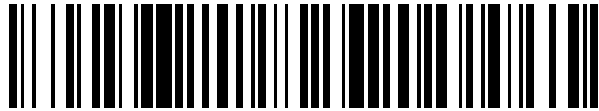


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 909 302**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2018 PCT/EP2018/081042**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2019 WO19096773**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2018 E 18807004 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2022 EP 3710445**

54 Título: **Proceso para la preparación de Raltegravir**

30 Prioridad:

**14.11.2017 IT 201700130030**

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

**06.05.2022**

73 Titular/es:

**CAMBREX PROFARMACO MILANO S.R.L.  
(100.0%)  
Via Curiel 34  
20067 Paullo (MI), IT**

72 Inventor/es:

**CAPUTO, FRANCESCO;  
VIGO, DANIELE y  
PICCOLO, ORESTE**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 909 302 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

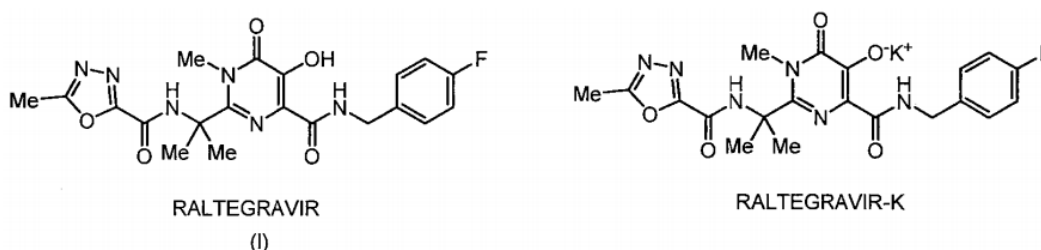
Proceso para la preparación de Raltegravir

5 Campo técnico de la invención

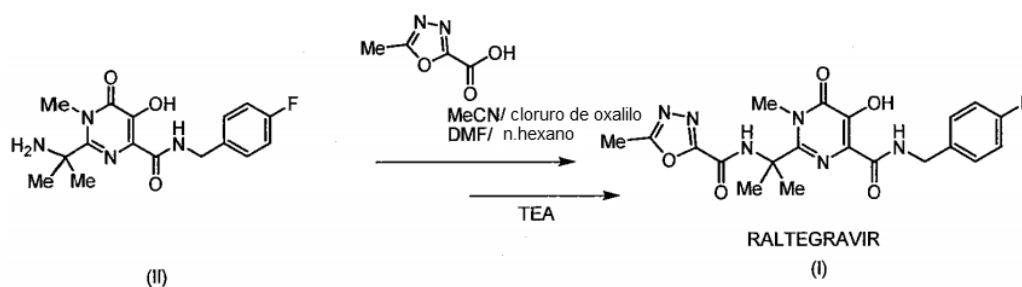
La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de Raltegravir altamente puro y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 Antecedentes de la invención

Raltegravir es un compuesto de fórmula (I), conocido químicamente como *N*-[2-[4-[(4-fluorofenil)metilcarbamoil]-5-hidroxi-1-metil-6-oxopirimidin-2-il]propan-2-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida, y es un fármaco antirretroviral usado para tratar infección por VIH. Raltegravir bloquea la integrasa, una enzima del VIH, que es responsable de la introducción del material genético del virus en los cromosomas humanos; esta es una etapa crítica en la patogénesis de la infección por VIH. Raltegravir se comercializa habitualmente en forma de una sal potásica con el nombre comercial Isentress™.

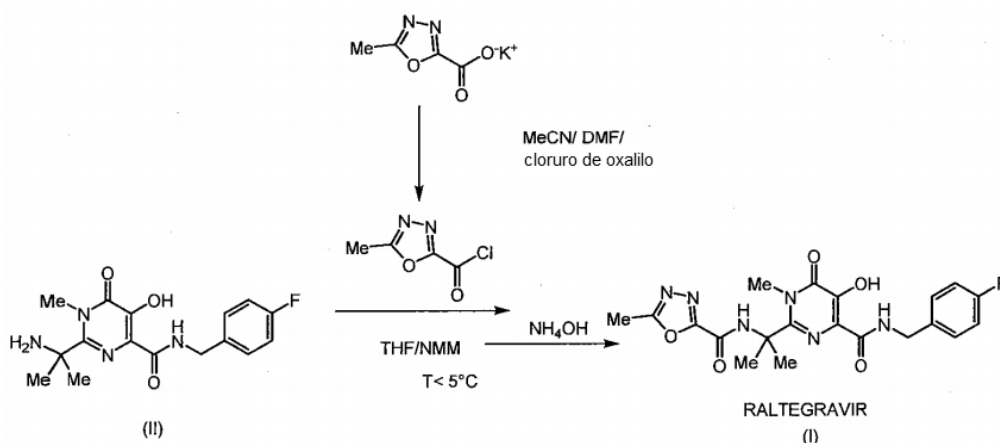


20 Raltegravir se describe en el documento de Patente US 7.169.780 que también desvela en términos generales un método para preparar Raltegravir que comprende la reacción de 2-(1-amino-1-metiletil)-*N*-(4-fluorobencil-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxamida (II) con ácido 2-[5-metil-1,3,4-oxadiazolil]carboxílico, en presencia de cloruro de oxalilo y trimetilamina en DMF anhidra (Esquema 1). En realidad, en el Ejemplo 19 de la patente mencionada anteriormente, una solución de ácido 2-[5-metil-1,3,4-oxadiazolil]carboxílico, que es un compuesto escasamente estable, se trata con 1,9 equivalentes de cloruro de oxalilo en presencia de unas gotas de DMF anhidra; después de reaccionar durante 1 h, la mezcla se concentra y el residuo se tritura con *n*-hexano, a continuación se añade a una solución equimolar del compuesto (II) en acetonitrilo, posteriormente se trata con 3 equivalentes de trietilamina y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El rendimiento y la pureza del producto no se indican, y el producto se aísla a continuación mediante RP HPLC preparativa. Claramente, este procedimiento no es adecuado para fines comerciales.



35 En el documento de Patente US 7.754.731, Ejemplo 1, parte B, se trata sal potásica de ácido 2-[5-metil-1,3,4-oxadiazolil]carboxílico en acetonitrilo en presencia de una cantidad catalítica de DMF a baja temperatura con cloruro de oxalilo y el producto resultante (III, X = Cl), en forma de suspensión, se añade lentamente a una mezcla del producto anhidro (II) en *N*-metilmorfolina (NMM) y THF, manteniendo la temperatura  $\leq +5$  °C (proporción molar III/II > 2) hasta que se observa la desaparición del producto (II) (Esquema 2).

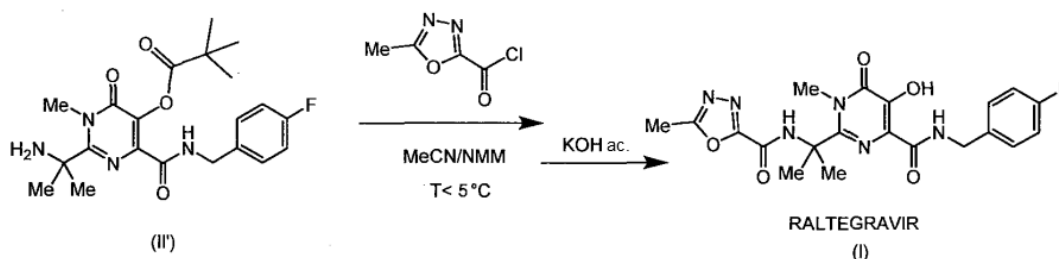
40



La mezcla de reacción se trata a continuación con una solución de hidrato de amonio a baja temperatura. La cristalización del producto (I) se produce después de acidificación de la mezcla a pH 2-3, tratamiento con alcohol isopropílico y concentración parcial a presión reducida. La precipitación se completa por adición de agua; finalmente, después de la maduración de la mezcla, el producto se filtra, se lava en secuencia con agua, con metanol y nuevamente con agua, y finalmente se seca al vacío en una corriente de nitrógeno para dar Raltegravir (91 % de rendimiento); sin embargo, la pureza química del producto no se indica.

La principal desventaja de este proceso es que requiere más de 2 equivalentes de agente de acilación, que es un reactivo caro, para la compleción de la etapa de acilación; a continuación se forma un producto bisacilado en la mezcla, en el grupo -NH<sub>2</sub> así como en el grupo -OH, que por tanto requiere una hidrólisis selectiva posterior a baja temperatura del grupo -acilo en medio básico para liberar el grupo OH después de tratamiento ácido. De ese modo, este proceso es caro y produce grandes cantidades de agua residual; por tanto, no es adecuado para una producción a gran escala.

Posteriormente, en el documento de Patente US 8.686.141 y en la publicación correspondiente [Organic Process Research & Development 2011, 15, 73-83], para superar el problema de la acilación no selectiva y reducir el uso de al menos 2,2 equivalentes del derivado de oxadiazol caro, después de estudios en profundidad, se propuso el uso de un derivado del compuesto de fórmula (II) que tiene el grupo -OH protegido en forma del correspondiente éster de pivaloilo con objeto de usar aproximadamente 1,1 equivalentes de (III) (donde X = Cl), como se informa en el Esquema 3, trabajando a baja temperatura tanto durante la reacción como en la fase posterior de retirada del grupo protector. Una ventaja adicional del uso de un derivado de pivaloilo del compuesto (II) es que este puede obtenerse fácilmente en forma anhidra, evitando de ese modo la necesidad de un proceso de anhidricación caro (II).



Aunque este nuevo proceso es más ventajoso que el anterior, aún produce una gran cantidad de agua residual y aún es necesaria la introducción de un grupo protector que se ha de retirar posteriormente, reduciendo de ese modo la sostenibilidad del proceso.

Lo mismo se aplica al documento de solicitud de Patente WO 2016/075605 más reciente donde se usa un proceso similar y donde el grupo protector de OH es un derivado de sililo.

Por tanto, sigue existiendo la necesidad de proporcionar un proceso incluso más sostenible adecuado para escala industrial, con menos agua residual, que evite la necesidad de usar grupos protectores y, al mismo tiempo, permita obtener el compuesto de fórmula (I) con un rendimiento y una pureza química elevados.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el espectro de XRPD de la sal de metanosulfonato del compuesto (II).

La Figura 2 muestra el espectro de IR de la sal de metanosulfonato del compuesto (II).

La Figura 3 muestra la curva de DSC de la sal de metanosulfonato del compuesto (II).

La Figura 4 muestra el espectro de XRPD de la sal de *p*-toluenosulfonato del compuesto (II).

La Figura 5 muestra el espectro de IR de la sal de *p*-toluenosulfonato del compuesto (II).

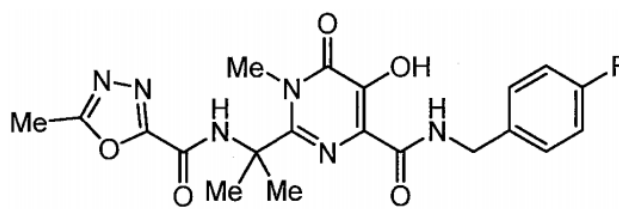
La Figura 6 muestra la curva de DSC de la sal de *p*-toluenosulfonato del compuesto (II).

La Figura 7 muestra el espectro de IR del compuesto (IIIb).

La Figura 8 muestra la curva de DSC del compuesto (IIIb).

Sumario de la invención

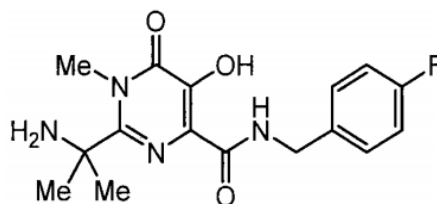
La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de Raltegravir de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



RALTEGRAVIR

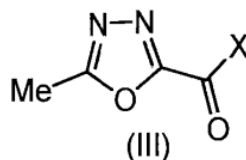
(I)

que comprende la reacción del compuesto (II), que no está protegido y está en forma anhidra, o de una sal anhidra del mismo,



(II)

con un compuesto de fórmula (III),

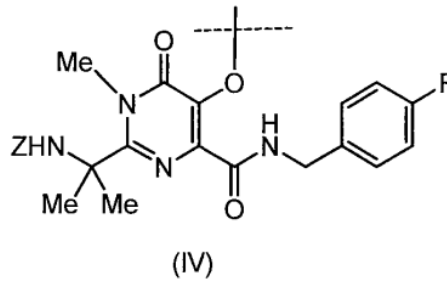


en donde

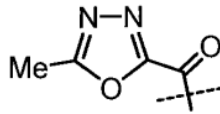
X = Cl; o

X = OAr en donde Ar es un grupo fenilo sustituido con uno o más grupos, que son iguales o diferentes entre sí, seleccionados entre grupo halógeno (F, Cl, Br o I), ciano o nitro; o

X es un sustituyente de fórmula (IV):



en donde Z = H (X = IVa) o Z =

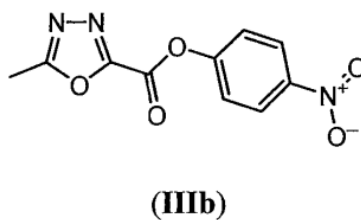
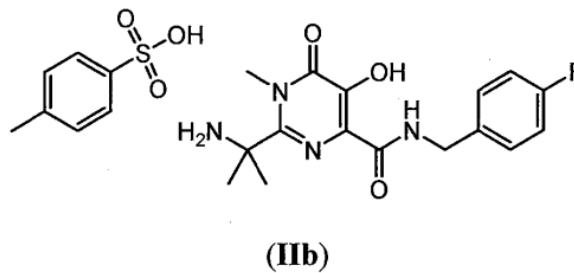
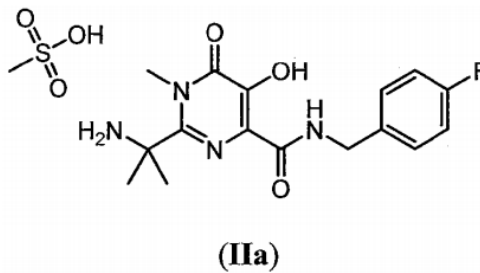


5

(X = IVb) en donde el compuesto (III) se usa en una cantidad de 1,1 a 1,3 equivalentes molares con respecto al compuesto (II);

10 en un disolvente de reacción y en presencia de una o más bases, en donde al menos una de dichas bases tiene un valor de  $pK_a \geq 7,4$ , en una cantidad total de 1,5 a 2,9 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (II) o en una cantidad total de 2,5 a 3,9 equivalentes molares con respecto a la sal anhidra del compuesto de fórmula (II) que se produce *in situ*; y  
 15 a una temperatura de reacción que varía de 45 a 75 °C.

La invención también se refiere a los compuestos de fórmula (IIa), (IIb) o (IIIb),



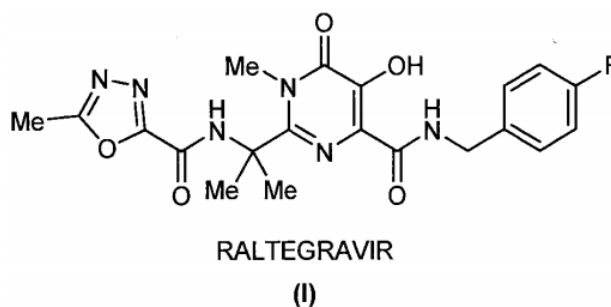
20 y a su uso en un proceso para la preparación de Raltegravir de fórmula (I), o sales del mismo.

Descripción detallada de la invención

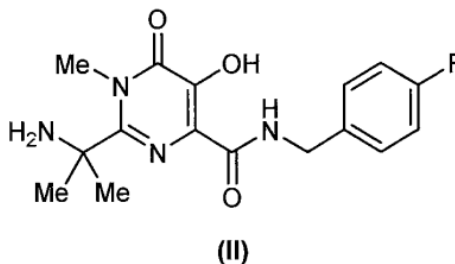
La presente invención proporciona un método alternativo, mejorado y sostenible para producir Raltegravir de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, y en particular su sal potásica, con alta pureza química y excelente rendimiento, sorprendentemente sin requerir el uso de grupos protectores o un exceso de reactivos como en los procesos descritos anteriormente en el estado de la técnica.

El proceso de la presente invención permite obtener menos cantidad de agua residual y controlar el contenido de productos secundarios no deseados operando en las condiciones adecuadas descubiertas por los inventores para la reacción del compuesto (II) con el compuesto (III).

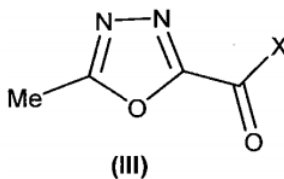
El objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de Raltegravir de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II), que no está protegido y está en forma anhídrica, o de una sal anhídrica no protegida del mismo,

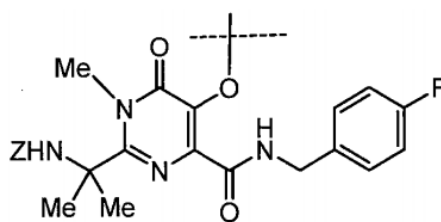


con un compuesto de fórmula (III),



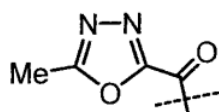
en donde X = Cl; o

X = OAr en donde Ar es un fenilo sustituido con uno o más grupos, que son iguales o diferentes entre sí, seleccionados entre grupo halógeno (F, Cl, Br o I), ciano o nitro, seleccionados preferentemente entre 2-cloro-4-nitrofenol, 2,3,4,5,6-pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 4-cianofenol, 3-nitrofenol, 3-clorofenol, 4-bromofenol; o X es un sustituyente de fórmula (IV):



(IV)

en donde Z = H (X = IVa) o Z =



5

(X = IVb) preferentemente X = Cl o 4-nitrofenol;

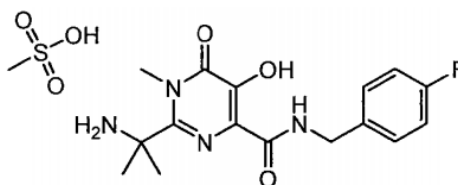
en donde el compuesto de fórmula (III) se usa en cantidades de 1,1 a 1,3 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (II);

10 en un disolvente de reacción y en presencia de una o más bases, en donde al menos una base tiene un valor de  $pK_a \geq 7,4$ , preferentemente entre 7,4 y 12, más preferentemente entre 8,5 y 11,5, en una cantidad total entre 1,5 y 2,9 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (II) o en una cantidad total entre 2,5 y 3,9 equivalentes molares con respecto a la sal anhidra del compuesto de fórmula (II) que se libera *in situ*; y

15 a una temperatura de reacción entre 45 °C y 75 °C, preferentemente entre 55 °C y 65 °C, o más preferentemente entre 50 °C y 60 °C.

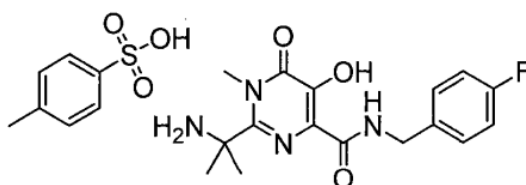
La sal de Raltegravir de fórmula (I) es preferentemente la sal potásica.

20 Preferentemente, la sal anhidra de un compuesto de fórmula (II) es la sal de metanosulfonato de fórmula (IIa)



(IIa),

o *p*-toluenosulfonato de fórmula (IIb)



(IIb).

25

En el compuesto del estado de la técnica (III), cuando X es el sustituyente de fórmula (IVb), se consideraba un producto secundario indeseable de la reacción y tenía que hidrolizarse adicionalmente para proporcionar el producto final deseado Raltegravir de fórmula (I).

30

Sorprendentemente, se ha descubierto que, en las condiciones particulares de la presente invención, dicho intermedio puede usarse directamente como agente de acilación para dar el producto deseado y permite reducir el exceso de agente de acilación de fórmula (III) donde X = Cl, necesario de otro modo en el estado de la técnica para obtener Raltegravir de fórmula (I).

De acuerdo con la presente invención, la expresión "base que tiene un valor de pKa  $\geq 7,4$ " significa una base que tiene al menos un valor de pKa  $\geq 7,4$ . El Solicitante se refiere a los valores de pKa informados en el texto: D.R. Lide, Handbook of Chemistry and Physics, 83ª ed. 2002-2003, sección 8-46/56; enlace de Internet: <https://labs.chem.ucsb.edu/zhang/liming/pdf/pKas of Organic Acids and Bases.pdf>.

La base que tiene un valor de pKa  $\geq 7,4$  puede tener la fórmula general

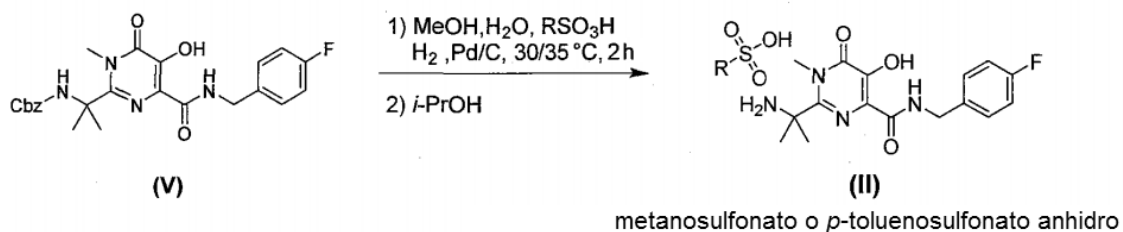


en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , que son iguales o diferentes entre sí, pueden ser un grupo alquilo  $C_1$ - $C_8$  lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con grupos alcoxi, dialquilamino o fenilo; o uno de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  puede ser un anillo heterocíclico aromático;  $R_1$  y  $R_2$  tomados conjuntamente pueden formar un anillo heterocíclico no aromático con el átomo de nitrógeno. La base se selecciona preferentemente, por ejemplo, entre tetrametilendiamina, trietilamina, diisopropilamina, 4-dimetilaminopiridina.

El disolvente de reacción se selecciona preferentemente entre acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos.

El compuesto no protegido de fórmula (II), en forma anhidra, puede obtenerse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica o, preferentemente, puede generarse *in situ* mediante un tratamiento básico de una sal anhidra apropiada del mismo.

Puede obtenerse una sal anhidra del compuesto (II), que es preferentemente metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 4, partiendo de un compuesto de fórmula (V), en el que Cbz es un grupo carbobenciloxi, obtenido mediante técnicas conocidas, por hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio heterogéneo y un equivalente de ácido  $RSO_3H$  en metanol acuoso; y la precipitación posterior, después de la retirada del catalizador de la mezcla de reacción, por tratamiento con *i*-PrOH:

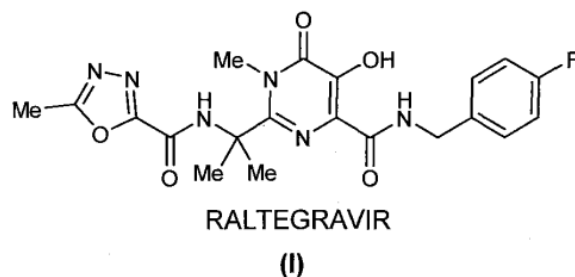


Esquema 4

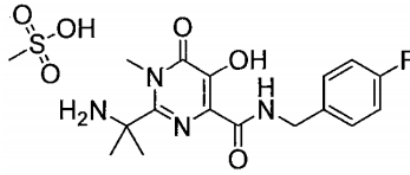
en donde R es preferentemente metilo o *p*-tolilo.

La sal anhidra del compuesto (II), después de secado, puede usarse como tal en el proceso para la preparación de Raltegravir de fórmula (I), proporcionando *in situ* el compuesto de fórmula (II) por tratamiento con una base en la reacción posterior.

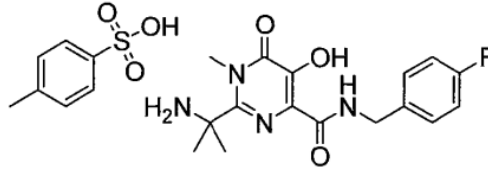
En una realización preferente de la presente invención, el proceso para la preparación de Raltegravir de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)

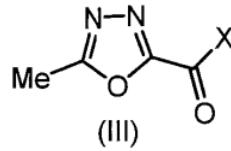


(IIa),



(IIb),

con un compuesto de fórmula (III),



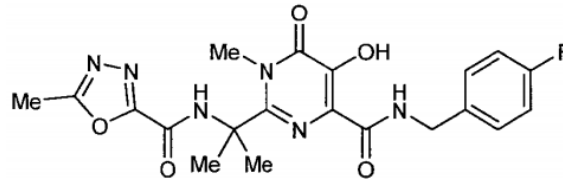
(III)

5

donde X es como se ha definido anteriormente.

De acuerdo con una realización preferente adicional de la presente invención, el proceso para la preparación de Raltegravir de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

10

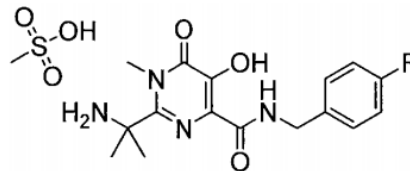


RALTEGRAVIR

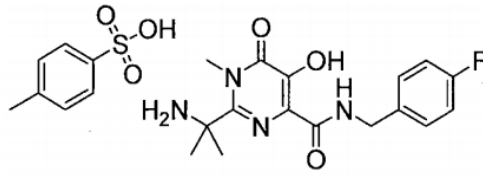
(I)

comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)

15

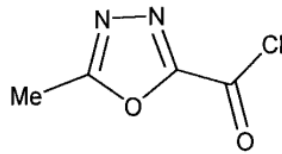


(IIa),



(IIb),

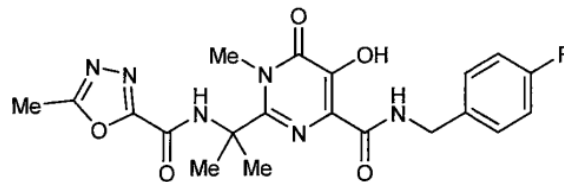
con un compuesto de fórmula (IIIa),



(IIIa)

5

De acuerdo con una realización preferente adicional de la invención, el proceso para la preparación de Raltegravir que tiene la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

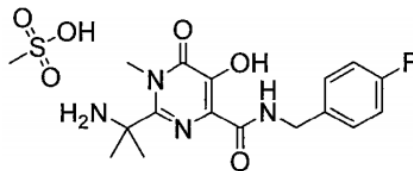


RALTEGRAVIR

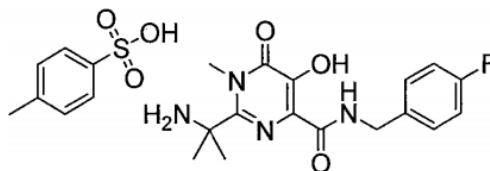
(I)

10

comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)



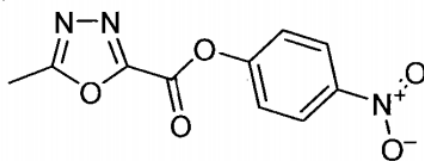
(IIa),



(IIb),

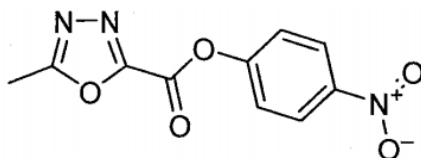
15

con un compuesto de fórmula (IIIb),



(IIIb).

5 Son objetos adicionales de la presente invención la sal anhidra de metanosulfonato del compuesto de fórmula (IIa) y la sal anhidra de *p*-toluenosulfonato del compuesto de fórmula (IIb), así como el éster de 4-nitrofenoxi del ácido 2-[5-metil-1,3,4-oxadiazolil]carboxílico de fórmula (IIIb)



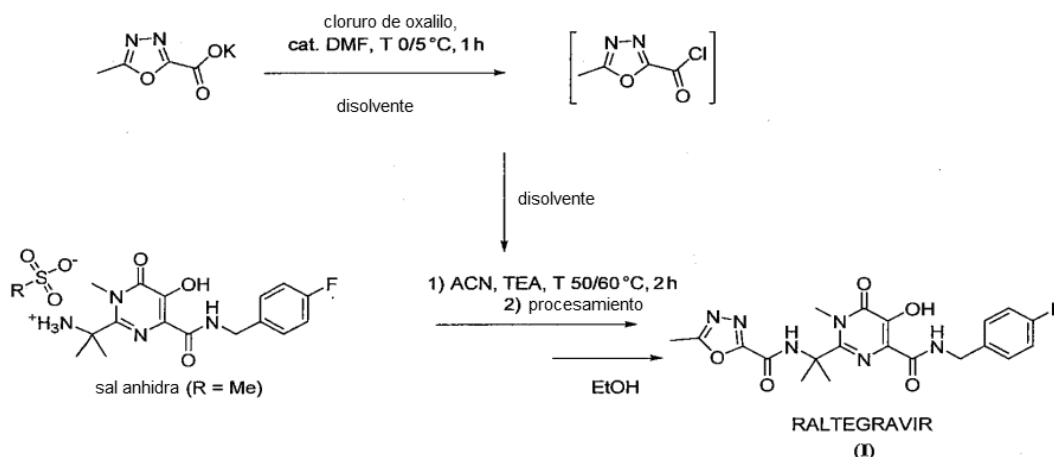
10 que pueden usarse como intermedios en la preparación de Raltegravir de fórmula (I).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, el compuesto (III, X = Cl) puede prepararse por tratamiento de la sal potásica de ácido 2-[5-metil-1,3,4-oxadiazolil]carboxílico en un disolvente o mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, acetonitrilo o tolueno, a baja temperatura con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de DMF y posteriormente concentración parcial de la mezcla a presión reducida. Por tanto, la mezcla obtenida de ese modo puede usarse como tal en el proceso para la preparación de Raltegravir de fórmula (I).

20 Alternativamente, el compuesto (III, X = Cl) se transforma en el nuevo derivado correspondiente (III, X = OAr), de acuerdo con la presente invención como se describe posteriormente en el presente documento en los Ejemplos, antes de usarse en el proceso para la preparación de Raltegravir de fórmula (I).

De acuerdo con una realización preferente, el compuesto de fórmula (II) en forma no protegida, anhidra o, preferentemente, en forma de una sal anhidra del mismo, más preferentemente en forma de la correspondiente sal anhidra de metanosulfonato, se suspende en un disolvente, preferentemente acetonitrilo, y se trata con una o más bases, en donde al menos una de las cuales tiene un valor de pKa  $\geq 7,4$ , preferentemente un valor de pKa entre 7,4 y 12, más preferentemente entre 8,5 y 11,5, en una cantidad total entre 1,5 y 2,9 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (II) o en una cantidad total entre 2,5 y 3,9 equivalentes molares con respecto a la sal anhidra del compuesto de fórmula (II) que se forma *in situ*. A esta mezcla, se añade lentamente el compuesto de fórmula (III), como se ha definido anteriormente, diluido en un disolvente de reacción tal como, por ejemplo, acetonitrilo o tolueno, a una temperatura entre 45 °C y 75 °C, preferentemente entre 55 °C y 65 °C o, más preferentemente, a una temperatura entre 50 °C y 60 °C; finalmente, la mezcla de reacción se mantiene en agitación a una temperatura entre 45 °C y 75 °C, preferentemente entre 55 °C y 65 °C, más preferentemente a una temperatura entre 50 °C y 60 °C, hasta el consumo completo del compuesto de fórmula (II). A continuación, la mezcla se trata con agua y ácido acético hasta un pH de 4,0-4,5 a temperatura ambiente y posteriormente con acetato de etilo; la fase orgánica separada se concentra y el residuo se cristaliza en etanol o en una mezcla de etanol/acetonitrilo 98/2 para proporcionar Raltegravir de fórmula (I) con una pureza por HPLC mayor de un 99,5 %, preferentemente  $\geq 99,8$  % y con un contenido de cada impureza individual  $\leq 0,06$  %.

40 De acuerdo con un aspecto particularmente preferente de la invención, el proceso para la preparación de Raltegravir de fórmula (I) se realiza como se muestra en el Esquema 5, en donde la sal anhidra del compuesto de fórmula (II) es el correspondiente metanosulfonato, que se hace reaccionar con 1,1-1,3 equivalentes del compuesto (III, X = Cl), en presencia de 2,5-3,9 equivalentes de trietilamina en un disolvente de reacción (que es acetonitrilo o tolueno o una mezcla de los mismos) a una temperatura entre 50 °C y 60 °C. Cuando se completa la reacción, y después del procesamiento posterior de acuerdo con métodos conocidos, el producto se aísla en etanol.



5 El Raltegravir de fórmula (I), obtenido con el proceso de la presente invención, puede convertirse a continuación en sus sales farmacológicamente aceptables y, en particular, en su sal potásica, mediante métodos conocidos en la técnica.

10 El Raltegravir de fórmula (I) puede obtenerse de ese modo con alto rendimiento (88-95 %) y alta pureza química (> 99,5 %), como se demuestra mediante análisis por HPLC.

15 Un aspecto final de la presente invención es el uso de nuevas sales anhidras del compuesto de fórmula (II) y de los compuestos de fórmula (III).

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Métodos analíticos

Análisis difractométrico de rayos X - método de polvo (XRPD)

20 Las muestras, antes de analizarse, se sometieron a molienda ligera en un mortero de ágata y a continuación se analizaron mediante difracción de rayos X (método de polvo - XRPD), teniendo las siguientes características instrumentales:

- difractor Philips PW1800/10
- 25 - *software* de procesamiento de datos X'Pert High Score - v. 2.0a (PANalytical)
- radiación Cu K $\alpha$  (K $\alpha_1$  = 1,54060 Å K $\alpha_2$  = 1,54439 Å)
- monocromador de grafito
- portamuestras automático divergente
- potencia del generador: 45 Kv, 35 mA
- 30 - intervalo de barrido: 2° - 65° 2 $\theta$
- velocidad de barrido (etapa): 0,02° 2 $\theta$ /s
- tiempo de recuento por etapa: 1,0 s

35 Las muestras se analizaron en el intervalo de barrido: 2° - 65° 2 $\theta$ .

Análisis por DSC (calorimetría diferencial de barrido)

40 Los análisis por DSC se realizaron usando un instrumento METTLER TOLEDO DSC 822e. Los experimentos se realizaron con una rampa de calentamiento de 10,0 °C/min en el intervalo de 30-350 °C y con un flujo de nitrógeno de 40 ml/min. Se usaron crisoles de aluminio de 40  $\mu$ l con tapa perforada.

Análisis por IR (espectroscopía infrarroja)

45 Los espectros IR se registraron usando un espectrofotómetro JASCO FT-IR 460 Plus. Las muestras se prepararon moliendo aproximadamente 5 mg de muestra con aproximadamente 500 mg de KBr y se analizaron en el intervalo de 4.000-400  $\text{cm}^{-1}$  con una resolución de 4  $\text{cm}^{-1}$ .

Análisis por RMN (resonancia magnética nuclear)

50 Los análisis por RMN se realizaron usando un instrumento Bruker Avance 300 MHz.

**Ejemplo 1 - Preparación de sal de metanosulfonato del compuesto de fórmula (II)**

5 Se cargaron 40 g (85,4 mmol) de (2-(4-((4-fluorobencil)carbamoil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)propan-2-il)-carbamato de bencilo, 83,7 g (87,1 mmol) de ácido metanosulfónico, 0,8 g de Pd al 5 %/C (50 % de humedad) en una autoclave de 1 l con 180 ml de metanol acuoso (8:1). Después de 3 ciclos de vacío-hidrógeno, la autoclave se presurizó con 1 bar de hidrógeno y la mezcla se calentó a 40 °C hasta que se retiró completamente el grupo carbobenciloxi. Después de la filtración del catalizador, la mezcla se redujo a un volumen bajo y se recuperó con 120 ml de isopropanol y se concentró nuevamente. La operación se repitió hasta que KF < 1. Finalmente, la mezcla de isopropanol se enfrió y se mantuvo en agitación a 0-5 °C durante 1 h. El sólido se filtró, y se secó al vacío a 60 °C para dar 34,9 g del compuesto de fórmula (II) en forma de metanosulfonato con un 94,9 % de rendimiento. El producto se caracterizó por rayos X (Figura 1).

15 IR (Figura 2), DSC (Figura 3) y RMN como se informa a continuación.

*RMN <sup>1</sup>H* (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz) (δ en ppm con respecto a TMS): 1,74 (6H, s, -CH<sub>3</sub>-E); 2,41 (3H, s, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H); 3,55 (3H, s, -NCH<sub>3</sub>); 4,55 (2H, d, J = 5,5 Hz, H-C); 7,18 (2H, t, J = 9 Hz, H-A); 7,43 (2H, dd, J = 9,6 Hz, H-B); 8,54 (3H, ancho, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 9,64 (1H, t, J = 5,5 Hz, NH-D); 12,25 (1H, ancho, OH).

20 *RMN <sup>13</sup>C* (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz) (δ en ppm con respecto a TMS, la multiplicidad se obtuvo del espectro DEPT-135): 23,9 (CH<sub>3</sub>-E); 33,3 (-NCH<sub>3</sub>); 39,7 (CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H); 41,3 (CH<sub>2</sub>-C); 57,3; 115,1 (d, J<sub>C-F</sub> = 22 Hz, CH-A); 123,7; 129,6 (d, J<sub>C-F</sub> = 8 Hz, CH-B); 134,5 (d, J<sub>C-F</sub> = 3 Hz); 146,6; 149,4; 158,4; 159,7 e 162,9 (d, J<sub>C-F</sub> = 240 Hz); 168,0.

Lista de picos de XPRD:

Pos. [°2θ]	Espaciado d [Å]
6,6193	13,35360
8,3487	10,59105
8,6639	10,20643
10,4091	8,49880
11,5387	7,66918
12,8626	6,88266
13,1079	6,75441
13,6368	6,49358
15,4072	5,75120
15,6252	5,67142
15,7929	5,61159
15,9938	5,54156
16,3400	5,42491
16,6467	5,32565
17,2937	5,12784
17,9142	4,95158
18,4556	4,80753
18,9134	4,69220
19,4603	4,56155
19,8168	4,48027
20,7460	4,28165
21,0420	4,22209
21,3439	4,16305
21,7021	4,09515

(continuación)

Pos. [ $^{\circ}2\theta$ ]	Espaciado d [Å]
22,2674	3,99245
22,6912	3,91882
23,0435	3,85971
24,4112	3,64647
24,9157	3,57376
25,4834	3,49543
25,8025	3,45291
26,2566	3,39422
26,7516	3,33253
27,1301	3,28689
27,6477	3,22652
28,1348	3,17175
28,5289	3,12883
29,0269	3,07627
29,2816	3,05009
29,8239	2,99586
30,2673	2,95297
30,7530	2,90743
31,4546	2,84417
32,5117	2,75407
33,0130	2,71338
33,5874	2,66828
34,5395	2,59688
34,8425	2,57499
35,4381	2,53306
35,9699	2,49682
36,8181	2,44123
37,6031	2,39205
38,6259	2,33103
39,1166	2,30291
39,9613	2,25617

**Ejemplo 2 - Preparación de *p*-toluenosulfonato de 2-(2-aminoprop-2-il)-*N*-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxamida (II)**

- 5 Operando como se ha descrito en el Ejemplo 1, pero usando 16,5 g (87,1 mmol) de monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico, se obtuvo el compuesto de fórmula (II) en forma de *para*-toluenosulfonato (95,1 % de rendimiento). El producto se caracterizó por rayos X (Figura 4), IR (Figura 5), DSC (Figura 6) y RMN como se informa a continuación.

10 *RMN*  $^1H$  (DMSO  $d_6$ , 300 MHz) ( $\delta$  en ppm con respecto a TMS): 1,73 (6H, s, -CH<sub>3</sub>-E); 2,30 (3H, s, CH<sub>3</sub> TsOH); 3,55 (3H, s, -NCH<sub>3</sub>); 4,52 (2H, *d*, J = 5,5 Hz, H-C); 7,14 e 7,51 (4H, *sistema AA'XX'*, J = 8 Hz, TsOH); 7,18 (2H, *t*, J = 9 Hz, H-A); 7,40 (2H, *dd*, J = 9, 6 Hz, H-B); 8,50 (3H, *ancho*, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 9,53 (1H, *t*, J = 5,5 Hz, NH-D); 12,25 (1H, *ancho*, OH).

## ES 2 909 302 T3

*RMN <sup>13</sup>C* (DMSO *d*<sub>6</sub>, 300 MHz) (δ en ppm con respecto a TMS, la multiplicidad se obtuvo del espectro DEPT-135): 20,8 (CH<sub>3</sub> TsOH); 23,9 (CH<sub>3</sub> -E); 33,3 (-NCH<sub>3</sub>); 41,3 (CH<sub>2</sub>-C); 57,3; 115,1 (*d*, J<sub>C-F</sub> = 22 Hz, CH-A); 123,6; 125,4 (CH TsOH); 128,2 (CH TsOH); 129,5 (*d*, J<sub>C-F</sub> = 8 Hz, CH-B); 134,4 (*d*, J<sub>C-F</sub> = 3 Hz); 138,1; 145,0; 146,6; 149,4; 158,4; 159,7 e 162,9 (*d*, J<sub>C-F</sub> = 240 Hz); 168,0.

5

Lista de picos de XPRD:

Pos. [°2θ]	Espaciado d [Å]
6,5183	13,56046
6,7801	13,03735
7,3380	12,04737
9,3442	9,46478
11,9741	7,39130
12,9274	6,84830
13,3678	6,62365
14,5571	6,08506
16,3986	5,40565
16,6986	5,30919
17,3312	5,11683
18,0239	4,92170
18,6602	4,75528
19,4030	4,57488
19,7637	4,49220
20,5096	4,33048
21,2223	4,18663
21,7625	4,08391
22,5897	3,93620
23,5908	3,77138
24,6890	3,60607
25,8947	3,44083
26,1153	3,41226
26,7678	3,33055
28,0824	3,17756
29,1735	3,06115
29,9928	2,97937
33,0190	2,71290
33,9051	2,64400
34,5904	2,59317
35,5344	2,52642
36,2292	2,47955
36,7560	2,44521
37,6334	2,39019
38,4779	2,33965
39,2416	2,29587

(continuación)

Pos. [ $^{\circ}2\theta$ ]	Espaciado d [Å]
39,8211	2,26378

**Ejemplo 3 - Preparación de Raltegravir**

5 En atmósfera inerte, se cargaron 31 g (187 mmol) de sal potásica de ácido 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico, 248 ml de tolueno y 0,46 ml de DMF en un matraz de 1 l. A dicha mezcla, a una temperatura de 0-5 °C, se añadieron lentamente 16,1 ml (190 mmol) de cloruro de oxalilo y, después de 1,5 h, al vacío, el tolueno se concentró parcialmente hasta aproximadamente la mitad del volumen inicial, sin exceder la temperatura de 60 °C. Se añadió tolueno reciente y la operación se repitió. La suspensión que contenía sal de cloruro de ácido 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (aproximadamente 185 mmol) se enfrió a 20 °C, y se añadió lentamente por goteo a una mezcla de 69 ml (497 mmol) de trimetilamina, 401 ml de acetonitrilo y 67 g (155 moles) de metanosulfonato del compuesto (II), obtenido como se informa en el Ejemplo 1. La mezcla se mantuvo en agitación en un matraz de 2 l a una temperatura de 50-55 °C hasta la compleción de la reacción y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. El proceso se realizó añadiendo 120 ml de agua, 40 ml de ácido acético y 400 ml de acetato de etilo a la mezcla obtenida; después de la separación de la fase inferior, la fase orgánica se lavó con agua, que se desechó, y a continuación se concentró a un volumen bajo. El residuo se diluyó con 480 ml de etanol y se concentró al vacío y se cristalizó en etanol. Se recuperaron 60 g (87 % de rendimiento) de Raltegravir, que tenía una pureza química > 99,5 % por HPLC, después de filtración a 5-10 °C y secado.

**Ejemplo 4 - Preparación de Raltegravir**

Operando como se ha descrito en el Ejemplo 3, pero usando 2,6 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (II) de diferentes bases y 1,15 equivalentes molares de cloruro de acilo, se obtuvieron los resultados informados en la Tabla 1 después de llevar a cabo la reacción durante 3 horas.

Tabla 1

Amina	pKa	% área (II)	% área (V; bis-acilado)
Piridina	5,2	45,8	4,9
N-metilmorfolina	7,5	2,6	0,13
N-metilmorfolina *	7,5	3,3	0,06
Tetrametiletildiamina	5,85/8,97	3	0,6
Trietilamina	10,7	0,5	0,02
Trietilamina *	10,7	0,3	0,02
Diisopropiletildiamina	11,4	0,9	0,05

\* se añadió un 1,5 % en moles de 4-dimetilaminopiridina (pKa 9,7)

**Ejemplo 5 - Preparación de Raltegravir partiendo de la base libre del compuesto de fórmula (II) en forma hidratada**

30 Operando como se ha descrito en el Ejemplo 1, pero después de filtrar el catalizador, se hizo gotear lentamente NaOH 2 M hasta alcanzar pH ~ 8 manteniendo una temperatura inferior a 20 °C, en la solución enfriada a aproximadamente 20 °C. Tras completar la adición, el producto de fórmula (II) precipitó en forma de la base libre, la suspensión se mantuvo a 0-5 °C durante 1 hora, se filtró y el sólido se lavó con agua fría (2 x 45 ml), se secó al vacío a 60 °C durante al menos 6 horas para dar la base libre del compuesto de fórmula (II) en forma hidratada (26,6 g, KF 4,74 %) con un 93,4 % de rendimiento respecto a la base anhidra.

Una forma hidratada en suspensión de la base libre del compuesto de fórmula (II) (21,3 g, 60,7 mmol) en tolueno (100 ml) se secó por destilación completa hasta que KF  $\leq$  0,1 %. A continuación, la suspensión se destiló hasta un residuo al vacío y se suspendió nuevamente en acetonitrilo (100 ml). Se añadió trietilamina (15,4 g, 152 mmol) a la suspensión, la mezcla se calentó a 50-60 °C y se hizo gotear una suspensión del compuesto (III, X = Cl) (50 ml, 72,7 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se mantuvo a 50-60 °C hasta la compleción de la reacción y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron a la suspensión agua (45 ml), acetato de etilo (150 ml) y ácido acético glacial hasta pH 4-4,5. La fase orgánica se recuperó por decantación, se lavó nuevamente con agua (45 ml) y posteriormente se concentró. La suspensión se diluyó a continuación con EtOH (130 ml), se calentó a 60-70 °C durante 1 h, se enfrió a 0-5 °C y, después de 1 h, se filtró y se lavó con EtOH frío. El sólido se secó al vacío a

60 °C durante al menos 6 h para dar Raltegravir (24,3 g, 54,6 mmol) con un 90 % de rendimiento y un 99,8 % de pureza por HPLC.

#### Ejemplo 6 - Preparación de Raltegravir partiendo del compuesto de fórmula (IVb)

En atmósfera de nitrógeno, una solución del compuesto (III, X = Cl) (60 g, 48 mmol) en tolueno, preparada previamente de acuerdo con los Ejemplos informados anteriormente, se hizo gotear lentamente (en aproximadamente 15 min) manteniendo una temperatura de 0-5 °C en una solución de metanosulfonato del compuesto de fórmula (II) (8,6 g, 20 mmol) en acetonitrilo (45 ml) y trietilamina (4,05 g, 40 mmol) enfriada a 0-5 °C. Después de 1 h, la suspensión que contenía el producto de bis-acilato de Raltegravir (IVb) se hizo gotear lentamente en una solución de metanosulfonato del compuesto de fórmula (II) (8,6 g, 20 mmol) en acetonitrilo (45 ml) y trietilamina (4,05 g, 40 mmol) calentada previamente a 50-60 °C. Tras completar la adición, la suspensión se mantuvo en agitación a 50-60 °C hasta que se completa la reacción. Se añadieron agua (25 ml) seguida de ácido acético glacial hasta pH 4-4,5 a la suspensión enfriada a 20-25 °C. Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la solución obtenida y la mezcla se mantuvo en agitación durante 15 min a 20-25 °C. La fase orgánica se decantó y se lavó nuevamente con agua (20 ml). Después de la decantación posterior, la fase orgánica se destiló completamente al vacío. El residuo sólido se suspendió en etanol (120 ml) y la suspensión se calentó a 60-70 °C durante al menos 1 h, y a continuación se enfrió a 0-5 °C. Después de 1 h, el sólido se filtró y se lavó con etanol frío (2 x 20 ml), y se secó al vacío a 60 °C durante al menos 6 h para dar Raltegravir (16 g, 36 mmol) con un 90 % de rendimiento y una pureza por HPLC de un 99,7 %.

#### Ejemplo 7 - Preparación de Raltegravir partiendo del compuesto de fórmula (III) (donde X = 4-nitrofenoxi) (IIIb)

En atmósfera de nitrógeno, manteniendo una temperatura de 0-5 °C, una solución de la mezcla (III, X = Cl) en tolueno (160 ml, 240,7 mmol), preparada previamente de acuerdo con el Ejemplo 3, se añadió a una solución de 4-nitrofenol (36,8 g, 264,8 mmol) en acetonitrilo (180 ml) y trietilamina (53,6 g, 529,5 mmol) y se enfrió a 0-5 °C. Tras completar la adición, la suspensión amarilla se mantuvo en agitación durante al menos 1 h a 5-10 °C. Una muestra del compuesto (IIIb) se aisló después de filtración salina, concentración a bajo volumen y trituración en acetato de isopropilo. El producto se caracterizó mediante IR (Figura 7), DSC (Figura 8) y RMN como se informa a continuación.

*RMN <sup>1</sup>H* (DMSO *d*<sub>6</sub>, 300 MHz) (δ en ppm con respecto a TMS): 2,69 (3H, s, -CH<sub>3</sub>); 7,50 (H-A) e 8,36 (H-B) (4H, sistema AA'XX', J = 9 Hz).

*RMN <sup>13</sup>C* (DMSO *d*<sub>6</sub>, 300 MHz) (δ en ppm con respecto a TMS): 11,2 (CH<sub>3</sub>); 122,1 (CH-A); 125,4 (CH-B); 146,0; 151,6; 153,8; 156,0; 167,0.

Mientras tanto, se hizo gotear la suspensión del éster del compuesto (IIIb) obtenida anteriormente en metanosulfonato del compuesto de fórmula (II) (87 g, 202,9 mmol) previamente suspendido en una mezcla de acetonitrilo (435 ml) y trietilamina (22,6 g, 223 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 65 °C. Durante la adición (aproximadamente 30 min) y durante toda la reacción, la temperatura se mantuvo a una temperatura de 60-70 °C. Tras la compleción de la reacción, la suspensión se destiló hasta 600 ml. Se añadieron en secuencia acetato de etilo (500 ml), agua (200 ml) y HCl al 32 % (14 g) a la suspensión densa, para alcanzar un pH de aproximadamente 4-4,5. La fase orgánica superior obtenida por decantación se lavó dos veces con agua (2 x 110 ml). La fase orgánica resultante se sometió a continuación a destilación al vacío hasta 200 ml. Se añadió etanol (250 ml) a la suspensión y se destiló nuevamente hasta un volumen de 200 ml. El tratamiento informado anteriormente se repitió, a continuación se añadió etanol (250 ml) y se destiló hasta 200 ml. La suspensión se diluyó con etanol (500 ml), la temperatura se elevó a 60-70 °C durante al menos 1 h, se enfrió a 0-5 °C y se mantuvo a esta temperatura durante al menos 1 h. El sólido se aisló por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío a 60 °C para obtener 75,4 g de Raltegravir (169,6 mmol, 83,6 % de rendimiento) y una pureza por HPLC de un 99,6 %.

#### - Ejemplo 8 - Preparación de Raltegravir a partir del compuesto de fórmula (III) (en donde X = OAr)

Operando como en el Ejemplo 7, pero usando una cantidad molar equivalente de fenoles sustituidos con uno o más grupos, iguales o diferentes entre sí y seleccionados entre halógeno, ciano o nitro, en lugar de 4-nitrofenol, se prepararon los correspondientes ésteres del compuesto (III, X = OAr) por reacción con metanosulfonato de fórmula (II), de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 7.

Después de reaccionar durante 4 horas, se obtuvieron los productos informados en la Tabla 2.

Tabla 2

X = O-Ar	pKa	(III, X =)	(II) % conversión
2-cloro-4-nitrofenol	5,43	2-cloro-4-nitrofenoxi	80-85
2,3,4,5,6-pentafluorofenol	5,50	2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi	85-90
4-nitrofenol	7,14	4-nitrofenoxi	≥95

(continuación)

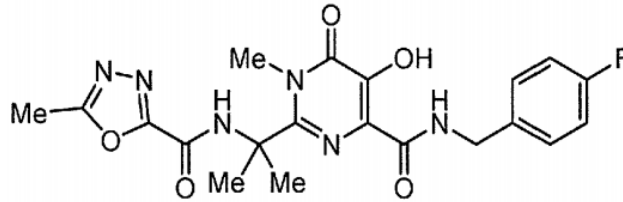
X = O-Ar	pKa	(III, X =)	(II) % conversión
4-cianofenol	7,79	4-cianofenoxi	≥95
3-nitrofenol	8,34	3 -nitrofenoxi	≥95
3-clorofenol	9,00	3-clorofenoxi	80-85
4-bromofenol	9,34	4-bromofenoxi	80-85

**Ejemplo 9 - Preparación de sal potásica de Raltegravir**

- 5 Una solución al 48 % de KOH (1,76 ml, 22,05 mmol) se hizo gotear en aproximadamente 10 min, en una suspensión de Raltegravir (10 g, 22,5 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol/agua (30 ml), enfriada a 15-20 °C. La solución se filtró y se añadió etanol (160 ml) en aproximadamente 60 min al filtrado transparente a una temperatura de 15-20 °C. La suspensión se mantuvo en agitación durante 1 h enfriada a 5 °C. Después de 1 h, el producto obtenido se filtró, se lavó con etanol frío y se secó al vacío a 60 °C, para obtener 9,9 g de sal potásica de Raltegravir (20,5 mmol, 91,1 % de rendimiento).
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de Raltegravir de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

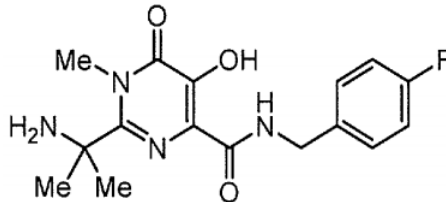


RALTEGRAVIR

(I)

5

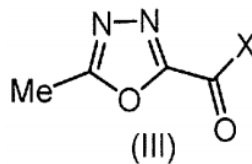
que comprende la reacción de un compuesto no protegido de fórmula (II) en forma anhidra, o una sal anhidra del mismo,



(II)

10

con un compuesto de fórmula (III),



(III)

15

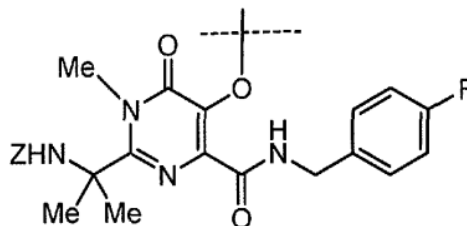
en donde

X = Cl; o

X = OAr en donde Ar es un grupo fenilo sustituido con uno o más grupos, iguales o diferentes entre sí, seleccionados entre halógeno (F, Cl, Br o I), un grupo ciano o un grupo nitro; o

20

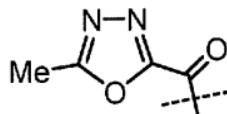
X es un sustituyente de fórmula (IV):



(IV)

25

en donde Z = H (X = IVa) o Z =



(X = IVb)

5 en donde el compuesto de fórmula (III) se usa en cantidades de 1,1 a 1,3 equivalentes molares en comparación con el compuesto de fórmula (II);  
 en un disolvente de reacción y en presencia de una o más bases, en donde al menos una base tiene un valor de  $pK_a \geq 7,4$ , en una cantidad total que varía de 1,5 a 2,9 equivalentes molares en comparación con el compuesto de fórmula (II) o en una cantidad total que varía de 2,5 a 3,9 equivalentes molares en comparación con la sal anhidra del compuesto de fórmula (II) que se produce *in situ*; y  
 10 a una temperatura de reacción que varía de 45 a 75 °C.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal de Raltegravir de fórmula (I) es la sal potásica.

15 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la sal del compuesto de fórmula (II) es la sal de metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

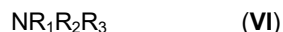
4. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en donde en el compuesto de fórmula (III) X = OAr se selecciona entre el grupo que consiste en 2-cloro-4-nitrofenol, 2,3,4,5,6-pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 4-cianofenol, 3-nitrofenol, 3-clorofenol, 4-bromofenol.

20 5. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en donde X = Cl o 4-nitrofenol.

6. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en donde al menos una base tiene un valor de  $pK_a$  que varía de 7,4 a 12.

25 7. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en donde la al menos una base tiene un valor de  $pK_a$  que varía de 8,5 a 11,5.

30 8. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en donde la al menos una base que tiene un valor de  $pK_a \geq 7,4$  tiene la fórmula (VI):



en donde

35  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , iguales o diferentes entre sí, son un grupo alquilo  $C_1$ - $C_8$  lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con grupos alcoxi, dialquilamino o fenilo; o uno de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  es un anillo heterocíclico aromático; o  $R_1$  y  $R_2$  tomados junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico no aromático.

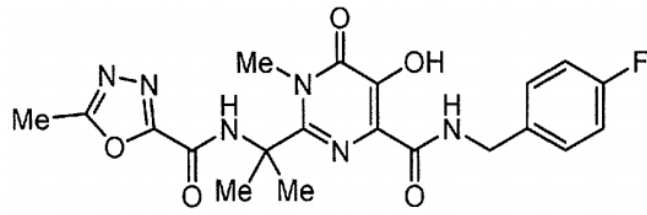
40 9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la base se selecciona entre el grupo que consiste en tetrametiletilendiamina, trietilamina, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina.

10. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, en donde el disolvente se selecciona entre acetonitrilo o tolueno o mezclas de los mismos.

45 11. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, en donde la temperatura de reacción varía de 55 °C a 65 °C.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la temperatura de reacción varía de 50 °C a 60 °C.

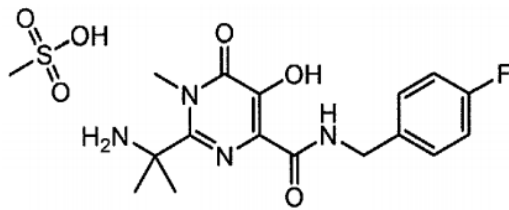
50 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de Raltegravir que tiene la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



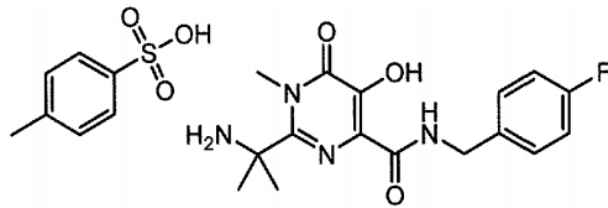
RALTEGRAVIR

(I)

que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)



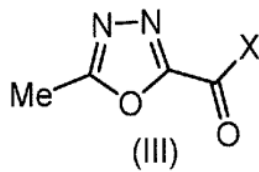
(IIa),



(IIb),

5

con un compuesto de fórmula (III),



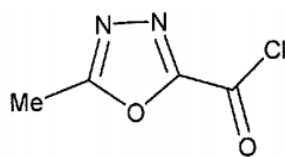
(III)

10

en donde X es como se define en la reivindicación 1.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el compuesto de fórmula (III) es el compuesto de fórmula (IIIa):

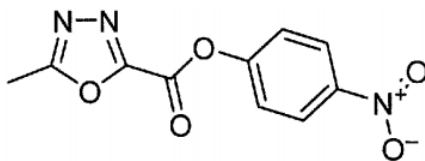
15



(IIIa)

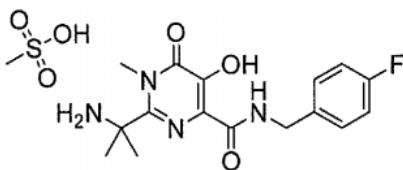
15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el compuesto de fórmula (III) es el compuesto de fórmula

(IIIb):



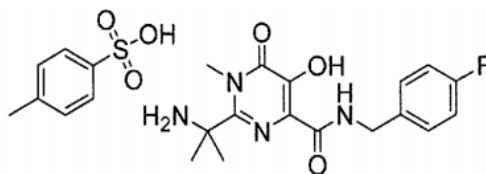
(IIIb).

- 5 16. Metanosulfonato de 2-(2-aminoprop-2-il)-N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxamida de fórmula (IIa)



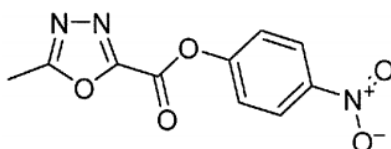
(IIa)

- 10 17. *para*-Toluenosulfonato de 2-(2-aminoprop-2-il)-N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxamida de fórmula (IIb)



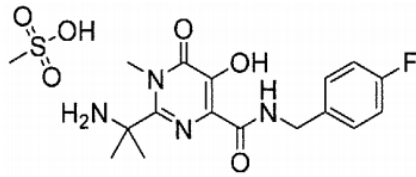
(IIb)

- 15 18. Éster de 4-nitrofenoxi de ácido 2-[5-metil-1,3,4-oxadiazolil]carboxílico de fórmula (IIIb)

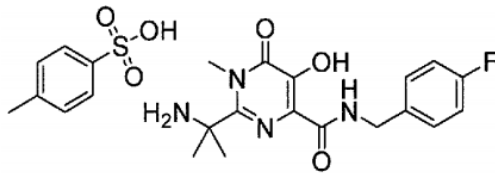


(IIIb)

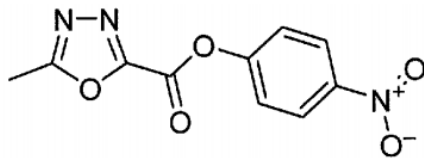
19. El uso de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb), y/o (IIIb),



(IIa),

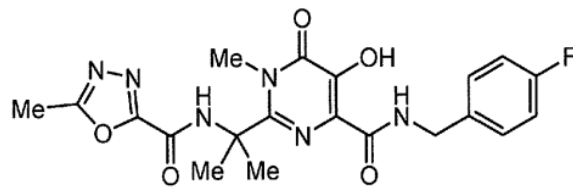


(IIb),



(IIIb),

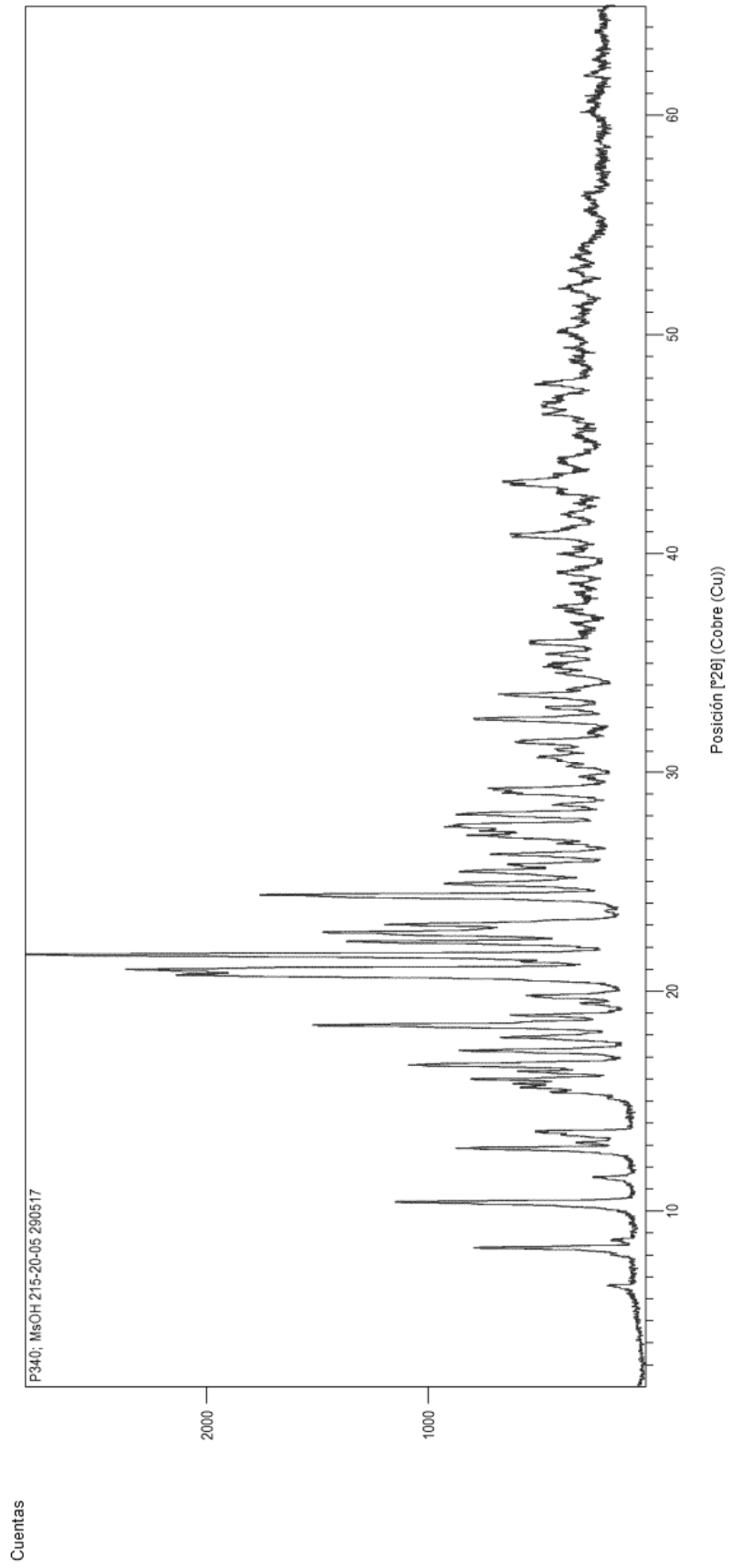
en un proceso para la preparación de Raltegravir que tienen la siguiente fórmula (I), o sales del mismo,



RALTEGRAVIR

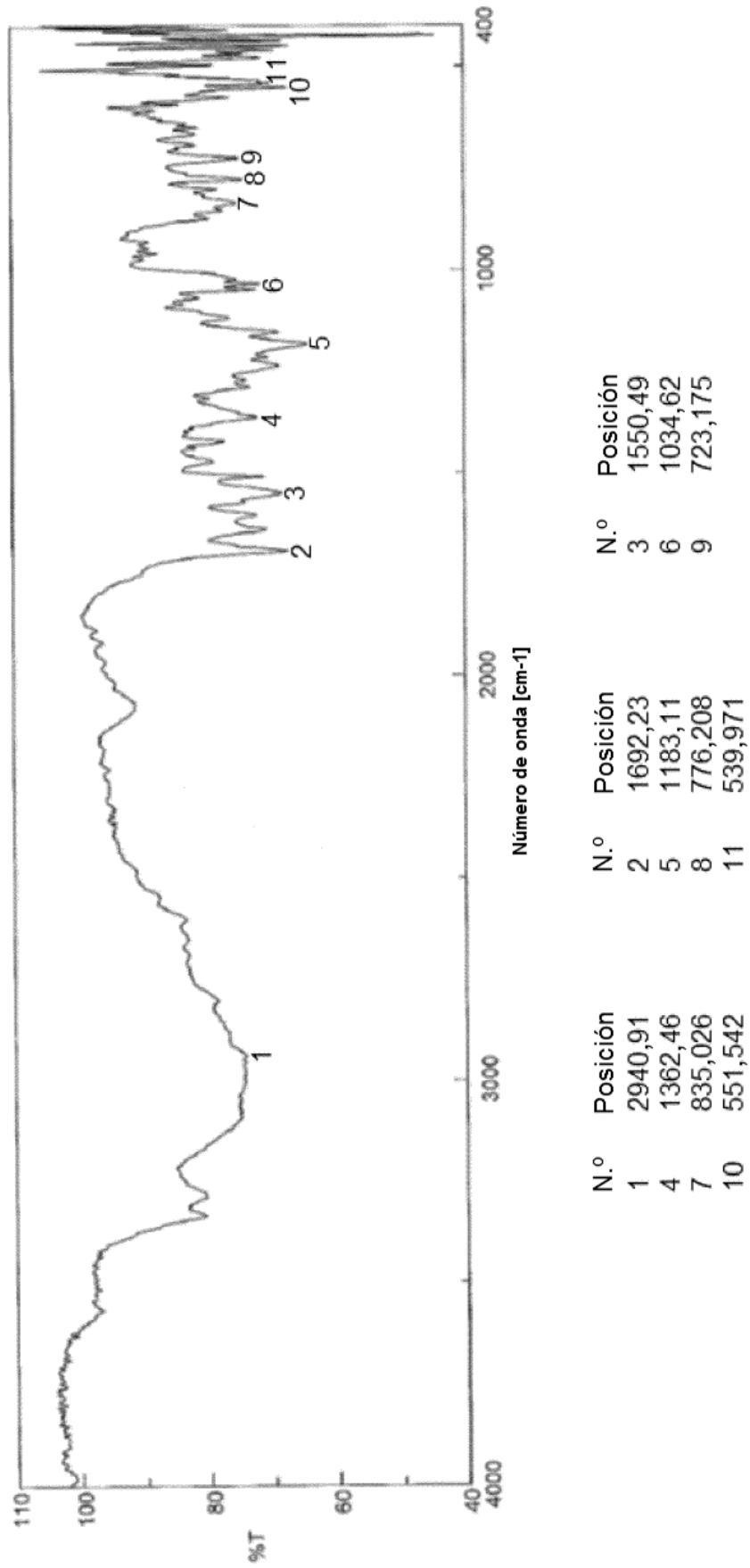
(I)

**XPRD**

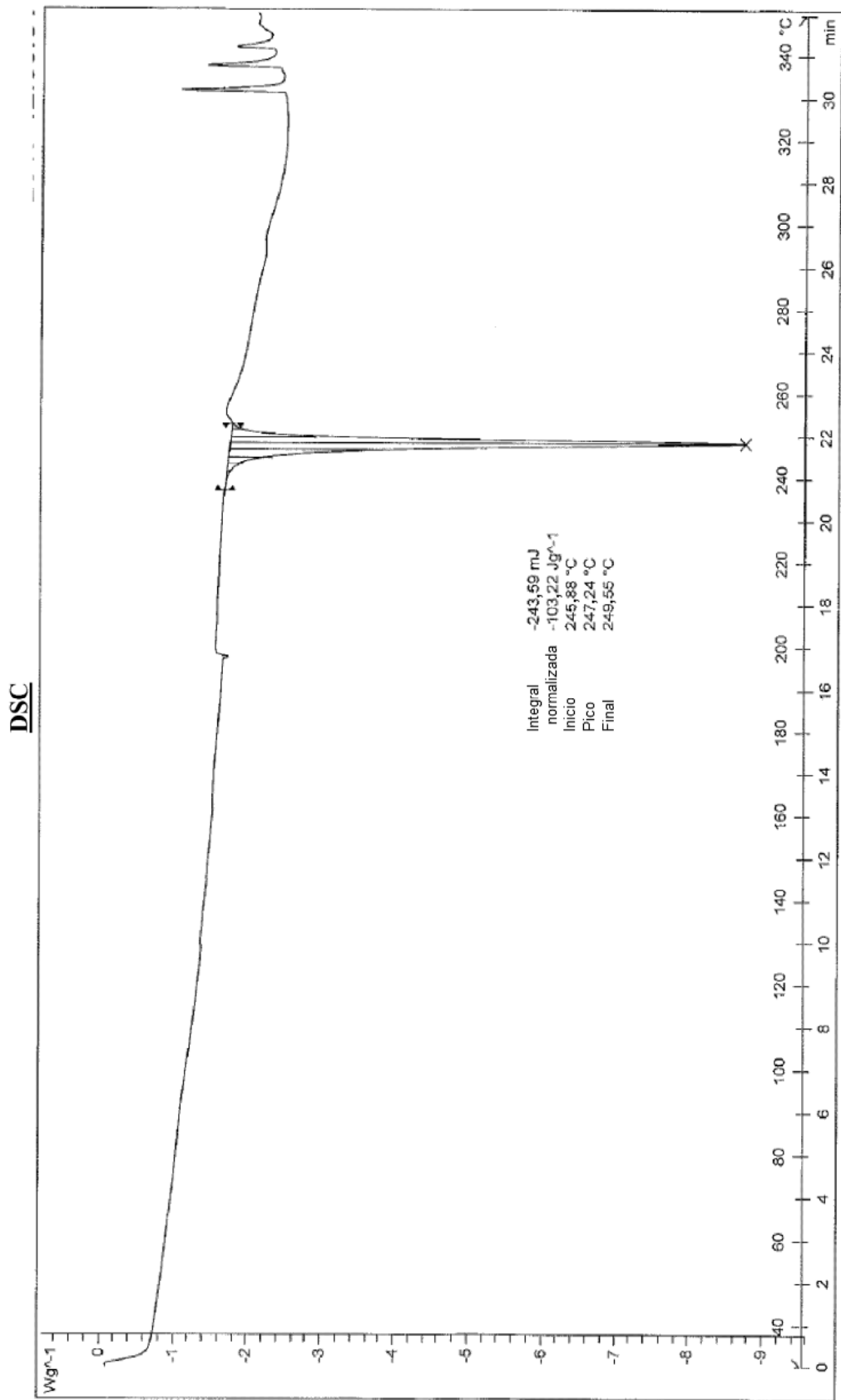


**Fig. 1**

IR

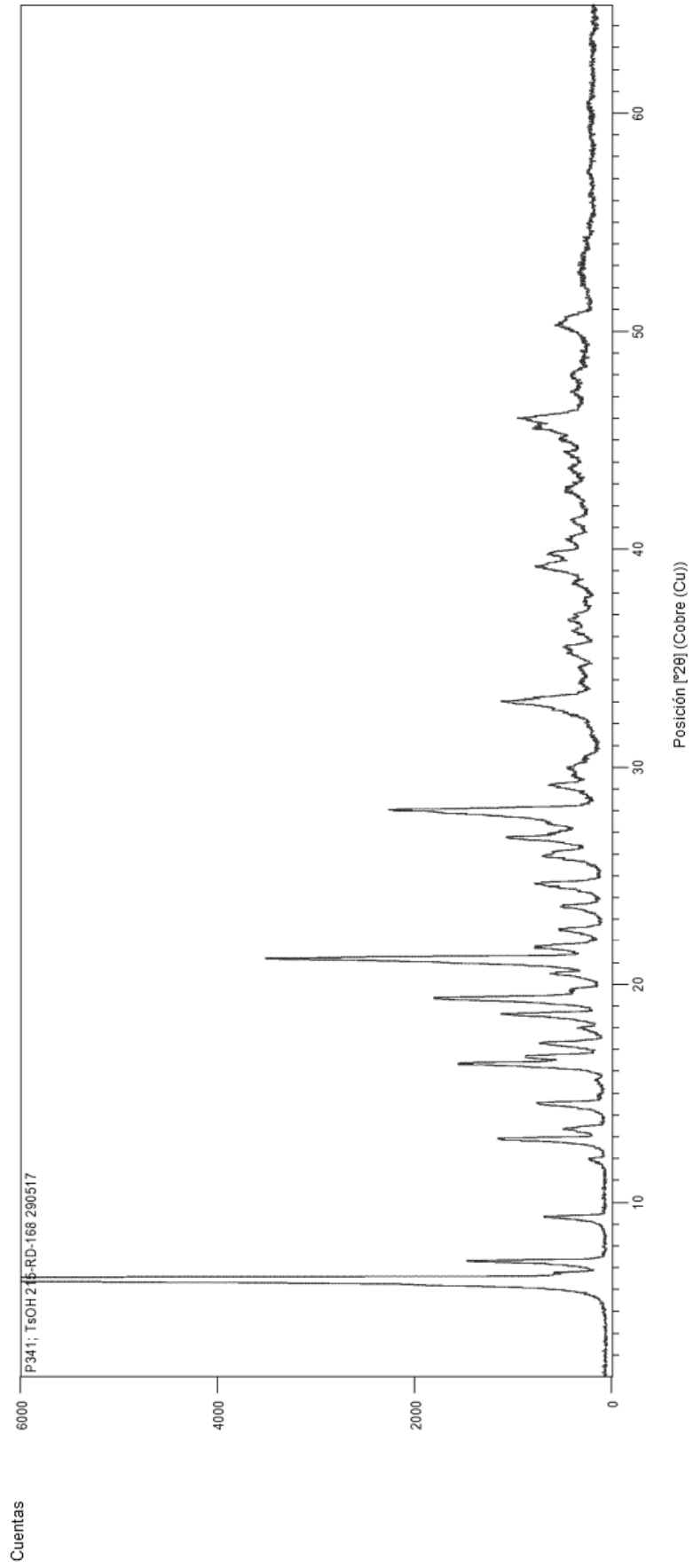


**Fig. 2**



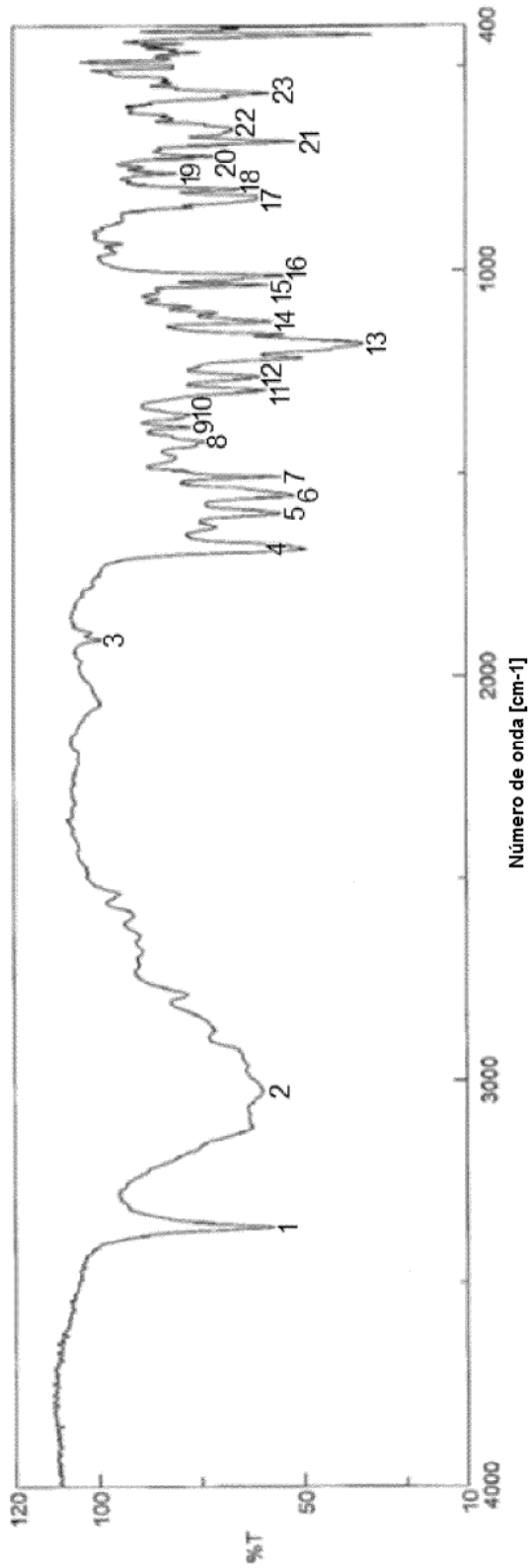
**Fig. 3**

XPRD



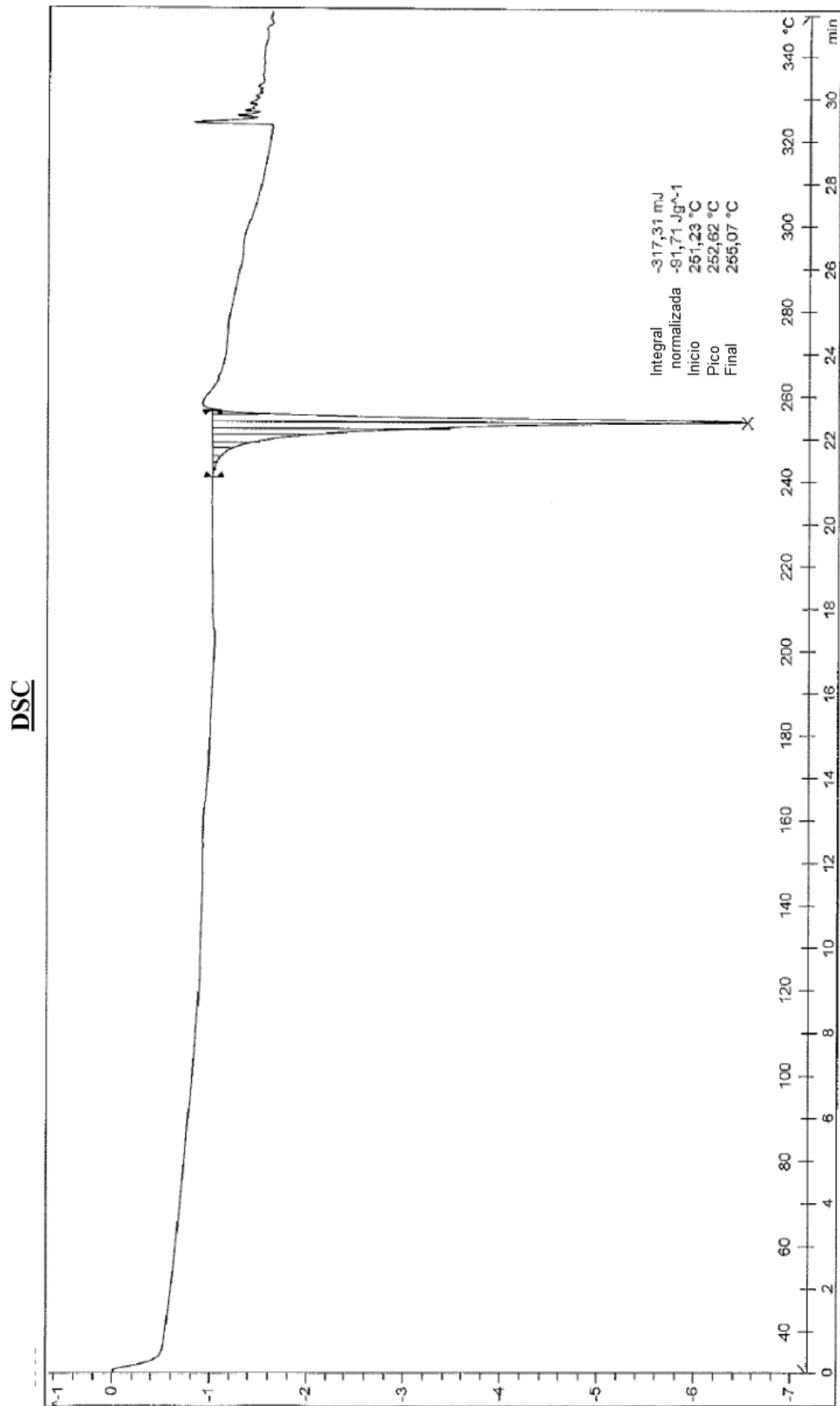
**Fig. 4**

IR

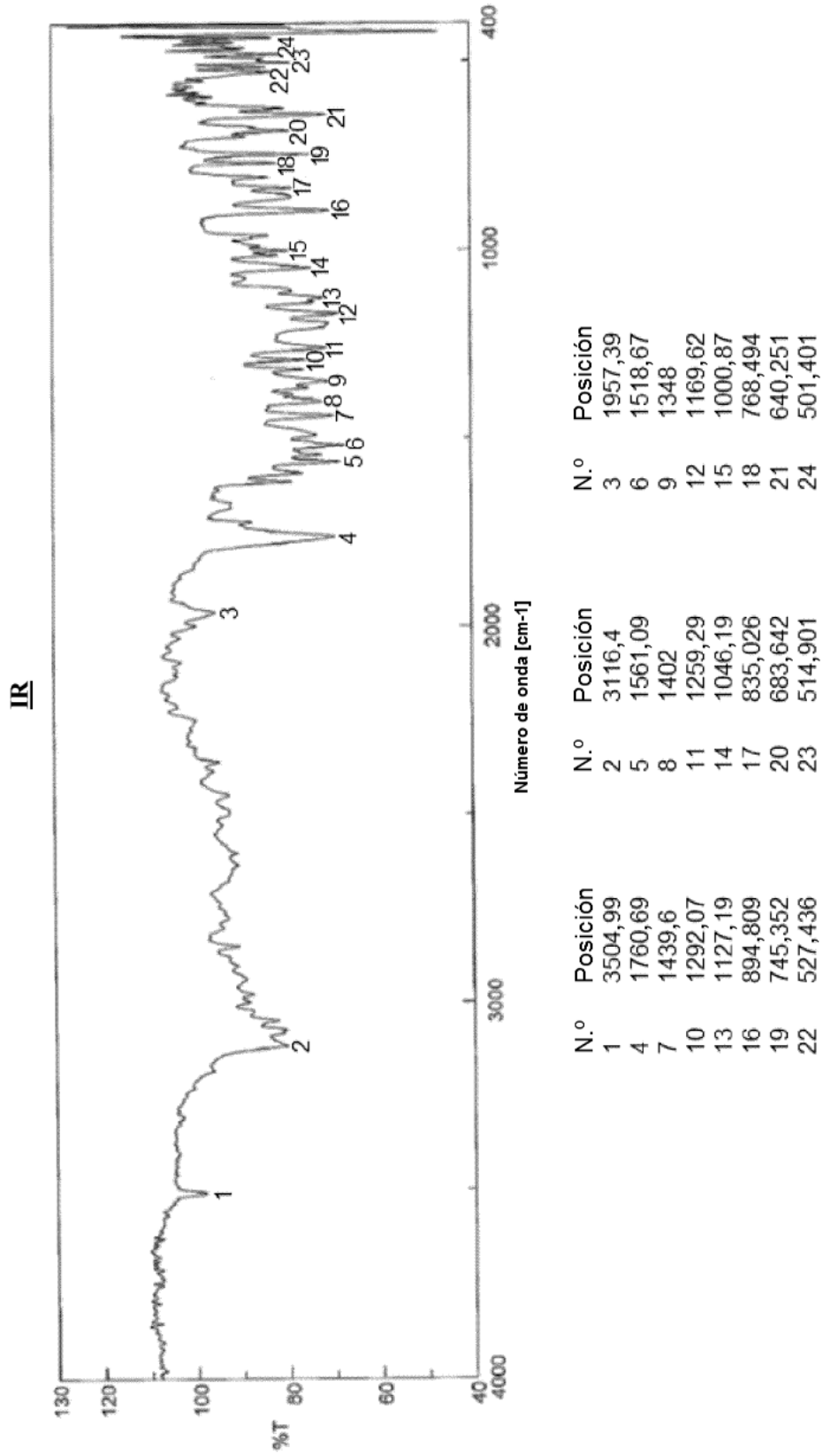


N.º	Posición	N.º	Posición	N.º	Posición
1	3362,28	2	3024,8	3	1905,33
4	1681,62	5	1598,7	6	1555,31
7	1508,06	8	1422,24	9	1386,57
10	1355,71	11	1294,97	12	1262,18
13	1181,19	14	1126,22	15	1035,59
16	1013,41	17	819,598	18	800,314
19	760,78	20	720,282	21	683,642
22	655,679	23	565,041		

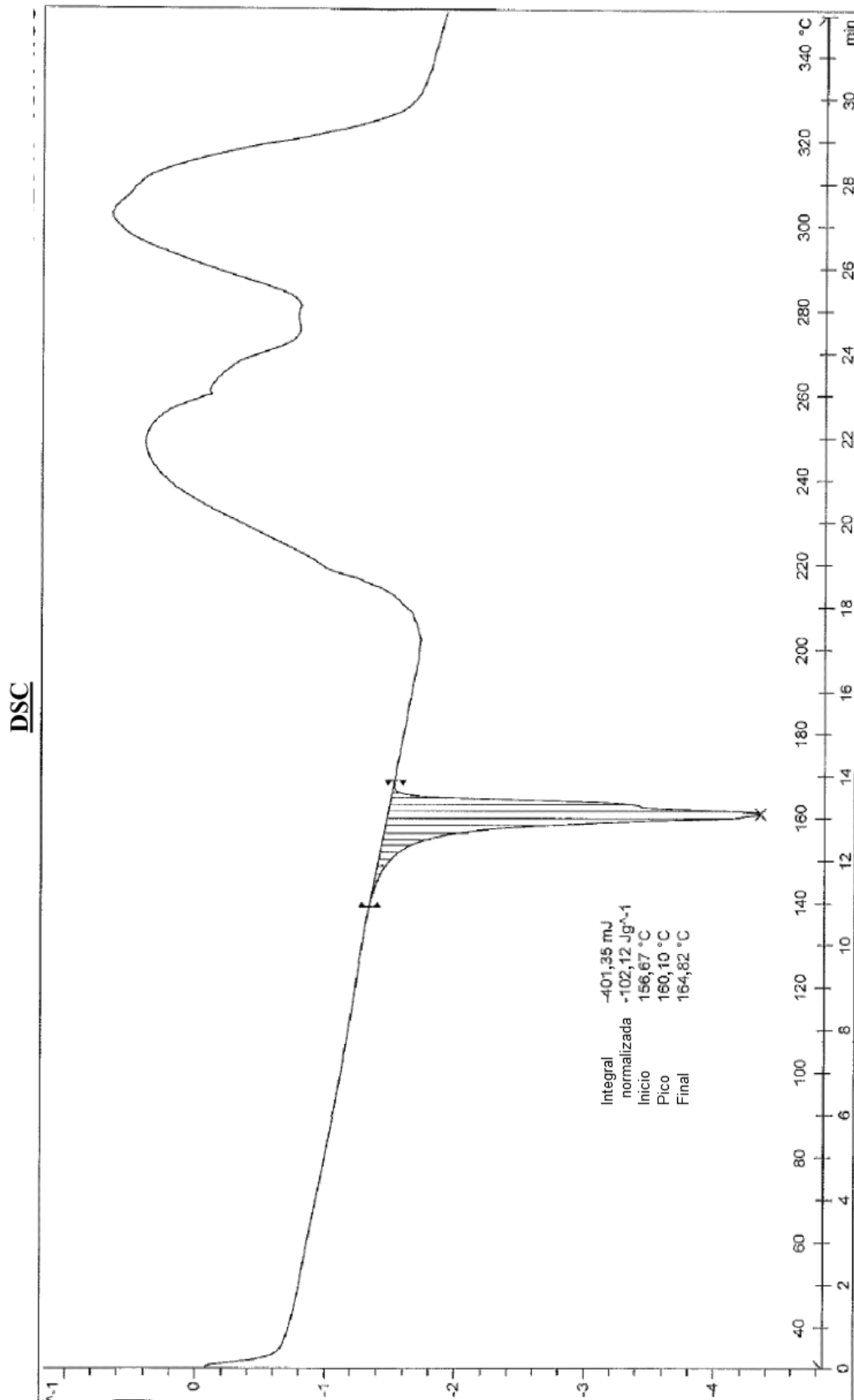
**Fig. 5**



**Fig. 6**



**Fig. 7**



**Fig. 8**