

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

304 984

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 215/56 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2012-698**
(22) Přihlášeno: **12.10.2012**
(40) Zveřejněno: **23.04.2014**
(Věstník č. 17/2014)
(47) Uděleno: **28.01.2015**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **11.03.2015**
(Věstník č. 10/2015)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 2009/036 161 A1; WO 2008/033 836 A2; WO 2009/089 263 A2; WO 2007/102 512 A1; WO 2007/102 499 A1; WO 2011/004 389 A2.

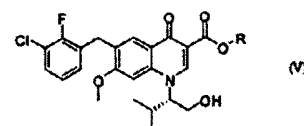
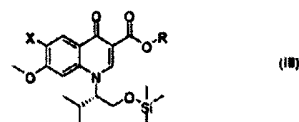
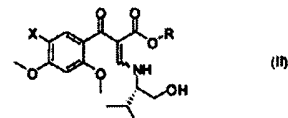
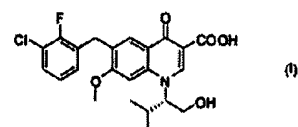
(73) Majitel patentu:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
doc. Ing. Stanislav Rádl, CSc., Květnice, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název vynálezu:
**Zlepšený způsob výroby a nové
intermediáty syntézy elvitegraviru**

(57) Anotace:
Řešení se týká způsobu výroby elvitegraviru vzorce I, který spočívá v reakci dimethoxyderivátů obecného vzorce II v rozpouštědle s vhodným silylačním činidlem za zisku silylovaného meziprojektu vzorce III, který reaguje s organozinečnatým činidlem vzorce IV za zisku sloučeniny vzorce V, která se případně krystaluje z krystalizačního rozpouštědla, a dále se pak hydrolyzuje na elvitegravir vzorce I. Dále se řešení týká meziprojektu vzorce III.

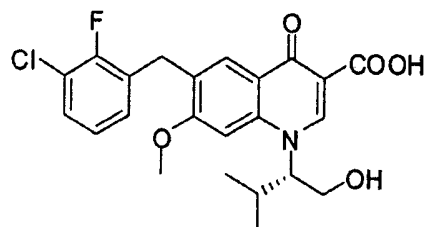


CZ 304984 B6

Zlepšený způsob výroby a nové intermediáty syntézy elvitegraviruOblast techniky

5

Vynález se týká zlepšeného způsobu výroby elvitegraviru I,



(I)

10 který je v současné době ve fázi III klinického hodnocení pro léčbu HIV infekce. Léčivo bylo objeveno firmou Japan Tobacco a bylo licencováno firmou Gilead Sciences, která provádí klinický vývoj.

15 Dosavadní stav techniky

V základním patentu firmy Japan Tobacco, Inc. (US 7 176 220; EP 1 564 210; WO 2004/046115) jsou popsány dva analogické syntetické postupy vycházející z 2,4-difluorbenzoové kyseliny 1. Podle prvního postupu uvedeného ve Schématu 1 je tato výchozí látka v několika stupních nejprve převedena na benzoylakrylát 5. Ten je substituován (S)-(+)-valinolem 6 na enamin 7, který je následně cyklizován na chinolin 8, jehož volná hydroxylová skupina je ochráněna reakcí s chlormravenčanem methylnatým na karbonát 9a. Ten v dalším stupni za přítomnosti organo-
 20 palladiového katalyzátoru reaguje s 3-chlor-2-fluorbenzylzinkbromidem 11 (připraveným z 3-chlor-2-fluorbenzylbromidu 10 za podmínek Negishiho kaplingu) na chráněný benzylchinolono-
 25 vý derivát 12a. Ten je v dalším stupni alkalicky odchráněn na meziprodukt 13, který je v posledním stupni podroben reakci s methoxidem sodným na koncový produkt Elvitegravir (Schéma 1).

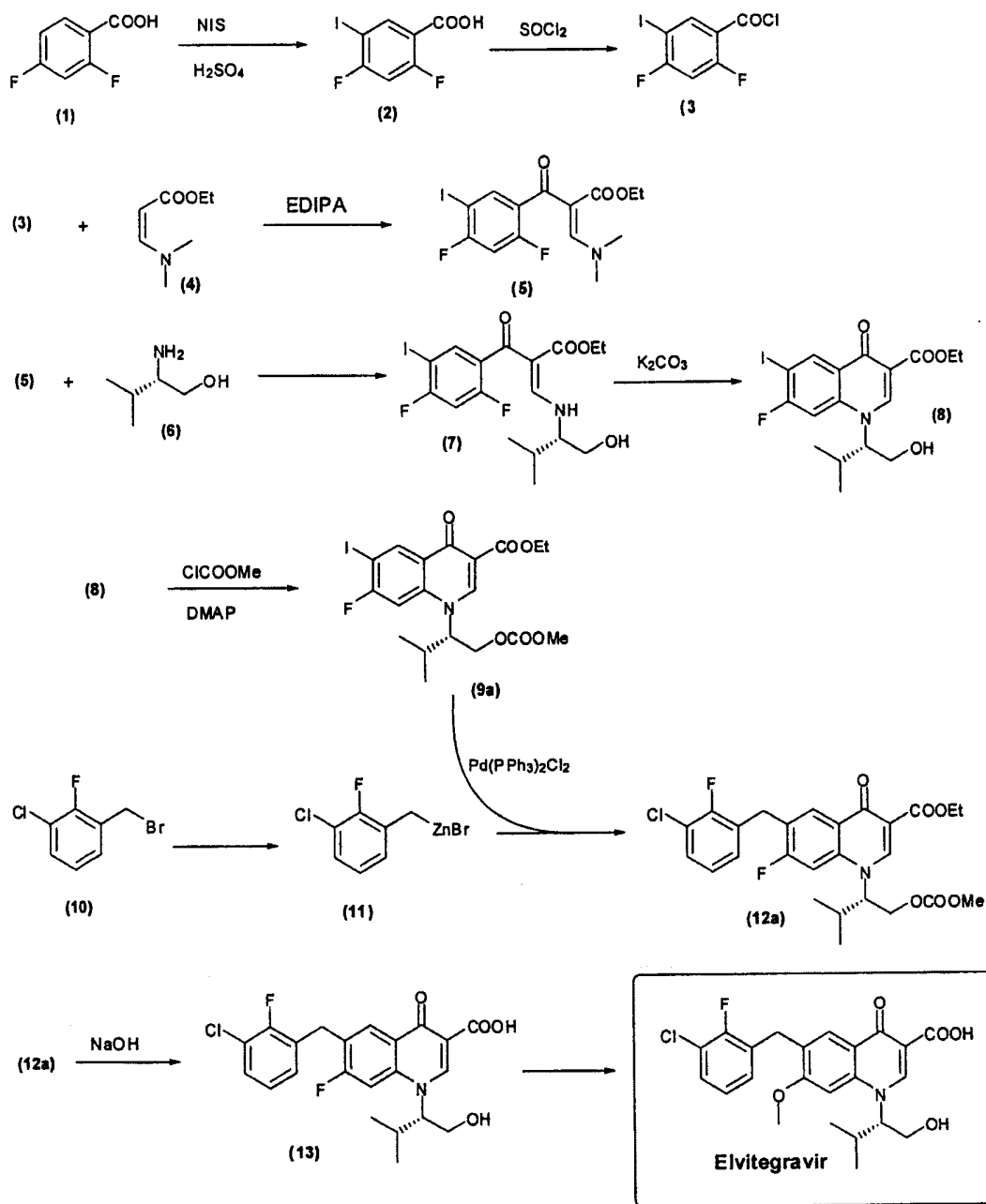


Schéma 1

NIS – *N*-jodsukcinimid

EDIPA – ethyldiisopropylamin

5 DMAP – dimethylaminopyridin

Ph – fenyl

Druhý postup popsáný v základním patentu je shodný s postupem uvedeným ve Schématu 1 až do intermediátu 8, jehož hydroxylová skupina je chráněna *tert*-butyldimethylsilylchloridem. Takto získaný chráněný silyl-ether 9b je dále podroben Negishiho kaplingu s 3-chlor-2-fluorbenzylzinkbromidem 11 za přítomnosti bis(dibenzylidenacetone)palladia(0) a tris(2-furyl)fosfinu na chráněný intermediát 12b. Další postup je shodný s předchozí syntetickou cestou a zahrnuje alkalickou deprotektaci na hydroxykyselinu 13, následovanou reakcí s methoxidem sodným (Schéma 2).

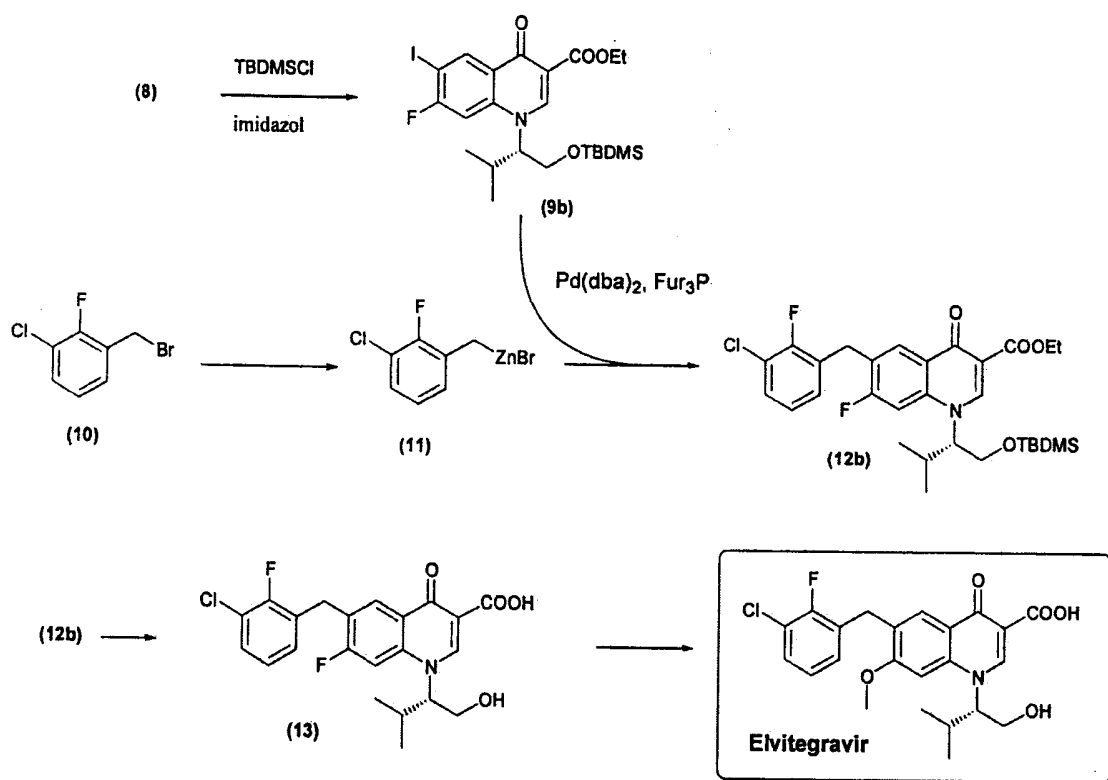


Schéma 2

5 V patentové přihlášce firmy Matrix Laboratories WO 2011/004389 je uvedena syntéza analogická s postupem ze základního patentu, využívající chránění hydroxylu pomocí tetrahydropyranylové skupiny (Schéma 3).

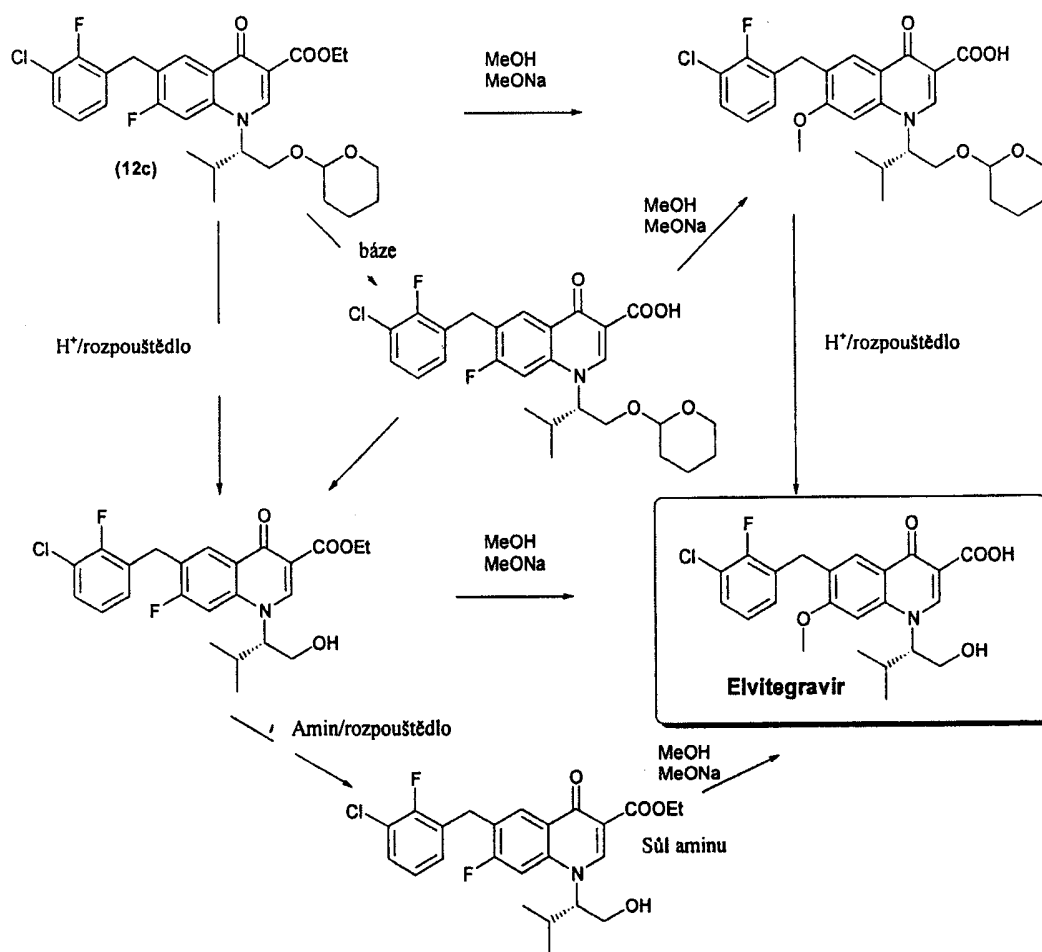


Schéma 3

- Novější patent firmy Gilead Sciences US 7 825 252 (Schéma 3) vychází z 2,4-dimethoxybenzoové kyseliny 14. Ta je sledem reakcí převedena na methylester 16, jehož reakcí s 3-chlor-2-fluorbenzylzinkbromidem 11 je získán ester 17 v dalších krocích převeden na β -ketoester 20. Jeho reakce s DMF-dimethylacetalem poskytne benzoylakrylát 21, který dále s (S)-(+)-valino-
- 5 lemem 6 poskytne enamin 22.
- V dalším stupni je pak prováděna cyklizace enamínu 22 na chinolinon 24. Obecně jsou obdobně cyklizace vedoucí k chinolonovému skeletu obvykle prováděny s látkami majícími jako odstupující skupiny v poloze 2 fluor, chlor, nebo nitroskupinu (pro přehled, viz. *Heterocycles* 1992, 34, 2143–2177; *Adv. Het. Chem.* 2002, 83, 189–257). Přesto je popsáno i několik případů, kde se jako odstupující skupina uplatňuje methoxyskupina. Nejstarší zmínka o podobné reakci (*Liebigs Ann. Chem.* 1987, 29–37; Ger. Offen., 3501247) používala k cyklizaci zahřívání s potaší v DMF.
- 15 Novější patentové přihlášky formy The Procter & Gamble (WO 2007/110834; WO 2007/110835) popisují cyklizaci podobných 2-methoxy derivátů zahříváním s *O,N*-bis-trimethylsilylacetamidem v toluenu. Aplikace tohoto postupu k syntéze elvitegraviru je pak popsána v přihláškách WO 2009/089263 a US 2009/0318702. Jeho hydroxylová skupina je v dalším stupni ochráněna reakcí s *tert*-butyldimethylsilylchloridem a vzniklý 23 je následně zacyklen na chráněný chinolonový derivát 24. V posledním stupni dojde jak k hydrolýze ethylesteru, tak k odstranění chránicí TBDMS skupiny (Schéma 4).
- 20

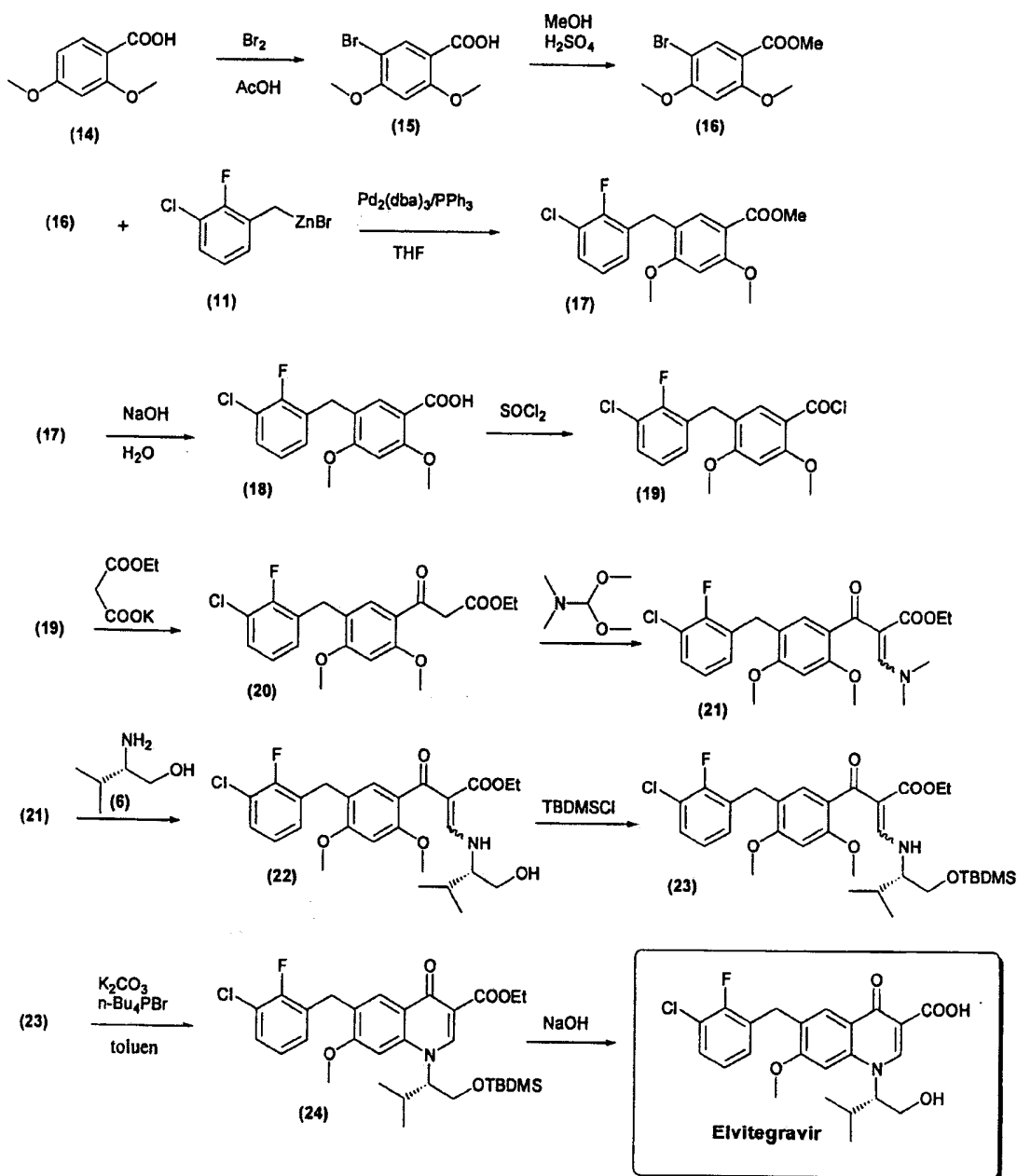


Schéma 4

THF – tetrahydrofuran

- 5 Postup uvedený v procesním patentu firmy Gilead Sciences US 7 825 252 využívá obdobné syntézy chinolonového kruhu jako postupy již popsané, ovšem s odlišným způsobem výstavby klíčových intermediátů (Schéma 5). V prvním kroku této syntézy je nejprve bromkyselina 15 převedena na hořečnatou sůl, po následném přidavku butyllithia vzniklá sůl reaguje se substituovaným benzaldehydem 25 na hydroxykyselinu 26. Hydroxyskupina je v dalším kroku odredukována pomocí triethylsilanu na kyselinu 18. Ta je dále reakcí s karbonyldiimidazolem převedena na imidazolový funkční derivát 27, který následně reaguje s ethylmalonátem draselným na β-keto-
 10 ester 20. Další postup je již shodný s výše uvedenými postupy (Schéma 5).

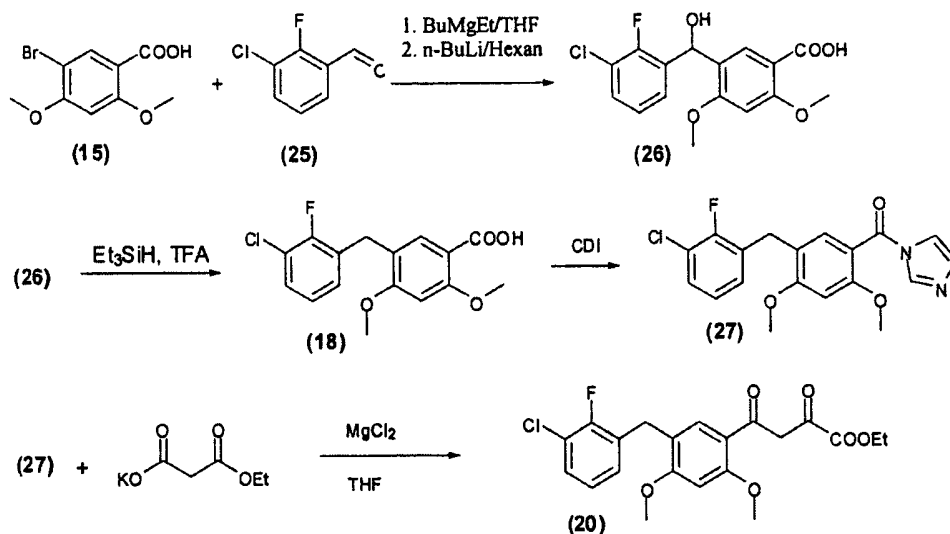


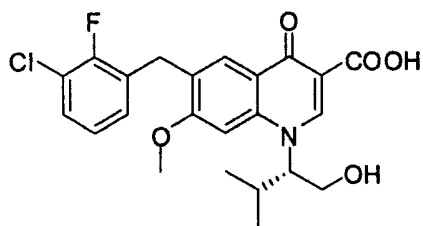
Schéma 5

TFA – trifluoroctová kyselina

5

Podstata vynálezu

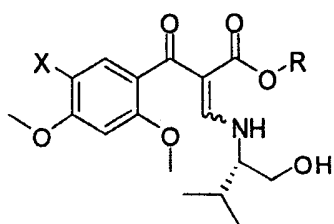
Předmětem podle tohoto vynálezu je způsob výroby elvitegraviru vzorce I,



(I),

10

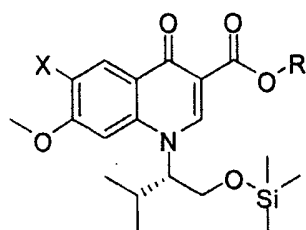
který vychází z dimethoxyderivátů obecného vzorce II,



(II),

15

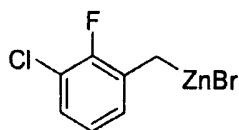
kde X je Cl, Br, I a kde R je (ne)rozvětvený C1–C4 alkyl, které reakcí v rozpouštědle s vhodným silylačním činidlem *in situ* poskytnou po zpracování a izolaci příslušný silylovaný intermediát III,



(III),

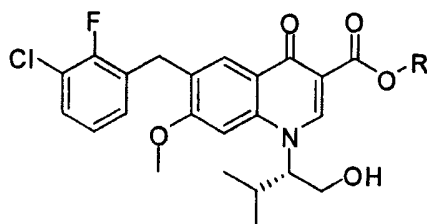
20

kde X a R mají výše zmíněný význam, který pak reakcí s organozinečnatým činidlem IV



(IV)

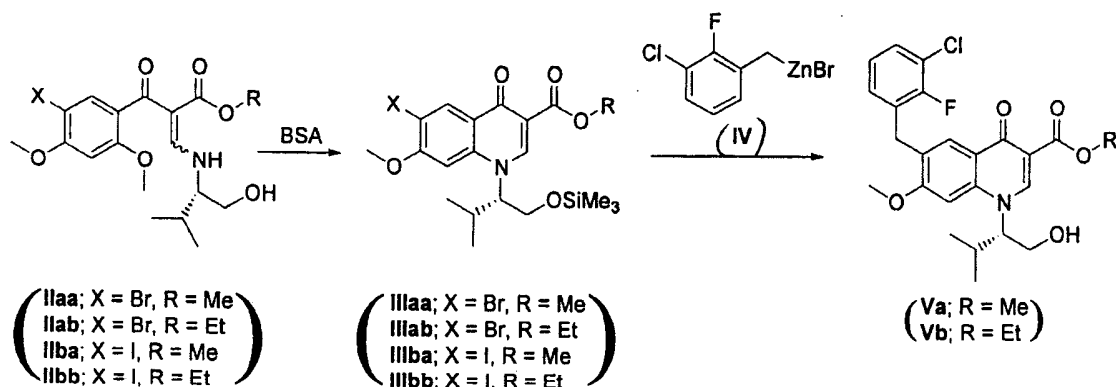
5 poskytuje intermediát obecného vzorce V,



(V),

10 kde R je (ne)rozvětvený C1–C4 alkyl, který se případně krystaluje z krystalizačního rozpouštědla a dále se pak hydrolyzuje na elvitegravir vzorce I, který se případně krystaluje.

Klíčovou reakcí celé sekvence syntézy elvitegraviru je cyklizace látek II, kde je jako odstupující skupina methoxyskupina (Schéma 6).

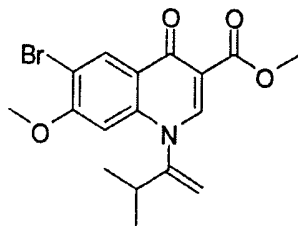


15

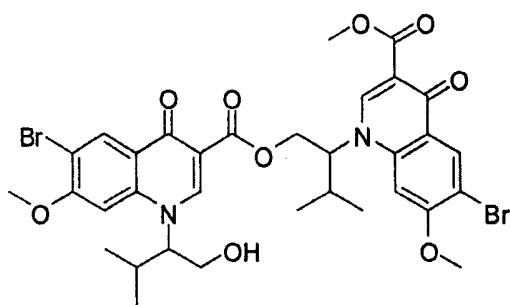
Schéma 6

Opakováním podmínek popsanych pro látku IIaa (*Liebigs Ann. Chem.* 1987, 29–37; Ger. Offen, 3501247) za použití zahřívání s potaší v DMF poskytlo směs obsahující kromě jiného příslušný produkt eliminace VI a dimér VII (obě látky identifikována LC–MS).

20

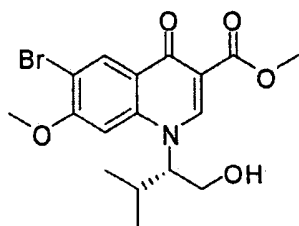


(VI)

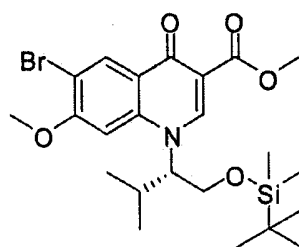


(VII)

Je tedy zřejmé, že hydroxyskupina v intermediech II, musí být před cyklizací ochráněna vhodnou chránicí skupinou. Jak je zřejmé z rozboru dosavadního stavu techniky, je používána řada chránicích skupin, včetně skupiny *tert*-butyldimethylsilylové skupiny. Jak je zřejmé z tohoto rozboru, levnější trimethylsilylová chránicí skupina byla považována za nedostatečně stabilní, aby přetrvávala v produktu III během zpracování a mohla být použita jako chránicí skupina i v dalším reakčním kroku, tj. v případě syntézy elvitegraviru I při kapligu s organozinečnatým činidlem IV. V patentové přihlášce WO 2009/089263 je např. popsána cyklizace látky IIab pomocí *O,N*-bis-trimethylsilylacetamidu, kde autoři po reakci izolovali příslušný hydroxyderivát VIII, který pak následně reakcí s *tert*-butyldimethylsilylchloridem převedli na chráněný intermediát IX. V přihlášce US 2009/0318702 je zase volná hydroxylová skupina v intermediátu IIab nejprve chráněna *tert*-butyldimethylsilylovou skupinou a poté je provedena cyklizace.



(VIII)



(IX)

15

Vzhledem k výše uvedenému postupu cyklizace *O,N*-bis-trimethylsilylacetamidem a následnému ochránění volné hydroxylové skupiny *tert*-butyldimethylsilylchloridem jsme předpokládali, že buď nelze příslušný *O*-trimethylsilylovaný derivát pro nedostatečnou stabilitu izolovat, nebo že jej nelze použít k reakci s organozinečnatým činidlem. My jsme překvapivě zjistili, že cyklizací látky IIaa primárně vzniklý silylovaný produkt IIIaa může být při běžném šetrném zpracování izolován. Stejně tak jsme zjistili, že je možné izolovat i podobné intermedie III, např. intermedie IIIab, IIIba a IIIbb.

20

Zpracování a izolace silylovaného intermediátu III se provádí tak, že se reakční směs ochladí na teplotu v rozmezí 0 až 5 °C, k ní se přikape dostatečné množství vody, aby se vytvořila sraženina, která se odfiltruje a suší. Výhodně se odfiltrovaná sraženina před sušením promyje vodou a dále se suší ve vakuu za teploty místnosti.

25

Vzniklé silylované produkty III jsou dostatečně stabilní k tomu, aby byly izolovány a následně použity k reakci s organozinečnatým činidlem. Při ní je například intermediát IIIaa nebo IIIab

30

reakcí s (3-chlor-2-fluorbenzyl)zinkbromidem IV za katalýzy vhodným Pd katalyzátorem převeden na cyklizovaný derivát Va.

Stejným postupem byla připravena z intermediátu IIIba nebo IIIbb i sloučenina Vb.

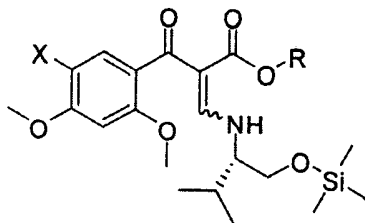
- Sloučeniny vzorce V je možné bez problému krystalovat z rozpouštědel, jako je toluen nebo C1-C3 (ne)rozvětvené alkoholy nebo směs toluenu s těmito alkoholy, s výhodou směs toluen – methanol.

Jeho převedení na elviregravir je možné podle popsaných postupů. Stejná sekvence reakcí byla provedena i s ostatními intermediáty II.

- Daná modifikace umožňuje zkrácení postupu o minimálně jeden reakční stupeň a navíc se vyhýbá použití drahého *tert*-butyldimethylsilylchloridu. Navíc je 3-chlor-2-fluorbenzyllová skupina do molekuly zaváděna až v závěrečných reakčních stupních, což vede vzhledem k vysoké ceně příslušných 3-chlor-2-fluorbenzylhalogenderivátů k podstatnému snížení materiálových nákladů.

- Co se týká provedení cyklizace, bylo zjištěno, že k dosažení prakticky úplné konverze (HPLC) je nutná přítomnost více než 2 ekvivalentů silylačního činidla. Z řady zkoušených silylačních činidel se konkrétně kromě *O,N*-bis-trimethylsilylacetamidu osvědčil i *O,N*-bis-trimethylsilyl-trifluoroacetamid a *N*-methyltrimethylsilylacetamid. Z cenových důvodů byl vybrán jako nejvýhodnější k optimalizaci *O,N*-bis-trimethylsilylacetamid a reakce byla prováděna v DMF. Optimalizována byla hlavně reakce (*S*)-methyl 3-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-ylamino)-2-(5-brom-2,4-dimethoxy-benzoyl)akrylátu (IIaa). Zjistili jsme, že až při použití cca 2,2 molárního přebytku se docílí úplné konverze a že až při použití cca 2,4-násobného molárního přebytku probíhá reakce dostatečně čistě. Při sledování reakce za teploty místnosti (TLC, LC-MS) dochází po přidání činidla (v množství od 1 ekvivalentu do 2,5 ekvivalentů) rychle k vymizení výchozí látky a k tvorbě příslušného O-TMS derivátu. Při použití 2,5 ekvivalentů, ale nedošlo za teploty místnosti k úplné konverzi na požadovaný produkt ani po 48 hodinách. Pro čistotu a rychlost reakce se ukázalo výhodné použít *O,N*-bis-trimethylsilylacetamid v množství v rozmezí 2,2 až 5 ekvivalentů, s výhodou v rozmezí 2,2 až 3,0 ekvivalentů a provádět reakci tak, že je reakční směs po přidání silylačního činidla míchána nejprve kratší dobu (15 minut až 2 hodiny) za teploty místnosti a poté je vlastní cyklizace prováděna za zvýšené teploty v rozmezí teplot od 60 °C do teploty varu směsi, s výhodou při teplotách od 80 °C do 120 °C. Jako optimální z hlediska reakční doby, čistoty a výtěžku produktu se nám ukázalo provedení reakce při 100 °C.

- Ve snaze o další snížení nákladů jsme se zaměřili na možnost provést nejprve za teploty místnosti trimethylsilylaci vhodným silylačním činidlem a poté provést vlastní cyklizaci primárně vzniklého silylovaného intermediátu X zahříváním s vhodnou bází.

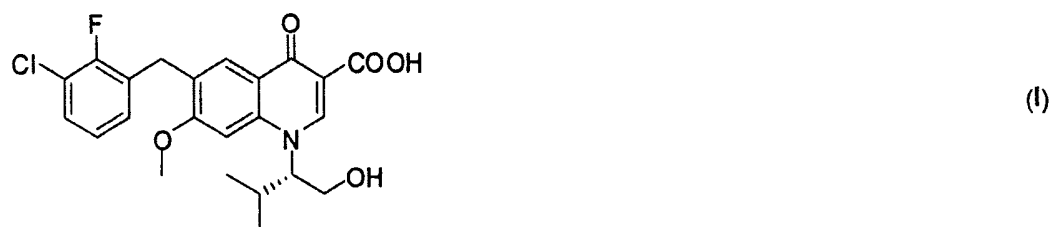


(X)

- Při optimalizaci tohoto procesu jsme reakci prováděli v DMF za použití 1 až 1,5 ekvivalentů *O,N*-bis-trimethylsilylacetamidu za teploty místnosti a poté byla přidána vhodná báze a za zvýšené teploty byla provedena vlastní cyklizace. Jako zvýšenou teplotu jsme opět volili teplotu v rozmezí od 60 °C do teploty varu reakční směsi a jako optimální se opět jevila teplota 100 °C. Jako vhodné báze byly zkoušeny uhličitany nebo hydrogenuhličitany alkalických kovů (Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 , LiCO_3), hexamethyldisilazidy alkalických kovů (lithný, sodný nebo draselný), nebo organické báze, například diisopropylethylamin (DIPEA), 8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO), 1,8-bis-(dimethylamino)naftalen, 1-methyl-morfolin, 1-ethylpiperidin. Zvláště při použití uhličitánů alkalických kovů a hexamethyldisilazi-

du sodného proběhla cyklizace srovnatelně rychle, jako při použití přebytku *O,N*-bis-trimethylsilylacetamidu, docházelo, ale ve větší míře k tvorbě volného hydroxyderivátu VIII. Tato možnost b tedy byla atraktivní spíše pro syntézu hydroxyderivátu VIII. Podobné to bylo s použitím silných organických bází – tam ale reakce probíhala mnohem pomaleji a reakční směs obsahovala dle HPLC další neidentifikované produkty.

Sloučeniny V připravené podle tohoto vynálezu se pak hydrolyzují na elvitegravir vzorce I

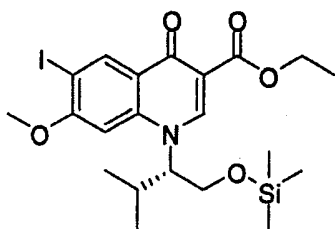


v alkalickém prostředí, například se hydrolyzují ve směsi voda: C1–C3 (ne)substituovaný alkalkický alkohol v přítomnosti alkalického hydroxidu, s výhodou ve směsi voda : methanol v přítomnosti hydroxidu sodného. Hydrolýza se provádí při teplotě v rozmezí 20 °C až teplota varu směsného rozpouštědla, s výhodou při teplotě 20 až 50 °C.

Získaný produkt I se pak případně krystaluje ze směsi polárního organického rozpouštědla a vody, například ze směsi acetonu a vody.

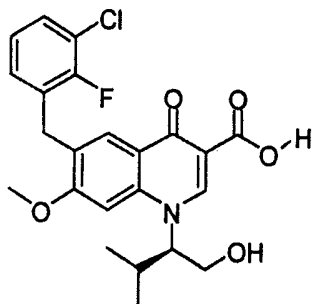
Dalším předmětem podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny vzorců IIIaa, IIIab, IIIba a IIIbb, které jsou stabilní a mají využití při syntéze elvitegraviru vzorce I.





(IIIb)

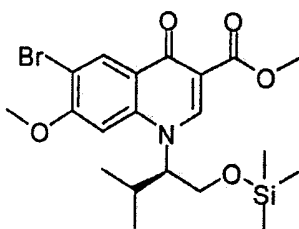
Postupem podle tohoto vynálezu se také připraví (*R*)-enantiomer elvitegraviru vzorce XII



(XII)

5

s využitím sloučeniny vzorce XI



(XI)

10

Syntéza *R*-izomeru má význam pro přípravu standardů a následující analýze nečistot ve finálním produktu.

15 Příklady uskutečnění vynálezu

Reakce byly rutinně sledovány pomocí HPLC na přístroji HP 1050 vybaveném kolonou Phenomenex Luna 5μ C18(2), 250 x 4,6 mm vybaveném UV detektorem 227 nm. Fáze A: 1,2 g NaH₂PO₄/1 l vody (pH = 3,0); Fáze B: methanol.

20

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují zlepšení postupu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

25

Příklad 1

(*S*)-Methyl-6-brom-7-methoxy-1-(3-methyl-1-(trimethylsilyloxy)butan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát (IIIaa)

30

K roztoku (*S*)-methyl 3-(1-hydroxy-3-methylbutyn-2-ylamino)-2-(5-brom-2,4-dimethoxybenzoyl)akrylát (IIaa; 17,2 g, 40 mmol) v DMF (150 ml) byl přidán *O,N*-bis-trimethylsilylacetamid (BSA; 20 g, 98 mmol) a směs byla nejprve míchána 1 hodinu za teploty místnosti a posléze 1 hodinu při teplotě 100 °C pod dusíkem. Směs byla ochlazená na teplotu místnosti a poté byla za

chlazení směsí voda–led přikapána voda (200 ml). Vyloučená sraženina byla odsáta, promyta studenou vodou a sušena ve vakuu při teplotě 20 až 22 °C. Bylo získáno 18,5 g (98 %) látky IIIa o t.t. 193 až 196 °C a HPLC čistotě 94,5 %, která byla bez dalšího čištění použita k následné reakci popsané v Příkladu 6. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,72 (s, 1H, –CH=), 8,67 (s, 1H, H–5), 6,88 (s, 1H, H–8), 4,05 – 4,17 (m, 1H, CHN), 3,95 – 4,02 (m, 5H, MeO, CH₂OH), 3,93 (s, 3H, COOMe), 2,39 – 2,46 (m, 1H, CHMe₂), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,84 (d, *J* = 6, Hz, 3H, CHMe₂), 0,01 (s, 9H, SiMe₃).

Příklad 2

(*S*)-Methyl 1-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-6-brom-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát (VIII)

K roztoku (*S*)-methyl 3-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-ylamino)-2-(5-brom-2,4-dimethoxybenzoyl)akrylátu (IIaa; 1,72 g, 4 mmol) v DMF (15 ml) byl přidán *O,N*-bis-trimethylsilylacetamid (BSA; 2 g, 9,8 mmol) a směs byla míchána při teplotě 100 °C 1 hodinu pod dusíkem. Směs byla ochlazená, byla přidána směs vody (20 ml) a 5 % HCl (1 ml) a směs byla míchána za teploty místnosti 1 hodinu. Bílá objemná sraženina byla odsáta, promyta vodou a sušena. Bylo získáno 1,4 g (88 %) látky VIII o t.t. 141 až 145 °C a HPLC čistotě 99,4 %. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,56 (s, 1H, –CH=), 7,77 (s, 1H, H–5), 6,86 (s, 1H, H–8), 5,65 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H, OH), 4,64 – 4,72 (m, 1H, CHN), 4,23 – 4,32 (m, 2H, CH₂OH), 4,14 (s, 3H, MeO), 3,86 (s, 3H, COOMe), 2,43 – 2,52 (m, 1H, CHMe₂), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,72 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂).

Příklad 3

(*S*)-Methyl 1-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-6-brom-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát (VIII)

Postupem popsaným v Příkladu 2 s použitím 4 ekvivalentů *N*-methyltrimethylsilylacetamidu bylo získáno 86 % látky VIII o HPLC čistotě 97,6 %.

Příklad 4

(*S*)-Methyl 1-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-6-brom-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát (VIII)

K roztoku (*S*)-methyl 3-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-ylamino)-2-(5-brom-2,4-dimethoxybenzoyl)akrylátu (IIaa; 0,43 g, 1 mmol) v DMF (5 ml) byl přidán *O,N*-bis-trimethylsilyltri-fluoracetamid (0,55 g, 2,1 mmol) a směs byla míchána při teplotě 100 °C 1 hodinu pod dusíkem. Poté byla směs odpařena k suchu na vakuové odparce, olejovitá látka byla smíchána s methanolem (10 ml) a po přidání 5 % HCl (0,5 ml) byla směs míchána přes noc za teploty místnosti. Poté byla přidána voda (10 ml) a bílá objemná sraženina byla odsáta, promyta vodou a sušena. Bylo získáno 0,27 g (68 %) látky VIII o t.t. 139 až 142 °C a HPLC čistotě 98,7 %.

Příklad 5

(*S*)-Ethyl 6-brom-7-methoxy-1-(3-methyl-1-(trimethylsilyloxy)butan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát (IIIab)

Postupem popsaným v Příkladu 1 byla získána v 92% výtěžku látka IIIab o t.t. 154 až 174 °C (rozkl.) a HPLC čistotě 96,6 %, která byla bez dalšího čištění použita k následné reakci popsané v Příkladu 10. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,69 (s, 1H, –CH=), 8,39 (s, 1H, H–5), 7,41 (s, 1H, H–8), 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,08 (s, 3H, MeO), 3,92 – 4,08 (m, 3H, CHN, CH₂OH), 2,37 – 2,48 (m, 1H, CHMe₂), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,79 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,01 (s, 9H, SiMe₃).

Příklad 6

(*S*)-Methyl-6-jod-7-methoxy-1-(3-methyl-1-(trimethylsilyloxy)butan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát (IIIba)

Postupem popsaným v Příkladu 1 byla získána v 87% výtěžku látka IIIba o t.t. 192 až 194 °C a HPLC čistotě 98,4 %, která byla bez dalšího čištění použita k následné reakci popsané v Příkladu 9. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,94 (s, 1H, –CH=), 8,67 (s, 1H, H–5), 6,79 (s, 1H, H–8), 4,07 – 4,16 (m, 1H, CHN), 3,95 – 4,03 (m, 5H, MeO, CH₂OH), 3,92 (s, 3H, COOMe), 2,40 – 2,44 (m, 1H, CHMe₂), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,08 (s, 9H, SiMe₃).

Příklad 7

(*S*)-Ethyl-6-jod-7-methoxy-1-(3-methyl-1-(trimethylsilyloxy)butan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát (IIIbb)

Postupem popsaným v Příkladu 1 byla získána v 84% výtěžku látka IIIbb o t.t. 167 až 171 °C a HPLC čistotě 98,2 %, která byla bez dalšího čištění použita k následné reakci popsané v Příkladu 11. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,65 (s, 1H, –CH=), 8,58 (s, 1H, H–5), 7,26 (s, 1H, H–8), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,02 (s, 3H, MeO), 3,89 – 3,96 (m, 3H, CHN, CH₂OH), 2,32 – 2,46 (m, 1H, CHMe₂), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,75 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,01 (s, 9H, SiMe₃).

Příklad 8

(*S*)-Methyl-6-(3-chlor-2-fluorbenzyl)-1-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát (Va)

Příprava (3-chlor-2-fluorbenzyl)zinkbromidu: Byl připraven roztok 1,2-dibromethanu (0,1 g) a trimethylsilylchloridu (0,5 ml) v suchém THF (1,5 ml). Z tohoto roztoku bylo odebráno 0,2 ml a tento podíl byl přidán k suspenzi granulovaného Zn (20–30 mesh; 0,62 g) v suchém THF (2,5 ml) míchané pod Ar při teplotě 60 °C. Po 30 minutách byl lineárním dávkovačem během 2 hodin přidán roztok (3-chlor-2-fluorbenzyl)bromidu (2,23 g, 10 mmol) a směs byla míchána další 2 hodiny při uvedené teplotě, přičemž se prakticky veškerý kov rozpustil.

Vlastní kapling: K roztoku (*S*)-methyl-6-brom-7-methoxy-1-(3-methyl-1-(trimethylsilyloxy)butan-2-yl)-4-oxo-1,4-dichlorchinolin-3-karboxylátu (IIIaa; 3,33 g, 7 mmol) v suchém THF (35 ml) byl přidán PdCl₂(Ph₃P)₂ (0,2 g), směs byla pod Ar zahřata na 60 °C a při této teplotě byl lineárním dávkovačem během 1 hodiny přidán roztok (3-chlor-2-fluorbenzyl)zinkbromidu připravený výše uvedeným postupem a směs byla při této teplotě míchána další 1 h. Po ochlazení byla směs vlita do dělicí nálevky obsahující nasycený roztok NH₄Cl (50 ml) a ethylacetát (50 ml). Po důkladném protřepání byla vodná vrstva odpuštěna a organická vrstva byla promyta postupně nasyceným roztokem NH₄Cl (20 ml), nasyceným roztokem NaHCO₃ (20 ml) a solankou (2x 20 ml). Vzniklý tmavý roztok byl míchán s karborafinem, po jehož odsátí přes křemelinu byl získán žlutavý roztok, po jehož odpaření získaný odparek ztuhl (4,5 g). Tento odparek byl roz-

puštěn v methanolu (50 ml) a po přidání 5% HCl (0,5 ml) byla směs míchána za teploty místnosti 24 h. Během míchání se z roztoku vylučovala bílá sraženina. Poté byla směs ochlazená v chladničce, nerozpustný podíl byl odsát. Bylo získáno 2,8 g (61 %) látky, dle HPLC obsahující 94 % látky Va. Krystalizací z toluenu obsahujícím 5 % MeOH bylo získáno 2,1 g látky o t.t. 192 až 194 °C o HPLC obsahu 98,3 %. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,65 (s, 1H, –CH=), 7,90 (s, 1H, H-5), 7,29 (t, 1H, Ar-H), 7,22 (s, 1H, H-8), 7,15 – 7,23 (m, 2H, Ar-H), 5,13 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H, OH), 4,80 – 4,94 (m, 1H, CHN), 4,05 (s, 2H, CH₂), 3,92 – 3,98 (m, 5H, MeO, CH₂OH), 3,73 (s, 3H, COOMe), 2,29 – 2,40 (m, 1H, CHMe₂), 1,12 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, CHMe₂), 0,74 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, CHMe₂).

Příklad 9

(*S*)-Methyl 6-(3-chlor-2-fluorbenzyl)-1-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát (Va)

Postupem popsáním v Příkladu 8 s použitím methylesteru jodderivátu IIIab místo methylesteru bromderivátu IIIaa byla získána v 83% výtěžku látka Va o t.t. 193 až 195 °C a HPLC čistotě 97,2 %, která byla bez dalšího čištění použita k následné reakci popsané v Příkladu 10.

Příklad 10

(*S*)-Ethyl 6-(3-chlor-2-fluorbenzyl)-1-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát (Vb)

Postupem popsáním v Příkladu 8 s použitím ethylesteru bromderivátu IIIbb místo methylesteru bromderivátu IIIaa byla získána v 81% výtěžku látka Vb o t.t. 178 až 183 °C a HPLC čistotě 93,8 %, která byla bez dalšího čištění použita k následné reakci popsané v Příkladu 10. Pro charakterizaci byl vzorek surové látky Vb čištěn krystalizací ve směsi toluen – ethanol 8 : 2. ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,62 (s, 1H, –CH=), 7,94 (s, 1H, H-5), 7,17 – 7,32 (m, 4H, Ar-H), 5,11 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H, OH), 4,62 – 4,70 (m, 1H, CHN), 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,04 (s, 2H, CH₂), 3,89 – 3,96 (m, 5H, MeO, CH₂OH), 2,36 – 2,45 (m, 1H, CHMe₂), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,15 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, CHMe₂), 0,76 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, CHMe₂).

Příklad 11

(*S*)-Ethyl 6-(3-chlor-2-fluorbenzyl)-1-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát (Vb)

Postupem popsáním v Příkladu 8 s použitím ethylesteru jodderivátu IIIbb místo methylesteru bromderivátu IIIaa byla získána v 85% výtěžku látka Va o t.t. 178 až 183 °C a HPLC čistotě 96,3 %, která byla bez dalšího čištění použita k následné reakci popsané v Příkladu 10.

Příklad 12

(*S*)-6-(3-chlor-2-fluorbenzyl)-1-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina – elvitegravir I

K míchané suspenzi (*S*)-methyl 6-(3-chlor-2-fluorbenzyl)-1-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu (Va; 10 g, 21,6 mmol) v methanolu (100 ml) byl přidán roztok NaOH (5 g) ve vodě (100 ml) a směs byla za teploty místnosti míchána 15 hodin. Směs byla zředěna vodou (250 ml) a slabý zákal byl odstraněn filtrací přes skládaný filtr. Filtrát byl poté okyselen 10% HCl a vyloučená bílá sraženina byla odsáta, promyta vodou a

5 sušena na vzduchu. Bylo získáno 8,2 g (85 %) surového produktu o t.t. 195 až 202 °C a HPLC čistotě 97,8 %. Krystalizací vzorku z vodného acetonu bylo dosaženo HPLC čistoty 99,8 % při zachování t.t. ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 15,42 (s, 1H, COOH), 8,88 (s, 1H, -CH=), 8,05 (s, 1H, H-5), 7,44 – 7,49 (m, 2H, H-7, ArH), 7,15 – 7,28 (m, 2H, Ar-H), 5,18 (t, 1H, J = 4,6 Hz, OH), 4,80 – 4,92 (m, 1H, CHN), 4,11 (s, 2H, CH₂), 3,96 – 4,03 (m, 4H, MeO + CH₂OH), 3,77 – 3,82 (m, 1H, CH₂OH), 2,37 – 2,42 (m, 1H, CHMe₂), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂), 0,74 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CHMe₂).

10 Příklad 13

(S)-6-(3-Chlor-2-fluorbenzyl)-1-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina – elvitegravir I

15 Postupem popsaným v Příkladu 12 s použitím ethylesteru Vb místo methylesteru Va byla získána v 76% výtěžku látka I o t.t. 195 až 201 °C (rozkl.) a HPLC čistotě 98,3 %.

Příklad 14

20

(S)-Methyl 6-brom-7-methoxy-1-(3-methyl-1-(trimethylsilyloxy)butan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát (IIIa)

25 K roztoku (S)-methyl 3-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-ylamino)-2-(5-brom-2,4-dimethoxybenzoyl)akrylátu (IIa; 2,0 g, 4,66 mmol) v DMF (20 ml) byl přidán O,N-bis-trimethylsilylacetamid (BSA; 1,2 g, 6 mmol) a směs byla míchána 1 hodinu za teploty místnosti. Poté byla tato směs rozdělena do vialek obsahujících 0,1 g báze (A – bez fáze, B – BSA, C – NaHCO₃, D – KHCO₃, E – Na₂CO₃, F – K₂CO₃, G – NaHMDS, H – DIPEA, I – DABCO, J – DBU) bylo vždy odpipetováno 2 ml tohoto roztoku. Vialky byly poté míchány v bloku vyhřátém na 100 °C. Reakce byla sledována TLC (pre-coated silica plates Merck, hexan-aceton 7 : 3) a HPLC. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce I.

30

Tabulka I – Cyklizace kombinací BSA a báze

35

Entry	Báze	HPLC obsah			
		IIa	X	IIIa	VIII
A	-	4,2 %	85,2 %	3,4 %	-
B	BSA	-	0,7 %	91,7 %	1,1 %
C	NaHCO ₃	23,8 %	67,8 %	0,8 %	1,0 %
D	KHCO ₃	17,6 %	72,3 %	4,2 %	-
E	Na ₂ CO ₃	2,1	0,7	61,1 %	13,1 %
F	K ₂ CO ₃	0,7	0,4	54,4 %	26,7 %
G	NaHMDS	-	-	73,6 %	12,7 %
H	DIPEA	9,9	82,3	2,9 %	0,7
I	DABCO	6,4 %	71,4 %	4,4 %	1,2 %
J	DBU	9,1 %	63,8 %	4,3 %	3,1 %

Příklad 15

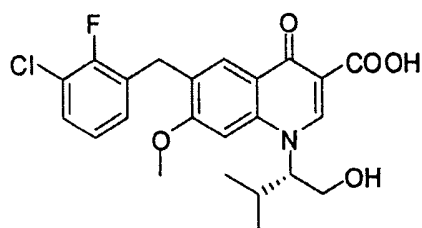
40

(R)-6-(3-Chlor-2-fluorbenzyl)-1-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina – elvitegravir XII

Postupem popsaným v Příkladech 1, 8 a 12 vycházejíc z (*R*)-methyl 3-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-ylamino)-2-(5-brom-2,4-dimethoxybenzoyl)akrylátu *R*-IIaa byla bez izolace interme-
diátů získána v 21% výtěžku (*R*)-6-(3-chlor-2-fluorbenzyl)-1-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-
yl)-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina – elvitegravir XII ve formě
5 bezbarvých krystalků o t.t. 197 až 201 °C.

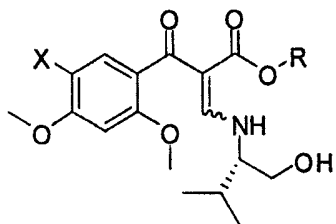
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby elvitegraviru vzorce I,



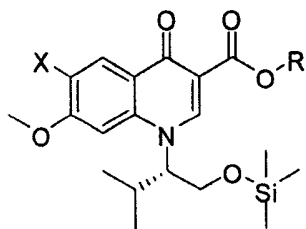
(I)

vycházející z dimethoxyderivátů obecného vzorce II,



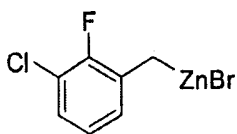
(II),

kde X je Cl, Br, nebo I, a kde R je rozvětvený nebo nerozvětvený C1–C4 alkyl, **v y z n a ě u j í -**
c í s e t í m, že reakcí v rozpouštědle s vhodným silylačním činidlem *in situ* poskytnou po
zpracování a izolaci příslušný silylovaný intermediát vzorce III,



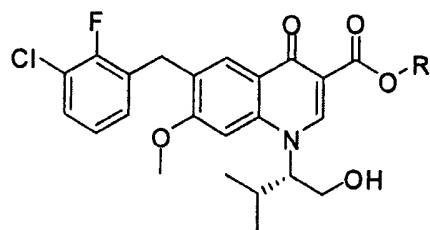
(III),

kde X a R mají výše uvedený význam, který pak reakcí s organozinečnatým činidlem vzorce IV



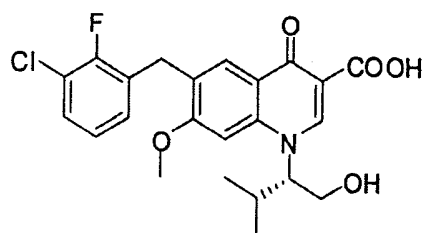
(IV)

poskytuje intermediát obecného vzorce V,



(V),

- 5 kde R je rozvětvený nebo nerozvětvený C1–C4 alkyl, který se případně krystaluje z krystalizačního rozpouštědla a dále se pak hydrolyzuje na elvitegravir vzorce I, který se případně dále krystaluje z druhého krystalizačního rozpouštědla.
2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že rozpouštědlem pro reakci se silylačním činidlem je přebytek použitého silylačního činidla nebo dimethylformamid.
- 10 3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vhodným silylačním činidlem je *O,N*-bis-trimethylsilylacetamid, *O,N*-bis-trimethylsilyltrifluoracetamid a *N*-methyltrimethylsilylacetamid.
- 15 4. Způsob podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se reakce se silylačním činidlem provádí při teplotě v rozmezí 80 až 120 °C.
5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vhodným silylačním činidlem je *O,N*-bis-trimethylsilylacetamid.
- 20 6. Způsob podle nároku 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se použije *O,N*-bis-trimethylsilylacetamid v množství v rozmezí 2,2 až 5 ekvivalentů.
- 25 7. Způsob podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zpracování a izolace silylovaného intermediátu vzorce III se provádí tak, že se reakční směs ochladí na teplotu v rozmezí 0 až 5 °C, k ní se přikape dostatečné množství vody, aby se vytvořila sraženina, která se odfiltruje a suší.
8. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že krystalizačním rozpouštědlem pro krystalizaci intermediátu vzorce V je toluen nebo C1–C3 rozvětvený nebo nerozvětvený alkohol nebo směs toluenu s těmito alkoholy, s výhodou směs toluen – methanol.
- 30 9. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že intermediát vzorce V se hydrolyzuje na elvitegravir vzorce I,



(I)

v alkalickém prostředí.

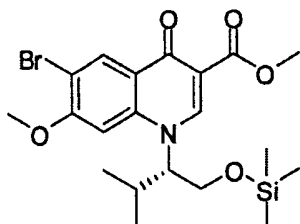
- 40 10. Způsob podle nároku 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se intermediát vzorce V hydrolyzuje ve směsi voda : C1–C3 substituovaný nebo nesubstituovaný alifatický alkohol v přítomnosti alkalického hydroxidu, kterou je směs voda : methanol v přítomnosti hydroxidu sodného.

11. Způsob podle nároku 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se hydrolyza provádí při teplotě v rozmezí 20 °C až teplota varu směsného rozpouštědla.

12. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že druhým krystalizačním rozpouštědlem pro krystalizaci elvitegraviru vzorce I je směs polárního organického rozpouštědla a vody, kterou je směs acetonu a vody.

13. (*S*)-Methyl 6-brom-7-methoxy-1-(3-methyl-1-(trimethylsilyloxy)butan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát vzorce IIIaa.

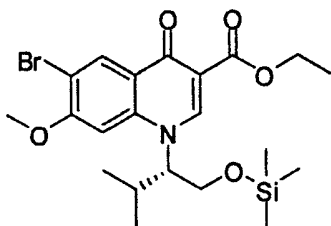
10



(IIIaa)

14. (*S*)-Ethyl 6-brom-7-methoxy-1-(3-methyl-1-(trimethylsilyloxy)butan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát vzorce IIIab.

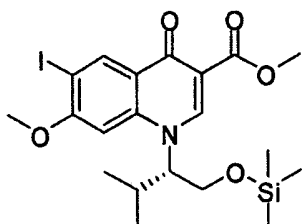
15



(IIIab)

15. (*S*)-Methyl 6-jod-7-methoxy-1-(3-methyl-1-(trimethylsilyloxy)butan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát vzorce IIIba.

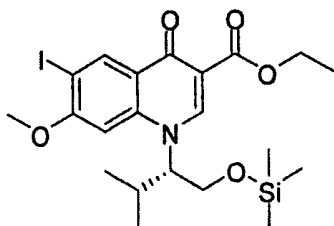
20



(IIIba)

16. (*S*)-Ethyl 6-jod-7-methoxy-1-(3-methyl-1-(trimethylsilyloxy)butan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylát vzorce IIIbb.

25

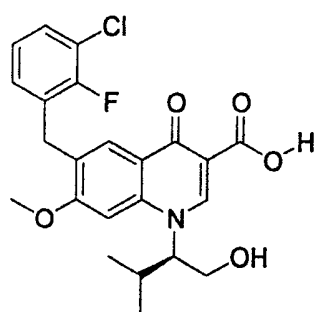


(IIIbb)

17. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že elvitegravirem vzorce I je *R*-izomer elvitegraviru vzorce XII.

30

CZ 304984 B6



(XII)

5

Konec dokumentu
