или хептани), като бързо се разбърква.

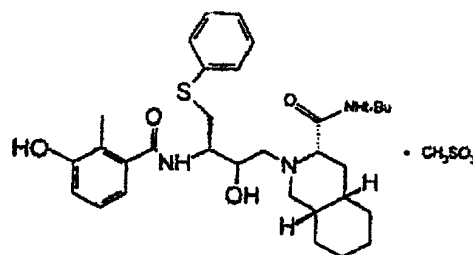
Диетилетерът е предпочитаният изсолител. След разбъркването сместа се филтрува и измива с изсолител. Твърдото вещество се изсушава във вакуумна пещ, като се добива нелфинавир мезилат.

Специфично, това превръщане се осъществява, както е описано по-долу.

Нелфинавир свободна база (10,2 kg, 18,0 mol) и 24 l тетраhydroфуран се прибавят в 100-литров реактор. Метансулфоновата киселина (1,8 kg, 18,48 mol) също се прибавя в разтвора. Разбърква се, докато всичкото твърдо вещество се разтвори и тогава разтворът се филтрува в полипропиленов съд с обем 100 галона (379 l), съдържащ 306 l метил трет.-бутилетер или диетилетер, който бързо се разбърква. След 2 h разбъркване, съдържанието на 100-галоновия съд се филтрува, измива се със 17 l метил-трет.-бутилетер или диетилетер и се извлича сухо, колкото е възможно. Твърдото вещество се прехвърля към сушилният "rotocone" и се суши във вакуумна пещ при 60-650°C (660 mm/26 inch Hg или по-висок вакуум) за 12-72 h или докато съдържанието на метил-трет.-бутилетера или диетилетера в твърдото сухо вещество е под 1 %. Ако е необходимо за ускоряване на сушенето съдържанието на сушилната би могло да се смели в мелница Fitzmill. Обичайните добиви от нелфинавир мезилат са в границите от 9 до 11 kg (76-96 % от теоретичния).

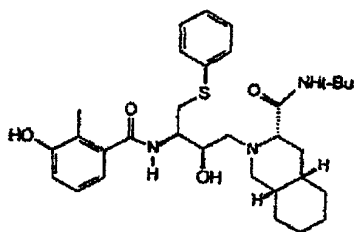
Патентни претенции

1. Метод за получаване на инхибитор на HIV-протеаза, който е съединение с формула 7



характеризиращ се с това, че включва превръщане на едно съединение по формула 4

5. Метод за получаване на инхибитор на HIV-протеаза, който е съединение с формула 7



при подходящи и достатъчни условия в съединение с формула 7 посредством

а) смесване на съединението с формула 4 с подходящ разтворител и метансулфонова киселина за получаване на съединение с формула 7, при което съединението с формула 7 остава разтворено в разтвора;

б) добавяне на един първи изсолител към разтвора, който съдържа съединение с формула 7, като изсолителят е избран между диетилетер, хексани и хептани;

в) разбъркване на съединението с формула 7 и първият изсолител до образуване на продукт имащ твърда фаза и течна фаза; и

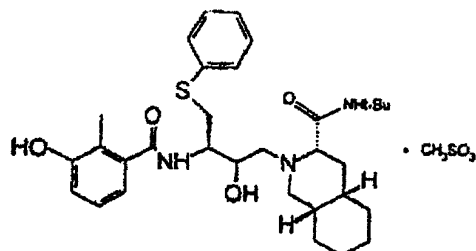
г) филтруване и измиване с втори изсолител, като вторият изсолител е същият като, или различен от първия изсолител, до получаване на твърд краен продукт.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че допълнително включва изсушаване на твърдия краен продукт.

3. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че като разтворител се използва тетраhydroфуран.

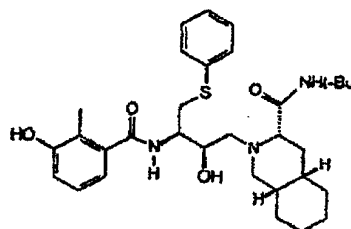
4. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че като първи изсолител се използва диетилетер.

5



10

15 характеризиращ се с това, че включва превръщане на едно съединение по формула 4



20

25 при подходящи и достатъчни условия в съединение с формула 7 посредством

а) осъществяване на контакт на съединението с формула 4 с органичен разтворител,

б) осъществяване на контакт на съединението с формула 4 с метансулфонова киселина при подходящи условия, за получаване на съединение с формула 7; и

в) пулверизационно изсушаване на съединението с формула 4.

6. Метод съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че органичният разтворител е етанол.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: О. Димитрова

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 63708

Тираж: 40 СР