



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 704**

51 Int. Cl.:  
**C07C 209/42** (2006.01)  
**C07C 231/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05823580 .5**  
96 Fecha de presentación : **25.11.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1951654**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

54 Título: **Procedimiento mejorado para fosfato de oseltamivir.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**24.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**24.10.2011**

73 Titular/es: **HETERO DRUGS LIMITED**  
**Hetero House, 8-3-166/7/1, Erragadda**  
**Hyderabad, Andhrapradesh 500 018, IN**

72 Inventor/es: **Parthasaradhi Reddy, Bandi;**  
**Rathnakar Reddy, Kura;**  
**Raji Reddy, Rapolu;**  
**Muralidhara Reddy, Dasari y**  
**Subash Chander Reddy, Kesireddy**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 366 704 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

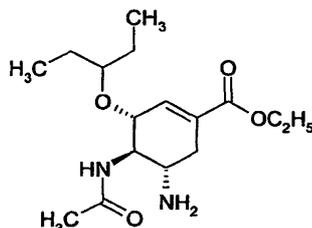
Procedimiento mejorado para fosfato de oseltamivir

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado y comercialmente viable de preparación de fosfato de oseltamivir.

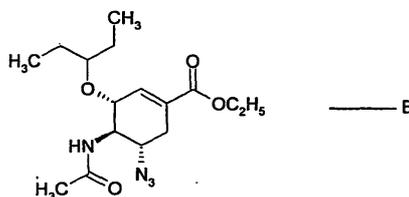
**Antecedentes de la invención**

10 La patente de EE.UU. N<sup>o</sup>. 5.763.483, que se incorpora en el presente documento por referencia, divulga compuestos carbocíclicos y sus sales aceptables farmacéuticamente. Entre ellos Oseltamivir, químicamente 1-carboxilato de etil(3R, 4R, 5S)-4-(acetilamino)-5-amino-3-(1-etoxipropoxi)-1-ciclohexeno es un inhibidor oralmente activo de la neuraminidasa del virus de la gripe. Oseltamivir está representado por medio de la siguiente estructura:

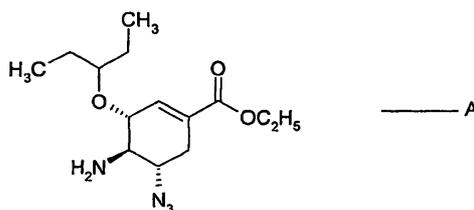


Se han divulgado varios procedimientos para la preparación de oseltamivir, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N<sup>o</sup>. 5.763.483, J. Org. Chem., Vol 63, N<sup>o</sup>. 13, 1998 (página 4545-4550), J. Amer. Chem. Soc., Vol. 115, N<sup>o</sup>. 4, 1997 (página: 681-690), patente de EE.UU. N<sup>o</sup>. 5.952.375 y publicación de PCT N<sup>o</sup>. WO 99/44185.

15 En la preparación de oseltamivir, el compuesto de fórmula B:



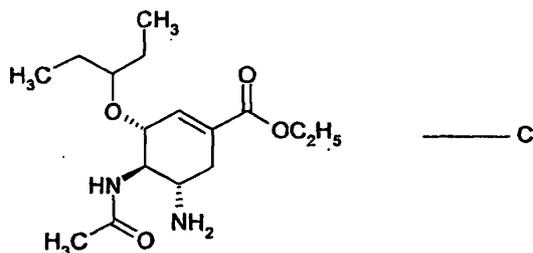
es un intermedio clave. De acuerdo con procedimientos de la técnica anterior, se preparó el intermedio de fórmula B mediante acetilación del compuesto A:



20 con anhídrido acético en hexanos o cloruro de metileno en presencia de bicarbonato de sodio acuoso; o con cloruro de acetilo y piridina. Normalmente, se usa la base tal como bicarbonato de sodio para convertir el ácido acético formado como sub-producto en sal soluble en agua, tal como acetato de sodio, y la sal formada normalmente se somete a extracción en el agua presente con el fin de desplazar el equilibrio hacia la formación del producto acetilado de fórmula B.

25 De manera sorprendente, los inventores han comprobado, al contrario que en los procedimientos de la técnica anterior y los procedimientos normalmente adoptados, la reacción de acetilación del compuesto de fórmula A transcurre con anhídrido acético en un disolvente orgánico en presencia de una base inorgánica en ausencia de agua, para obtener el derivado de acetilo de fórmula B con mayor pureza y con mayor rendimiento.

30 En la preparación de oseltamivir, el intermedio azida de fórmula B se reduce a la amina correspondiente, (oseltamivir) de fórmula C:



De acuerdo con el procedimiento de la técnica anterior, la reducción se lleva a cabo con gas de hidrógeno y un catalizador tal como platino sobre carbono o catalizador de Lindlar o un reactivo de reducción tal como trialquil o triaril fosfina.

- 5 El documento WO 99/55664 A describe procedimientos de preparación de inhibidores de neuraminidasa que incluyen oseltamivir.

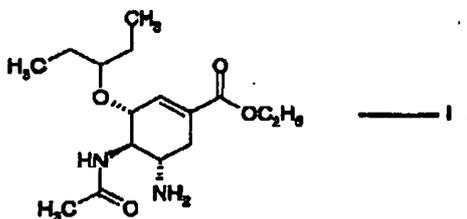
Rohloff J. C., et al., J. Org. Chem., 1998, (63), 4545-4550 describe la síntesis total del fármaco anti-gripal GS-4104 (oseltamivir).

- 10 La patente de EE.UU. Nº. 5.952.375 describe compuestos como inhibidores de neuraminidasa que generalmente comprenden un grupo ácido, un grupo básico, un grupo amino sustituido o un grupo N-acilo que tienen de manera opcional un resto de alcano hidroxilado. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden los inhibidores.

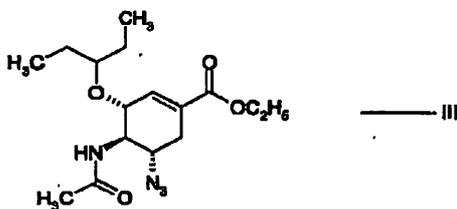
Los inventores han encontrado que la reducción del compuesto de fórmula B para obtener el compuesto de fórmula C puede llevarse a cabo usando sulfuro de hidrógeno o  $\text{Na}_2\text{S}$  en condiciones apropiadas de manera ventajosa.

15 **Descripción detallada de la invención**

De acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento para preparar oseltamivir de fórmula I:



o una de sus sales aceptables farmacéuticamente, que comprende reducir el compuesto de fórmula III:



- 20 con sulfuro de hidrógeno en presencia de piridina o etanol o agua o una de sus mezclas; o con  $\text{Na}_2\text{S}$  en presencia de una base de amina orgánica en un disolvente de alcohol para dar oseltamivir de fórmula I y de manera opcional convertir el oseltamivir formado en sales de oseltamivir de adición de ácido aceptables farmacéuticamente.

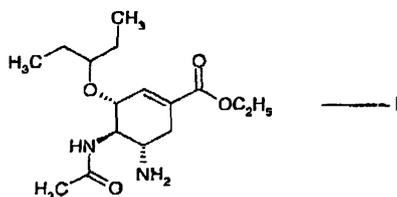
Preferentemente, la reacción de reducción se lleva a cabo con sulfuro de hidrógeno en presencia de piridina.

- 25 La base de amina orgánica usada en la reacción de reducción con  $\text{Na}_2\text{S}$  es trietil amina o trimetil amina, siendo la base de amina orgánica más preferida trietil amina. El disolvente de alcohol preferido es alcohol metílico, etílico o isopropílico, siendo el disolvente de alcohol más preferido alcohol metílico.

Preferentemente, la reacción de reducción se lleva a cabo a 0-45 °C, más preferentemente a 10-35 °C y todavía más preferentemente a 20-35 °C.

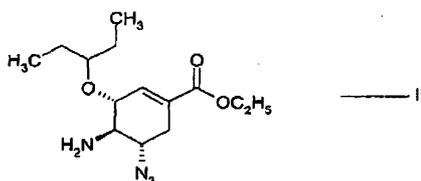
De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento mejorado para preparar

oseltamivir de fórmula I:



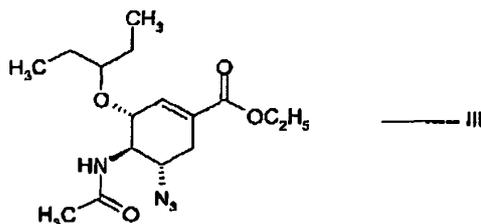
o una de sus sales aceptable farmacéuticamente, que comprende

a) acetilar el compuesto amino de fórmula II:



5

con anhídrido acético en un disolvente orgánico en presencia de una base orgánica o inorgánica en ausencia de agua para dar el compuesto de acetilo de fórmula III:



10

b) reducir el compuesto de fórmula III con sulfuro de hidrógeno en presencia de piridina o etanol o agua o una de sus mezclas, o con  $\text{Na}_2\text{S}$  en presencia de una base de amina orgánica en un disolvente de alcohol para dar oseltamivir de fórmula I y de manera opcional convertir el oseltamivir formado en sales de oseltamivir de adición de ácido aceptables farmacéuticamente.

15

La base orgánica preferida usada en la etapa (a) es una base de amina orgánica tal como trietil amina, trimetil amina, tributil amina y n-butil amina; y la base inorgánica preferida se selecciona entre el grupo que consiste en bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio. La base de amina orgánica más preferida es trietil amina y la base inorgánica más preferida es bicarbonato de sodio.

20

Preferentemente, la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo a 0-35 °C, más preferentemente a 10-30 °C e incluso más preferentemente a 15-25 °C.

El disolvente orgánico preferido usado en la etapa (a) se selecciona entre disolventes de hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno, dicloruro de etileno y cloroformo; disolventes de hidrocarburos tales como n-hexano; y una de sus mezclas. El disolvente orgánico más preferido se selecciona entre cloruro de metileno, n-hexano y una de sus mezclas. El disolvente orgánico más preferido es cloruro de metileno.

25

Preferentemente, la reacción de la etapa (b) se lleva a cabo con sulfuro de hidrógeno en presencia de piridina.

La base de amina orgánica usada en la reacción con  $\text{Na}_2\text{S}$  de la etapa (b) es trietil amina o trimetil amina y la base de amina orgánica más preferida es trietil amina. El disolvente de alcohol preferido usado en la reacción de la etapa (b) es alcohol metílico, etílico o isopropílico, siendo el disolvente de alcohol más preferido alcohol metílico.

Preferentemente, la reacción de la etapa (b) se lleva a cabo a 0-45 °C, más preferentemente a 10-35 °C e incluso más preferentemente a 20-35 °C.

A continuación, se describe la invención por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

**Ejemplo de referencia 1**Etapa I

5 Se añadió 1-carboxilato de etil(3R, 4R, 5S)-4-amino-5-azido-3-(1-etoxipropoxi)-1-ciclohexeno (14 g) a trietil amina 810 g) y cloruro de metileno (110 ml) y posteriormente se enfriaron los contenidos hasta 20 °C. Se añadió anhídrido acético (5,6 g) a los contenidos, a 20-25 °C durante 1 hora y posteriormente se agitó durante 3 horas a 20-25 °C. Se enfrió la masa de reacción en agua (140 ml) y posteriormente se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con solución de bicarbonato de sodio 8 % (140 ml) y posteriormente se lavó con solución de cloruro de sodio 30 % (140 ml). Se destiló la fase orgánica y se recristalizó en n-hexano (70 ml) para dar 8,5 g de 1-carboxilato de etil(3R, 4R, 10 5S)-4-(acetilamino)-5-azido-3-(1-etoxipropoxi)-1-ciclohexeno.

Etapa II

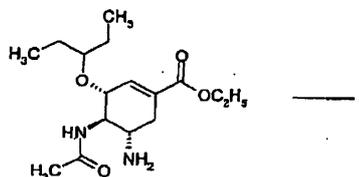
15 Se disolvió 1-carboxilato de etil(3R, 4R, 5S)-4-(acetilamino)-5-azido-3-(1-etoxipropoxi)-1-ciclohexeno (8,5 g) en tetrahidrofurano (130 ml) y posteriormente se añadieron trifenil fosfina (10,5 g) y agua (50 ml). Se calentaron los contenidos a reflujo, se sometieron a reflujo durante 5 horas y posteriormente se destiló el disolvente a vacío. Se añadió acetato de etilo (80 ml) a la masa de reacción, se lavó con solución de cloruro de sodio 30 % (50 ml) y de destiló el disolvente por completo a vacío. Se añadió acetona (130 ml) al residuo, se calentó a reflujo, durante el reflujo se añadió lentamente la mezcla de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3 g) y acetato de etilo (50 ml) durante 1 hora y posteriormente se mantuvo el reflujo durante 1 hora. Se enfrió la masa de reacción hasta 25 °C y se agitó durante 2 horas a 20-25 °C. 20 Se filtró el sólido, se lavó con acetona (10 ml) y se secó a 60-65 °C durante 4 horas para dar un rendimiento de 6,5 g de fosfato de oseltamivir (pureza HPLC: 99,6 %).

**Ejemplo 2**

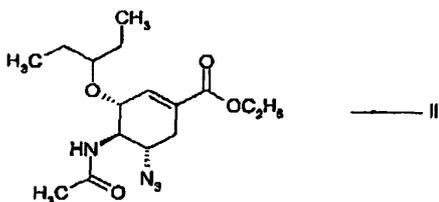
25 Se añadió 1-carboxilato de etil(3R, 4R, 5S)-4-(acetilamino)-5-azido-3-(1-etoxipropoxi)-1-ciclohexeno (8,5 g) a piridina (200 ml) y posteriormente se borboteó gas de H<sub>2</sub>S durante 3 horas a 25-35 °C. Se detuvo el borboteo de gas de H<sub>2</sub>S y posteriormente se agitó la mezcla de reacción durante 5 horas a 25-35 °C. Se lavó la masa de reacción con gas de N<sub>2</sub> durante 20-30 minutos y se destiló por completo el disolvente a presión reducida manteniendo la temperatura del baño por debajo de 50 °C. Se destiló el acetato de etilo completamente a presión reducida. Se añadió acetona (100 ml) al residuo, se calentó a reflujo, durante el reflujo se añadió lentamente la mezcla de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,2 g) y etanol (25 ml) durante 1 hora y 30 minutos y posteriormente se sometió a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la masa de reacción hasta 25 °C y posteriormente se agitó durante 2 horas a 20-25 °C. Se filtró el sólido, se lavó con acetona (10 ml) y se 30 secó a 60-65 °C durante 4 horas para dar 6,9 g de fosfato de oseltamivir (pureza HPLC: 99,8 %).

**REIVINDICACIONES**

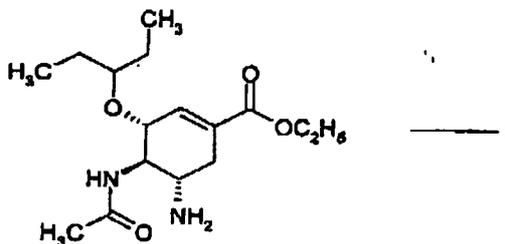
1. Un procedimiento para la preparación de oseltamivir de fórmula I:



o una de sus sales aceptable farmacéuticamente; que comprende reducir el compuesto de fórmula III:

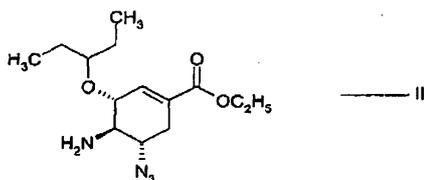


- 5
- con sulfuro de hidrógeno en presencia de piridina o etanol o agua o una de sus mezclas; o con Na<sub>2</sub>S en presencia de una base de amina orgánica en un disolvente de alcohol para dar oseltamivir de fórmula I y de manera opcional convertir el oseltamivir formado en una sal de oseltamivir de adición de ácido aceptable farmacéuticamente.
- 10
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo con sulfuro de hidrógeno en presencia de piridina.
3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la base de amina orgánica es trietil amina o trimetil amina.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que la base de amina orgánica es trietil amina.
5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente de alcohol es alcohol metílico, etílico o isopropílico.
- 15
6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que el disolvente de alcohol es metanol que convierte el oseltamivir formado en una sal de oseltamivir de adición de ácido aceptable farmacéuticamente.
7. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo a 0-45 °C.
8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que la reacción se lleva a cabo a 10-35 °C.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que la reacción se lleva a cabo a 20-35 °C.
- 20
10. Un procedimiento para la preparación de oseltamivir de fórmula I:

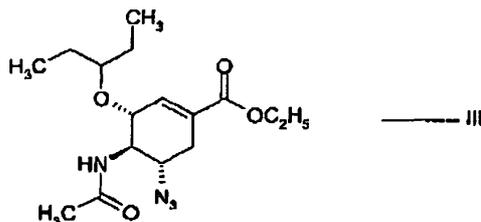


o una de sus sales aceptables farmacéuticamente; que comprende

- a) acetilar el compuesto amino de fórmula II:



con anhídrido acético en un disolvente orgánico en presencia de una base orgánica o inorgánica en ausencia de agua para dar el compuesto de acetilo de fórmula III:



- 5            b) reducir el compuesto de fórmula III con sulfuro de hidrógeno en presencia de piridina o etanol o agua o una de sus mezclas; o con Na<sub>2</sub>S en presencia de una base de amina orgánica en un disolvente de alcohol para dar oseltamivir de fórmula I y de manera opcional convertir el oseltamivir formado en sales de oseltamivir de adición de ácido aceptables farmacéuticamente.
- 10           11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la base orgánica usada en la etapa (a) es una base de amina orgánica; y la base inorgánica se selecciona entre el grupo que consiste en bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio.
12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que la base orgánica usada en la etapa (a) es una base de amina orgánica que se selecciona entre trietil amina, trimetil amina, tributil amina y n-butil amina.
13. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que la base de amina orgánica es trietil amina.
- 15           14. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que la base inorgánica es bicarbonato de sodio.
15. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la reacción de acetilación de la etapa (a) se lleva a cabo a 0-35 °C.
16. El procedimiento según la reivindicación 15, en el que la reacción se lleva a cabo a 10-30 °C.
17. El procedimiento según la reivindicación 16, en el que la reacción se lleva a cabo a 15-25 °C.
- 20           18. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el disolvente orgánico usado en la etapa (a) se selecciona entre disolventes de hidrocarburos clorados y disolventes de hidrocarburos o una de sus mezclas.
19. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el disolvente usado en la etapa (a) se selecciona entre un disolvente de hidrocarburo clorado que se selecciona entre cloruro de metileno, dicloruro de etileno y cloroformo, un disolvente de hidrocarburo que es n-hexano o una de sus mezclas.
- 25           20. El procedimiento según la reivindicación 18, en el que el disolvente orgánico es cloruro de metileno.
21. El procedimiento que se reivindica en la reivindicación 10, en el que la reacción de la etapa (b) se lleva a cabo con sulfuro de hidrógeno en presencia de piridina.
22. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la base de amina orgánica usada en la reacción de la etapa (b) es trietil amina o trimetilamina.
- 30           23. El procedimiento según la reivindicación 22, en el que la base de amina orgánica es trietil amina.
24. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el disolvente de alcohol usado en la reacción de la etapa (b) es alcohol metílico, etílico o isopropílico.
25. El procedimiento según la reivindicación 24, en el que el disolvente de alcohol es metanol.
26. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la reacción de la etapa (b) se lleva a cabo a 0-45 °C.

27. El procedimiento según la reivindicación 26, en el que la reacción se lleva a cabo a 10-35 °C.
28. El procedimiento según la reivindicación 27, en el que la reacción se lleva a cabo a 20-35 °C.