



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 278 631**

⑤1 Int. Cl.:
C07D 277/28 (2006.01)
C07C 237/20 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **00964626 .6**
⑧6 Fecha de presentación : **18.09.2000**
⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1133485**
⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **19.09.2001**

⑤4 Título: **Un procedimiento para la síntesis de ritonavir.**

③0 Prioridad: **21.09.1999 IT MI99A1950**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

⑦3 Titular/es: **Archimica S.R.L.**
Via Vittor Pisani 16
20124 Milano, IT

⑦2 Inventor/es: **Bellani, Pietro;**
Frigerio, Marco y
Castoldi, Patrizia

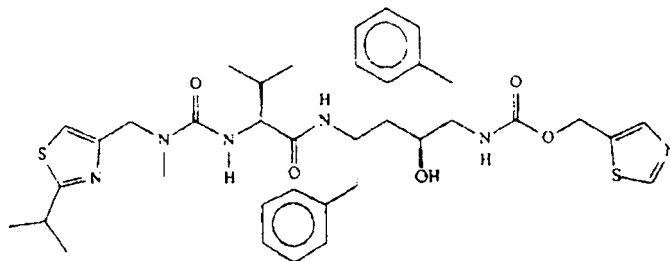
⑦4 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

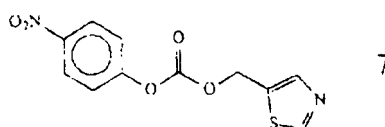
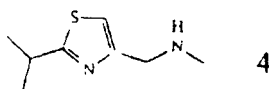
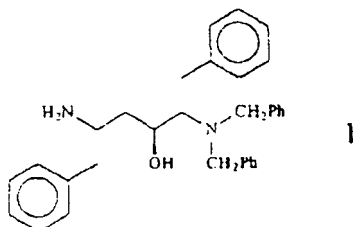
Un procedimiento para la síntesis de ritonavir.

El ritonavir (número CAS [155213-67-5]), cuya fórmula estructural se da a continuación,



es un inhibidor de la proteasa del VIH humano que fue descrito por vez primera por Abbott en la solicitud de patente internacional WO 94/14436, junto con el procedimiento para la preparación del mismo.

En el esquema de síntesis dado en el documento WO 94/14436, el ritonavir se prepara partiendo de valina y de los compuestos 1, 4 y 7, cuyas fórmulas estructurales se dan también a continuación.



El procedimiento de síntesis en cuestión fue optimizado subsiguientemente en sus distintas partes por Abbot, quien luego describió y reivindicó las mejoras individuales en los documentos de patente enumerados a continuación: documentos US 5.354.866, US 5.541.206, US 5.491.253, WO 98/54122, WO 98/00393 y WO 99/11636.

El procedimiento para la síntesis de ritonavir llevado a cabo sobre la base de los documentos de patente anteriormente citados requiere, sin embargo, de un número particularmente grande de fases intermedias; es también inaceptable desde el punto de vista de la denominada "síntesis química de bajo impacto ambiental" (B.M. Trost Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1995) 34, 259 a 281) debido al mayor uso de grupos activantes y grupos protectores que necesitan trabajo adicional no despreciable en la eliminación de los subproductos del procedimiento, con un aumento consecuente en los costes de preparación generales.

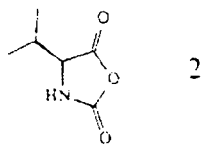
El objeto de la presente invención es por tanto encontrar un procedimiento para la síntesis de ritonavir que requiera un pequeño número de fases intermedias y satisfaga los requisitos de síntesis química de bajo impacto ambiental, limitando así el "malgasto de material".

Se ha encontrado ahora un procedimiento que usando como materiales de partida los mismos compuestos que los usados en el documento WO 94/14436, conduce a la formación de ritonavir en sólo cinco fases y con un uso mínimo de átomos de carbono que no se incorporan a la molécula final.

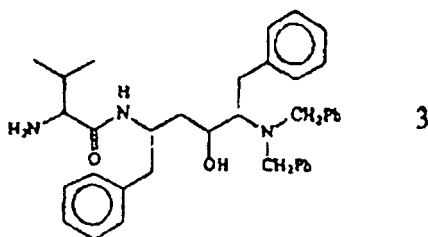
ES 2 278 631 T3

Ese procedimiento, que constituye el objeto principal de la presente invención, se representa gráficamente en el esquema 1 y está constituido por las siguientes fases:

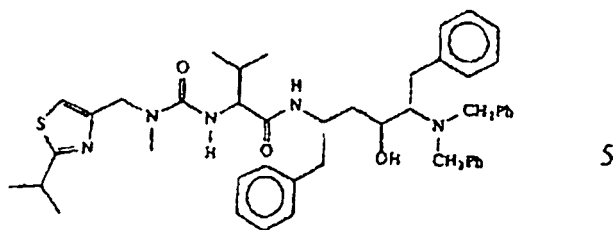
- (a) se condensa valina con carbonato de bis-triclorometilo dando el intermedio 2, cuya fórmula estructural se da a continuación;



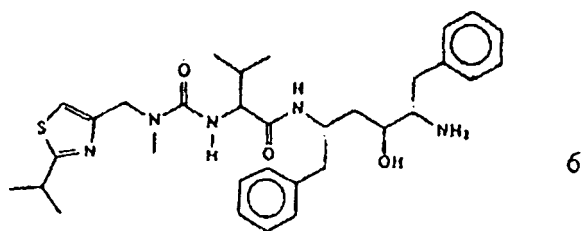
- (b) el intermedio 2 así obtenido se hace reaccionar con el compuesto 1 dando el intermedio 3, cuya fórmula estructural se da a continuación;



- (c) el intermedio 3 así obtenido se hace reaccionar con carbonato de bis-triclorometilo y con compuesto 4 dando el intermedio 5, cuya fórmula estructural se da a continuación;



- (d) el grupo amina primaria del intermedio 5 se somete a desprotección eliminando los dos grupos bencilo dando el intermedio 6, cuya fórmula estructural se da a continuación;



- (e) el intermedio 6 así obtenido se hace reaccionar con compuesto 7 dando ritonavir.

Como apreciará cualquier experto habitual en la materia, además de un número reducido de fases intermedias, el procedimiento de acuerdo con la presente invención también tiene un valor particular desde el punto de vista de impacto ambiental debido a que con excepción de un átomo de carbono usado como un activador y protector del intermedio 5 y del *p*-nitrofenol usado como activador en la reacción final, todos los átomos de carbono usados se incorporan luego en la molécula final.

La mejora lograda con este nuevo enfoque de síntesis está relacionada también con el hecho de que se use un reactivo económico, tal como carbonato de bis-triclorometilo (BTC), en dos de las de cinco fases totales.

Un segundo objeto de la invención está representado por el compuesto de fórmula 3, que es nuevo como tal, y por su uso como un intermedio en la síntesis de ritonavir.

Finalmente, se representa un objeto más de la presente invención mediante el procedimiento para la preparación del intermedio de fórmula 5.

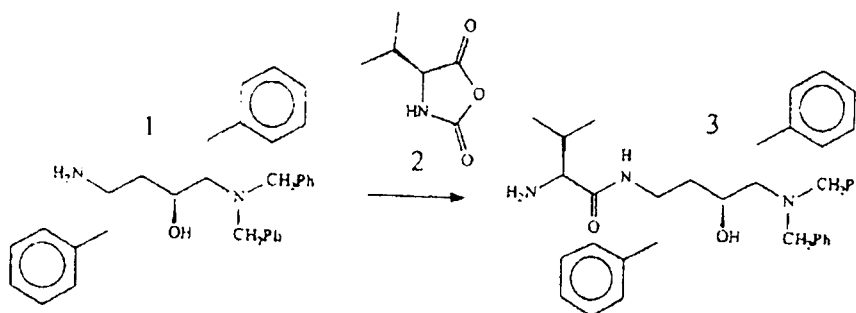
Desde un punto de vista práctico se llevan a cabo las fases (a) a (e) en condiciones de reacción convencionales que serán evidentes para cualquier experto en la materia; las condiciones preferidas de cada fase individual se enumeran, no obstante, a continuación únicamente a título ilustrativo:

- la fase (a) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico aprótico, tal como, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, CH_2Cl_2 y CHCl_3 , a una temperatura de 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente; dioxano es el disolvente preferido
- la fase (b) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico no polar, incluso más preferiblemente CH_2Cl_2 , CHCl_3 , $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ en presencia de una amina terciaria, en general trietilamina, a una temperatura de -30 a 0°C ;
- la fase (c) se lleva a cabo también preferiblemente en un disolvente orgánico no polar, tal como CH_2Cl_2 , CHCl_3 , $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ en presencia de una amina terciaria, en general trietilamina, a una temperatura de -20 a $+10^\circ\text{C}$;
- la desprotección del grupo amina primaria del intermedio 5 (fase (d)) se lleva a cabo preferiblemente mediante hidrogenación catalítica, en general sobre paladio; el disolvente es preferiblemente ácido acético, la temperatura y la presión son de $+70$ a $+90^\circ\text{C}$ y de 3,5 a 5 bar, respectivamente;
- la fase (e) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico polar aprótico, incluso más preferiblemente acetato de etilo, a una temperatura de $+40$ a $+80^\circ\text{C}$.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de los siguientes ejemplos a los que se hace referencia a título ilustrativo y no limitante en lo que respecta a la invención.

Ejemplos

Fase 1



Reactivo	Peso molecular	Cantidad	Mmol	Eq.
Amina 1	464,65	15 g	32,282	1
Val-NCA 2	142,13	6,9 g	48,547	1,5
Trietilamina	101,19 (d=0,726)	4,5 ml	32,283	1
Diclorometano		108 ml		Sol. 0,3 M

ES 2 278 631 T3

Se añadió compuesto Val-NCA 2 a una solución de amina 1 (nota 1, 2) en diclorometano (60 ml) a -15°C en nitrógeno seguido de una solución de trietilamina en diclorometano (48 ml) (nota 3). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación de -15° a -13°C durante dos horas (nota 4). Se usó directamente la solución para la siguiente fase sin más purificación.

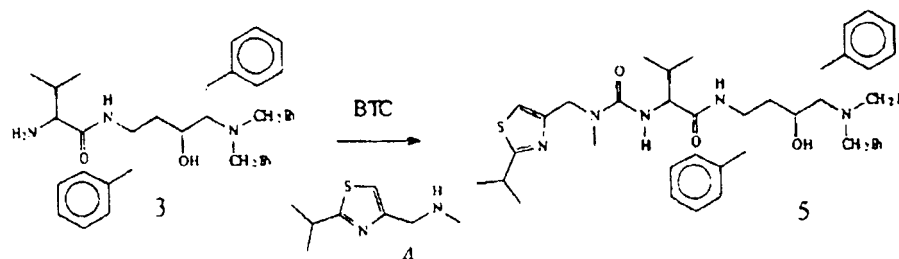
Nota 1. Se preparó la amina 1 usando el procedimiento descrito en A.R. Haight y col. Org. Proc. Res. Develop. (1999), 3, 94 a 100.

Nota 2. La amina 1 era una mezcla de estereoisómeros con una relación de 80:3,3:2,1:1,9.

Nota 3. Se añadió esta solución gota a gota durante un periodo de 25 minutos.

Nota 4. Análisis por HPLC después de 2 horas: 70,2% de amida 3-4,3% de material de partida.

Fase 2



Reactivo	Peso molecular	Cantidad	Mmol	Eq.
Solución de amina 3 de la fase 1	563,78		32,282	1
Trietilamina	101,19 (d=0,726)	2,6 ml	18,654	0,6
Carbonato de bis(triclorometil o) (BTC)	296,75	3,5 g	11,794	0,3 6
Diclorometano		65 ml		
N-metil-4-aminometil-2-isopropiltiazol 4	170,27	5,5 g	32,282	1
Trietilamina	101,19 (d=0,726)	6,9 ml	49,504	1,5
Diclorometano		52 ml		

Se añadió la trietilamina lentamente a la solución de amina 3 resultante desde la fase 1 y se añadió lentamente esta mezcla a una solución de BTC en diclorometano (65 ml) de -15°C a -13°C y se mantuvo la mezcla de reacción con agitación a esa temperatura durante 1,5 horas (nota 1). Se añadió luego una solución de amina 4 y trietilamina en diclorometano (52 ml) lentamente a la mezcla de reacción (nota 2) y se mantuvo con agitación a esa temperatura durante una hora (nota 3). Se detuvo la reacción con agua (97 ml) y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con una solución de ácido cítrico acuosa al 10%, se filtró sobre Celite y se evaporó con un rendimiento de 25 g de urea en bruto 5 que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: tolueno – acetato de etilo 6:4) dando 9,4 g del compuesto puro 5 (rendimiento total de las dos fases 38%) (nota 4).

Nota 1. Análisis por HPLC después de 1,5 horas de la reacción detenida en terc-butilamina: amida 3 = 0,41% - isocianato intermedio = 61,3%

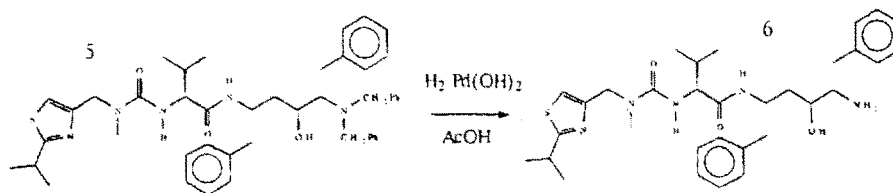
ES 2 278 631 T3

Nota 2. La solución de amina 4 se añadió durante un periodo de aproximadamente 20 minutos.

Nota 3. Análisis por HPLC después de 1 hora: amida 3 = 7% - urea 5 = 54%

Nota 4. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 7,31 (m, 4H), 7,28-7,24 (m, 4H), 7,21-7,14 (m, 8H), 7,11 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,75 (da, 1H), 5,96 (sa, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,93 (da, 2H), 3,56 (ta, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,74 (c, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,53 (ddd, 1H), 1,38 (d, 6H), 1,28 (dt, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,91 (d, 3H).

Fase 3



Reactivo	Peso molecular	Cantidad	Mmol	Eq.
Urea 5	760,05	3,5 g	4,605	1
Pd(OH) ₂ /C 20%		5,25 g		30% en p/p
Ácido acético		31 ml		Sol. 0,15 M

Se añadió el catalizador de Pearlman (nota 1) a una solución de urea 5 en ácido acético y se hidrogenó la mezcla durante 5 horas de 4 a 4,5 bar y de 78 a 82°C (nota 2). Se filtró el catalizador y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el producto en bruto en agua (35 ml), se ajustó el pH hasta un valor de 8 con NaOH, y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (10 ml) y se evaporó el disolvente a presión reducida con un rendimiento de 1,8 g de amina 6 como una base libre que se usó para la siguiente fase sin más purificación (nota 3, 4).

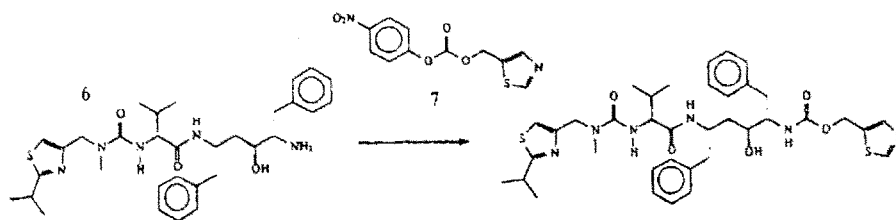
Nota 1. De las distintas condiciones de reacción ensayadas, tales como HCOONH₄/Pd-C en MeOH, H₂/Pd-C en metanol, H₂Pd-C/CH₃SO₃H en metanol, H₂/Pd(OH)₂/C en metanol etc., las mejores condiciones que se han encontrado para este fin son las descritas en este ejemplo.

Nota 2. Análisis por HPLC después de 5 horas: amina 6 = 52% - derivado de monobencilo = 9,3%.

Nota 3: Análisis por HPLC sobre la base libre: amina 6 = 54% - derivado de monobencilo = 6%

Nota 4. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 7,29 (m, 4H), 7,22-7,14 (m, 6H), 7,00 (s, 1H), 6,83 (da, 1H), 6,15 (sa, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,92 (dd, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,76 (dt, 1H), 1,61 (dt, 1H), 1,38 (d, 6H), 0,95 (d, 3H), 0,89 (d, 3H).

Fase 4



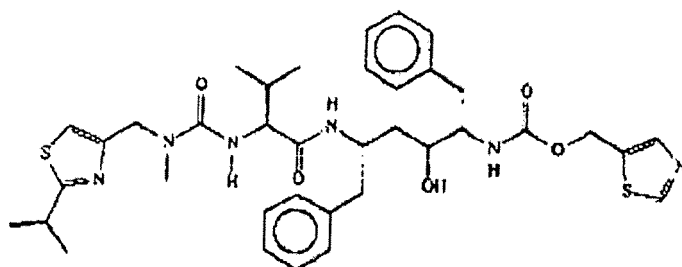
Reactivo	Peso molecular	Cantidad	Mmol	Eq.
Amina 6	579,80	1,8 g	3,10	1
Compuesto 7.HCl	316,70	1,28 g	4,03	1,3
NaHCO ₃	84,00	370 mg	4,40	1,4
Acetato de etilo		31 ml		Sol. 0,1 M

Se trató una solución del cloruro del compuesto 7 en acetato de etilo con una solución de bicarbonato de sodio acuosa. Se separaron las fases y se añadió la fase orgánica a una solución de amina 6 en acetato de etilo. Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 12 horas, luego se concentró; se añadió amoníaco y se mantuvo la solución con agitación durante 1 hora. Se lavó la fase orgánica con una solución de carbonato de potasio acuosa al 10% (3 x 5 ml) y con una solución de cloruro de sodio saturada (5 ml); se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de acetato de etilo) dando 900 mg de ritonavir puro (rendimiento total de las dos fases 27%) (nota 1).

Nota 1. RMN ¹H (DMSO, 600 MHz) δ 9,05 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,22-7,10 (m, 11H), 6,88 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,60 (sa, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,59 (ta, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,69-2,63 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,30 (d, 6H), 0,74 (d, 6H).

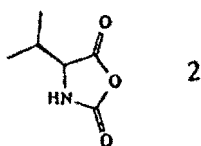
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la síntesis de ritonavir

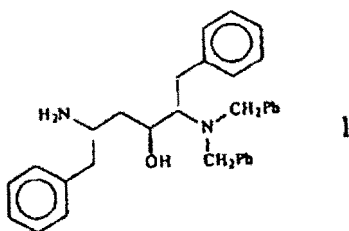


caracterizado porque comprende las siguientes fases:

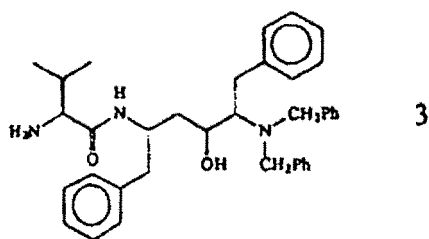
(a) se condensa valina con carbonato de bis-triclorometilo para dar el compuesto



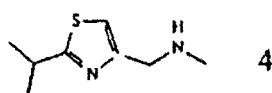
(b) ese compuesto se hace reaccionar con el compuesto



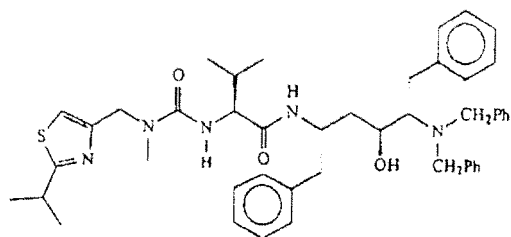
para dar el compuesto



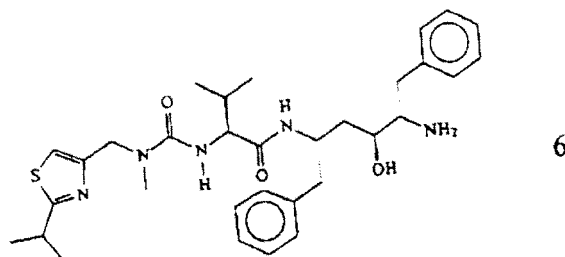
(c) ese compuesto se hace reaccionar con carbonato de bis-triclorometilo y con el compuesto



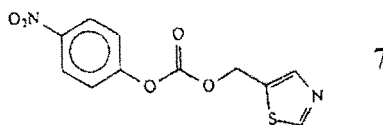
para dar el compuesto



(d) el grupo amina primaria del compuesto 5 se somete a desprotección para dar el compuesto

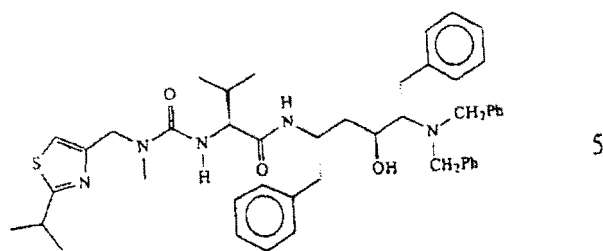


(e) ese compuesto se hace reaccionar con el compuesto



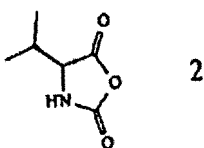
para dar ritonavir.

2. Un procedimiento para la síntesis del compuesto

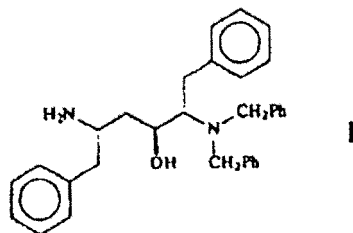


caracterizado porque comprende las siguientes fases:

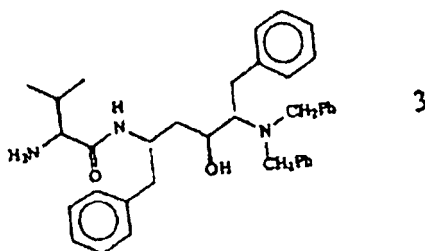
(a) se condensa valina con carbonato de bis-triclorometilo para dar el compuesto



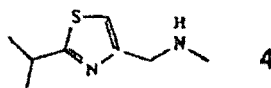
(b) ese compuesto se hace reaccionar con compuesto



para dar el compuesto



(c) ese compuesto se hace reaccionar con carbonato de bis-triclorometilo y con compuesto



para dar el compuesto 5.

3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque la fase (a) se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico, tal como, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, CH_2Cl_2 y CHCl_3 , a una temperatura de 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado** porque el disolvente orgánico es dioxano.

5. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque la fase (b) se lleva a cabo en un disolvente orgánico no polar a una temperatura de -30 a 0°C .

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado** porque el disolvente orgánico se selecciona de CH_2Cl_2 , CHCl_3 , $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$.

7. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque la fase (b) se lleva a cabo en presencia de una amina terciaria, preferiblemente trietilamina.

8. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque la fase (c) se lleva a cabo en un disolvente orgánico no polar a una temperatura de -20 a $+10^\circ\text{C}$.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado** porque el disolvente orgánico se selecciona de CH_2Cl_2 , CHCl_3 , $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$.

10. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque la fase (c) se lleva a cabo en presencia de una amina terciaria, preferiblemente trietilamina.

11. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque la fase (d) se lleva a cabo mediante hidrogenación catalítica.

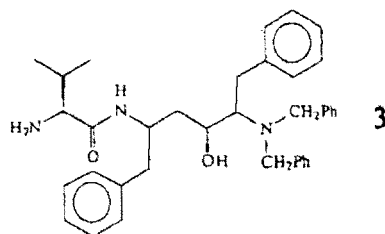
12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado** porque se usa paladio como catalizador.

13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado** porque se lleva a cabo la hidrogenación catalítica en ácido acético a una temperatura de $+70$ a $+90^\circ\text{C}$ y a una presión de 3,5 a 5 bar.

14. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque la fase (e) se lleva a cabo en un disolvente orgánico polar aprótico, a una temperatura de +40 a +80°C.

15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado** porque el disolvente orgánico polar aprótico es acetato de etilo.

16. Un compuesto de fórmula



17. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 como un intermedio en la síntesis de ritonavir.

Esquema 1

