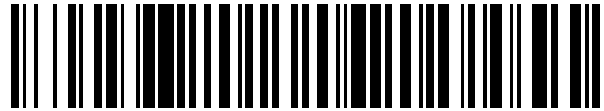


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 182**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/675** (2006.01)

**C07F 9/6561** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2011 E 11008977 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2462935**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de tenofovir**

30 Prioridad:

**13.12.2010 IN MA37912010**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.03.2015**

73 Titular/es:

**LAURUS LABS PRIVATE LIMITED (100.0%)  
2nd Floor, Serene Chambers Road, No. 7, Banjara  
Hills  
Hyderabad 500034 AP, IN**

72 Inventor/es:

**CHAVA, SATYANARAYANA;  
GORANTLA, SEETA RAMANJANEYULU;  
INDUKURI, VENKATA SUNIL KUMAR y  
JOGA, SREE RAMBABU**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 531 182 T3**

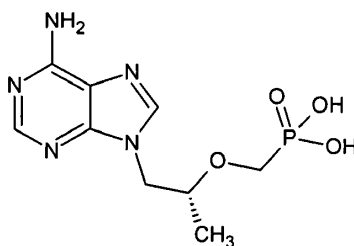
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 para la preparación de tenofovir

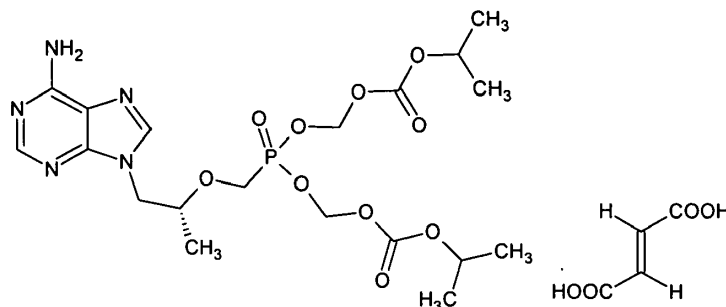
5 La presente invención se refiere en general a un procedimiento para la preparación de tenofovir, un procedimiento para su conversión en tenofovir-disoproxil y sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El tenofovir, también conocido como 9-[2-(R)-(fosfonometoxi)-propil]-adenina (PMPA), está representado por la siguiente estructura de Fórmula I:



(I)

10 El tenofovir que está aprobado para su uso comercial en forma de sal del ácido fumárico de tenofovir-disoproxil, conocido químicamente como fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[[isopropoxycarbonil]-oxi]-metoxi]-fosfinil]-metoxi]-propil]-adenina, está representado por la siguiente estructura de Fórmula:



El fumarato de tenofovir-disoproxil es un agente antiviral muy potente y está disponible en el mercado bajo la marca VIREAD® en forma de comprimidos para vía oral de 300 mg y en combinación con otros agentes antivirales.

15 La publicación de patente WO 94/03467 (en lo sucesivo "la publicación 467") describe un procedimiento para la preparación de tenofovir por reacción de 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-N-benzoiladenina con fosfonato de di(2-propil)-p-toluenosulfoniloxi-metilo en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, en dimetilformamida seguido por desalquilación con bromo-trimetil-silano en acetonitrilo.

20 La patente de EE.UU. N° 5.733.788 (en lo sucesivo "la patente 788") describe un procedimiento para la preparación de tenofovir por reacción de 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]adenina con fosfonato de dietil-p-toluenosulfoniloxi-metilo en presencia de hidruro de litio en dimetilformamida seguido por desalquilación con bromo-trimetil-silano.

25 La patente de EE.UU. N° 5.922.695 ("en lo sucesivo "la patente 695") describe un procedimiento para la preparación de tenofovir por reacción de 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina con fosfonato de dietil-p-toluenosulfoniloxi-metilo y una base alcóxido de litio, tal como terc-butóxido de litio, en tetrahidrofurano seguido por desalquilación con bromo-trimetil-silano.

La patente de EE.UU. N° 7.390.791 ("en lo sucesivo "la patente 791") describe un procedimiento para la preparación de tenofovir por reacción de 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina con fosfonato de dietil-p-toluenosulfoniloxi-metilo en presencia de alcóxidos de magnesio, tales como isopropóxido de magnesio y terc-butóxido de magnesio, en dimetilformamida seguido por desalquilación con bromo-trimetil-silano.

30 Las desventajas asociadas a los procedimientos de la "publicación 467" y de "la patente 788" son el uso de una base fuerte sola, tales como hidruro de sodio e hidruro de litio que da como resultado una baja conversión del material de partida, que conduce a la formación de subproductos no deseados y bajos rendimientos de productos.

35 La patente 695 y la patente 791 describen el uso de bases alcóxidos metálicos muy costosas, tales como terc-butóxido de litio, isopropóxido de magnesio y terc-butóxido de magnesio; que a su vez dan como resultado un aumento en el coste de fabricación.

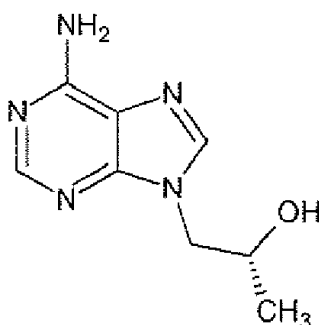
Sería deseable proporcionar un procedimiento para la preparación de tenofovir, que sea sencillo y rentable; y un procedimiento para su uso en la preparación de fumarato de tenofovir-disoproxil de una manera conveniente, rentable y a escala comercial.

5 La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de tenofovir, que implica el uso de una base y una sal metálica para la conversión de 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina en tenofovir. El procedimiento de la presente invención puede ser realizado a escala industrial, y también puede llevarse a cabo sin sacrificio del rendimiento global.

La presente invención abarca un procedimiento para la preparación de tenofovir y su conversión en tenofovir-disoproxil o en una de sus sales farmacéuticamente aceptables con alto rendimiento y calidad del producto.

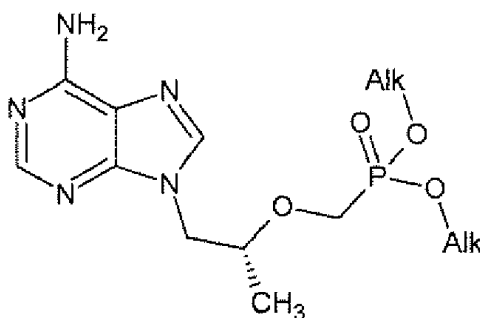
10 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar tenofovir, que comprende:

a) hacer reaccionar 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) de Fórmula III



Fórmula III

15 con fosfonato de di-Alk-p-toluenosulfoniloxi-metilo en presencia de una base y una sal metálica de Fórmula  $MX_2$ , en donde "M" representa un catión metálico divalente y "X" representa haluro, acetato o trifluorometano-sulfonato, en un disolvente orgánico para obtener (R)-9-[2-(di-Alk-fosfonometoxi)-propil]-adenina de Fórmula II,



Fórmula II

b) desalquilar el compuesto resultante de Fórmula II con un agente desalquilante adecuado para obtener tenofovir.

De acuerdo con una primera realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar tenofovir, que comprende:

20 a) hacer reaccionar 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) de Fórmula III con fosfonato de di-Alk-p-toluenosulfoniloxi-metilo en presencia de una base y una sal metálica, en un disolvente orgánico para obtener (R)-9-[2-(di-Alk-fosfonometoxi)-propil]-adenina de Fórmula II,

en donde "alk" representa alquilo de  $C_{1-4}$ ;

25 en donde la base se selecciona del grupo que consiste en hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, bases de amidas, alcóxidos de metales alcalinos y compuestos de alquil-litio;

en donde la sal metálica está representada por la Fórmula  $MX_2$ , en donde "M" representa un catión metálico divalente seleccionado de zinc, berilio, magnesio, calcio, estroncio y bario; "X" representa haluro, acetato o trifluorometano-sulfonato;

en donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en amidas, éteres, hidrocarburos aromáticos y nitrilos;

- 5 b) desalquilar el compuesto resultante de Fórmula II con un agente desalquilante adecuado para obtener tenofovir; en donde el agente desalquilante se selecciona de haluros de trialquil-sililo, tales como cloro-trimetil-silano, bromo-trimetil-silano y yodo-trimetil-silano y similares; ácido bromhídrico y ácido metano-sulfónico.

De acuerdo con una segunda realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar tenofovir, que comprende:

- 10 a) hacer reaccionar 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) de Fórmula III con fosfonato de di-Alk-p-tolueno-sulfoniloxi-metilo en presencia de un complejo de alquil-metal de Fórmula  $R^1$ -MX en un disolvente orgánico para obtener (R)-9-[2-(di-Alk-fosfonometoxi)-propil]-adenina de Fórmula II,

en donde "alk" representa alquilo de  $C_{1-4}$ ; "R<sup>1</sup>" representa alquilo de  $C_{1-8}$  de cadena lineal o ramificada; "M" representa un catión metálico divalente seleccionado de berilio, magnesio, calcio, estroncio y bario; y "X" representa haluro, acetato o trifluorometano-sulfonato

- 15 en donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en amidas, éteres, hidrocarburos aromáticos y nitrilos;

b) desalquilar el compuesto resultante de Fórmula II con un agente desalquilante adecuado para obtener tenofovir; en donde el agente desalquilante se selecciona de haluros de trialquil-sililo, tales como cloro-trimetil-silano, bromo-trimetil-silano y yodo-trimetil-silano y similares; ácido bromhídrico y ácido metano-sulfónico.

- 20 De acuerdo con una tercera realización, la presente invención proporciona tenofovir en forma sólida caracterizado por un patrón de difracción de rayos X por polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 1.

De acuerdo con una cuarta realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar tenofovir-disoproxil o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende: obtener tenofovir de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 1 y convertir el tenofovir en un éster de tenofovir-disoproxil o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 25 De acuerdo con una quinta realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar tenofovir-disoproxil o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

a) hacer reaccionar 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) de Fórmula III con fosfonato de di-Alk-p-tolueno-sulfoniloxi-metilo en presencia de una base y una sal metálica en un disolvente orgánico para obtener (R)-9-[2-(di-Alk-fosfonometoxi)-propil]-adenina de Fórmula II,

- 30 en donde "Alk" representa alquilo de  $C_{1-4}$ ;

en donde la base se selecciona del grupo que consiste en hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, bases de amida, alcóxidos de metales alcalinos y compuestos de alquil-litio;

- 35 en donde la sal metálica está representada por la Fórmula  $MX_2$ , en donde la "M" representa un catión metálico divalente seleccionado de zinc, berilio, magnesio, calcio, estroncio y bario; "X" representa haluro, acetato o trifluorometano-sulfonato;

en donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en amidas, éteres, hidrocarburos aromáticos y nitrilos;

- 40 b) desalquilar el compuesto resultante de Fórmula II con un agente desalquilante adecuado para obtener tenofovir; en donde el agente desalquilante se selecciona de haluros de trialquil-sililo, tales como cloro-trialquil-silano, bromo-trimetil-silano y yodo-trimetil-silano y similares; ácido bromhídrico y ácido metano-sulfónico;

c) convertir el tenofovir en un éster de tenofovir-disoproxil o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una sexta realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar tenofovir-disoproxil o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

- 45 a) hacer reaccionar 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) de Fórmula III con fosfonato de di-Alk-p-tolueno-sulfoniloxi-metilo en presencia de un complejo de alquil-metal de Fórmula  $R^1$ -MX en un disolvente orgánico para obtener (R)-9-[2-(di-Alk-fosfonometoxi)-propil]-adenina de Fórmula II,

b) desalquilar el compuesto resultante de Fórmula II con un agente desalquilante adecuado para obtener tenofovir,

c) convertir el tenofovir en un éster de tenofovir-disoproxil o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

5 en donde "Alk" representa alquilo de C<sub>1-4</sub>; "R<sup>1</sup>" representa alquilo de C<sub>1-8</sub> de cadena lineal o ramificada; "M" representa un catión metálico divalente seleccionado de berilio, magnesio, calcio, estroncio y bario; "X" representa haluro, acetato o trifluorometano-sulfonato; en donde el agente desalquilante se selecciona de haluros de trialquil-sililo, tales como cloro-trimetil-silano, bromo-trimetil-silano y yodo-trimetil-silano y similares; ácido bromhídrico y ácido metano-sulfónico; y un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en amidas, éteres, hidrocarburos aromáticos y nitrilos.

De acuerdo con una séptima realización, la presente invención proporciona fumarato de tenofovir-disoproxil sustancialmente libre de 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) de Fórmula III.

10 De acuerdo con una octava realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de tenofovir-disoproxil o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados por los procedimientos de la presente invención y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los dibujos adjuntos, que se incorporan a esta memoria y constituyen una parte de ella, ilustran varias realizaciones de la invención y junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

15 La Figura 1 es el patrón característico de difracción de rayos X por polvo (XRPD) de tenofovir.

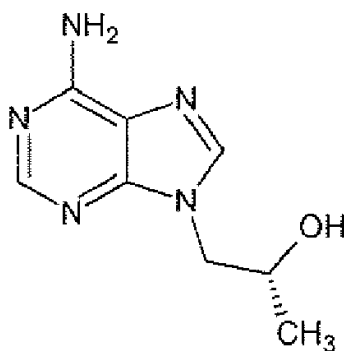
La Figura 2 es el patrón característico de difracción de rayos X por polvo (XRPD) de fumarato de tenofovir-disoproxil.

La Figura 3 es el termograma característico de calorimetría por barrido diferencial (DSC) de fumarato de tenofovir-disoproxil.

20 La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para preparar tenofovir. En particular, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar tenofovir usando una base y una sal metálica en la conversión de 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) en tenofovir. La presente invención proporciona además un procedimiento para preparar tenofovir-disoproxil o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a partir del tenofovir obtenido por el procedimiento de la presente invención.

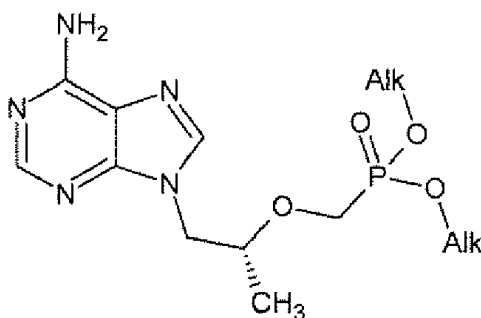
La presente invención proporciona un procedimiento para preparar tenofovir, que comprende:

25 a) hacer reaccionar 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) de Fórmula III



Fórmula III

con fosfonato de di-Alk-p-toluenosulfoniloxi-metilo en presencia de una base y una sal metálica de Fórmula MX<sub>2</sub>, en donde "M" representa un catión divalente y "X" representa haluro, acetato, o trifluorometano-sulfonato, en un disolvente orgánico para obtener (R)-9-[2-(di-Alk-fosfometoxi)-propil]-adenina de Fórmula II,



Fórmula II

en donde "Alk" representa alquilo de C<sub>1-4</sub>, preferiblemente etilo;

b) desalquilar el compuesto resultante de Fórmula II con un agente desalquilante adecuado para obtener tenofovir.

5 El material de partida 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) de Fórmula III se conoce en la técnica y se puede preparar por cualquier método conocido, por ejemplo, se puede sintetizar a partir del compuesto de Fórmula III como se describe en la patente de EE.UU. N° 5.922.695.

La base en el procedimiento anterior se puede seleccionar del grupo que consiste en hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, bases de amidas, alcóxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, compuestos de alquil-litio, alcóxidos de metales alcalino-térreos y aminas. Los hidróxidos de metales alcalinos incluyen, aunque sin limitación, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio y similares; los hidruros de metales alcalinos incluyen, aunque sin limitación, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio y similares; las bases de amida incluyen, aunque sin limitación, amiduros de metales alcalinos, tales como amiduro de litio, amiduro de sodio, amiduro de potasio, amiduro de cesio, amiduro de rubidio y similares; silil-amiduros sustituidos con alquilo de metales, tales como hexametil-disilazano de litio (LiHMDS), hexametil-disilazano de sodio (NaHMDS), hexametil-disilazano de potasio (KHMDS) y similares; alquil-amiduros de metales alcalinos, tales como metil-amiduro de sodio, dimetil-amiduro de sodio, metil-amiduro de potasio, dimetil-amiduro de potasio, etil-amiduro de sodio, dietil-amiduro de sodio, etil-amiduro de potasio, dietil-amiduro de potasio, n-butil-amiduro de litio y similares; y amiduros de metales alcalino-térreos, tales como amiduro de berilio, amiduro de magnesio, amiduro de calcio, amiduro de estroncio, amiduro de bario y similares; los alcóxidos de metales alcalinos incluyen, aunque sin limitación, metóxidos de litio, de sodio y de potasio; etóxidos de litio, de sodio y de potasio, terc-butóxidos de litio, de sodio y de potasio; los carbonatos de metales alcalinos incluyen, aunque sin limitación, carbonato de sodio, carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; los compuestos de alquil-litio incluyen, aunque sin limitación alquil de C<sub>1-6</sub>-litio, tal como metil-, etil-, n-propil-, isopropil-, n-butil-, isobutil-, sec-butil, terc-butil, pentil-, isopentil-, n-hexil-litio y similares; los alcóxidos de metales alcalino-térreos incluyen, aunque sin limitación, metóxido de magnesio, etóxido de magnesio, isopropóxido de magnesio, terc-butóxido de magnesio y similares; y las aminas incluyen, aunque sin limitación, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropilamina, piperidina, morfolina, N-metilmorfolina, piridina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y similares. Preferiblemente, la base se selecciona del grupo que consiste en hidruro de sodio, hidruro de litio, amiduro de sodio, amiduro de potasio, dimetil-amiduro de sodio, isopropóxido de magnesio, terc-butóxido de magnesio, terc-butóxido de litio; más preferiblemente hidruro de sodio, hidruro de litio o amiduro de sodio.

La sal metálica en el procedimiento anterior puede ser representada por la siguiente Fórmula MX<sub>2</sub>, en donde "M" representa un catión metálico divalente seleccionado del grupo que consiste en zinc, berilio, magnesio, calcio, estroncio y bario, preferentemente magnesio; "X" representa haluro, acetato, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato o trifluorometano-sulfonato. El haluro incluye, aunque sin limitación, fluoruro, bromuro, cloruro, yoduro y similares. Preferiblemente, la sal metálica se selecciona del grupo que consiste de cloruro de magnesio, acetato de magnesio, sulfato de magnesio, bisulfato de magnesio, carbonato de magnesio, bicarbonato de magnesio o trifluorometano-sulfonato de magnesio, cloruro de zinc; más preferiblemente cloruro de magnesio o acetato de magnesio.

El disolvente orgánico incluye, aunque sin limitación, amidas, éteres, hidrocarburos aromáticos y nitrilos y similares, y sus mezclas. Las amidas incluyen, aunque sin limitación, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metil pirrolidinona, hexametilfosforamida y similares, y sus mezclas; los éteres incluyen, aunque sin limitación, éter dimetílico, éter dietílico, éter metil-etílico, éter diisopropílico, éter metil-terc-butílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares, y sus mezclas; los hidrocarburos aromáticos incluyen, aunque sin limitación, tolueno, xilenos, tales como o-, p- y m-xileno, anisol y similares, y sus mezclas; los nitrilos incluyen, aunque sin limitación, acetonitrilo, propionitrilo y similares, y sus mezclas. Preferiblemente, el disolvente orgánico se selecciona de dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tolueno, tetrahidrofurano, éter diisopropílico, éter metil-etílico, éter metil-terc-butílico y sus mezclas, más preferiblemente dimetilformamida, tolueno o sus mezclas.

5 El fosfonato de di-Alk-p-tolueno-sulfoniloxi-metilo es fosfonato di-alquil C<sub>1-4</sub>-p-tolueno-sulfoniloxi-metilo en donde el alquilo de C<sub>1-4</sub> representa metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo y similares; preferiblemente fosfonato de dietil-p-tolueno-sulfoniloxi-metilo y puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes en moles por mol de HPA de partida, preferiblemente aproximadamente 1,5 equivalentes en moles por mol de HPA de partida.

10 La temperatura de reacción debe ser suficiente para efectuar la conversión de HPA en tenofovir. Típicamente, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferiblemente, la temperatura de reacción es de aproximadamente 40°C a aproximadamente 100°C, más preferiblemente de aproximadamente 70°C a aproximadamente 85°C. La reacción puede durar desde aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 10 horas, dependiendo de la base, la sal metálica, el disolvente y la temperatura elegidos, preferiblemente alrededor de 4 horas.

15 La capa orgánica resultante que contiene (R)-9-[2-(dietilfosfono-metoxi)-propil]-adenina de Fórmula II se puede procesar además directamente en el mismo recipiente de reacción para formar tenofovir de Fórmula I. Alternativamente, el disolvente de la capa orgánica puede ser concentrado a vacío para obtener el residuo por cualquier método conocido en la técnica, al final de la reacción y seguido por cristalización opcional en el compuesto sólido. La etapa de concentración puede ser, por ejemplo, destilación, evaporación, secado por rotación (tal como con el rotavapor Buchi), liofilización, secado en lecho fluidizado, secado por evaporación súbita, secado por evaporación súbita rotatoria, y similares, preferiblemente por destilación a vacío.

20 La etapa b) del procedimiento anterior se puede llevar a cabo por adición de cantidad suficiente de agente desalquilante al producto resultante con el fin de desalquilar los grupos alquilo de la (R)-9-[2-(dietilfosfono-metoxi)-propil]-adenina de Fórmula II.

El agente desalquilante para su uso en el procedimiento de desalquilación se puede seleccionar del grupo que consiste en haluros de trialquil-sililo, tales como cloro-trimetil-silano, bromo-trimetil-silano y yodo-trimetil-silano y similares; ácido bromhídrico y ácido metano-sulfónico; preferiblemente el agente desalquilante es ácido bromhídrico.

25 La temperatura de reacción debe ser suficiente para efectuar la desalquilación. Típicamente, la temperatura de reacción puede ser desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferiblemente, la temperatura de reacción es de aproximadamente 65°C a aproximadamente 110°C, más preferiblemente de aproximadamente 85°C a aproximadamente 100°C. La reacción puede tener lugar desde aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 10 horas, dependiendo del disolvente, el ácido y la temperatura elegidos. Por ejemplo, una reacción llevada a cabo a una temperatura de 90°C a 95°C, se completa en aproximadamente 4 horas.

30 Después de la terminación de la reacción de desalquilación, la masa de reacción resultante se puede enfriar hasta la temperatura ambiente, después de la eliminación de las sales sub-productos sólidas que se producen, tal como por filtración, pudiéndose separarse el filtrado y lavarse con un disolvente orgánico inmiscible en agua. El disolvente orgánico inmiscible en agua incluye, aunque sin limitación, éteres tales como éter dietílico, éter isopropílico, éter metil-terc-butílico y similares, y sus mezclas; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo y similares, y sus mezclas; los hidrocarburos aromáticos incluyen, aunque sin limitación, tolueno, xilenos, tales como o-, p- y m-xileno y similares, y sus mezclas; preferiblemente, el disolvente orgánico inmiscible en agua es cloruro de metileno, éter metil-terc-butílico y tolueno, más preferiblemente cloruro de metileno. Después de separar el disolvente orgánico inmiscible en agua de la capa acuosa, el agua resultante que contiene el producto deseado se puede separar ajustando el pH de la reacción de aproximadamente 2 a aproximadamente 4, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 3.

El ajuste del pH puede llevarse a cabo con bases, en donde las bases son conocidas en la técnica, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, preferiblemente la base es hidróxido de sodio.

45 El tenofovir resultante se puede aislar por cristalización en disolventes, precipitación con disolventes y similares. El tenofovir se puede recuperar por cualquier método convencional conocido en la técnica, por ejemplo, filtración. Típicamente, si está implicada agitación, la temperatura durante la agitación puede variar desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente +20°C, preferiblemente desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente +10°C, más preferiblemente a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C.

50 El producto tenofovir resultante puede opcionalmente ser puesto en suspensión o ser cristalizado en agua. La suspensión o cristalización se pueden llevar a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente 75°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente de aproximadamente 95°C a aproximadamente 100°C.

55 El tenofovir resultante puede aislarse enfriando la temperatura a un valor entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 30°C. El tenofovir se puede recuperar por cualquier método convencional conocido en la técnica, por ejemplo, filtración. Típicamente, si está implicada agitación, la temperatura durante la agitación puede variar desde aproximadamente -10°C a aproximadamente +20°C, preferiblemente desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente +10°C, más preferiblemente a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C.

Opcionalmente el producto resultante se puede secar más. El secado puede llevarse a cabo adecuadamente en un secador de bandeja, horno de vacío, horno de aire, secador de lecho fluidizado, secador por evaporación súbita rotatoria, secador de evaporación súbita y similares. El secado se puede llevar a cabo a una temperatura que varía desde aproximadamente 60°C hasta aproximadamente 90°C. El secado se puede realizar durante cualquier tiempo deseado hasta que se alcance la pureza requerida del producto, por ejemplo, un período de tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 20 horas. Un nivel de alta pureza del tenofovir resultante, obtenido por el procedimiento antes mencionado, puede ser de una pureza química de al menos aproximadamente 97%, medida por HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 98%, medida por HPLC y más preferiblemente al menos aproximadamente 99%, medida por HPLC.

El tenofovir recuperado usando el procedimiento de la presente invención está sustancialmente libre de 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) de Fórmula III.

La presente invención proporciona además un procedimiento para preparar tenofovir, que comprende:

a) hacer reaccionar 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) de Fórmula III con fosfonato de di-Alk-p-toluenosulfoniloxi-metilo en presencia de un complejo de alquil-metal de Fórmula R<sup>1</sup>-MX, en un disolvente orgánico para obtener (R)-9-[2-(di-Alk-fosfono-metoxi)-propil]-adenina de Fórmula II, en donde "Alk" representa alquilo de C<sub>1-4</sub>, preferiblemente etilo,

b) desalquilar el compuesto resultante de Fórmula II con un agente desalquilante adecuado para obtener tenofovir,

en donde "R<sup>1</sup>" representa un alquilo de C<sub>1-8</sub> de cadena lineal o ramificada, tal como metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y similares; "M" representa un catión metálico divalente seleccionado de berilio, magnesio, calcio, estroncio y bario; y "X" representa haluro, acetato o trifluorometano-sulfonato. El haluro incluye, aunque sin limitación, fluoruro, bromuro, cloruro, yoduro y similares. Preferiblemente, el complejo de alquil-metal es haluro de alquil-magnesio, más preferiblemente cloruro de n-butil-magnesio.

El disolvente orgánico incluye, aunque sin limitación, amidas, éteres, hidrocarburos aromáticos y nitrilos y similares, y sus mezclas. Las amidas incluyen, aunque sin limitación, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metil pirrolidinona, hexametilfosforamida y similares, y sus mezclas; los éteres incluyen, aunque sin limitación éter dimetilico, éter dietílico, éter metil-etílico, éter diisopropílico, éter metil-terc-butílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares, y sus mezclas; los hidrocarburos aromáticos incluyen, aunque sin limitación, tolueno, xilenos, tales como o-, p- y m-xileno, anisol y similares, y sus mezclas; los nitrilos incluyen, aunque sin limitación, acetónitrilo, propionitrilo y similares, y sus mezclas. Preferiblemente, el disolvente orgánico se selecciona de dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tolueno, tetrahidrofurano, éter diisopropílico, éter metil-etílico, éter metil-terc-butílico y sus mezclas, más preferiblemente tetrahidrofurano.

El fosfonato de di-Alk-p-toluenosulfoniloxi-metilo es fosfonato de di- alquil C<sub>1-4</sub>-p-tolueno-sulfoniloxi-metilo, en donde el alquilo de C<sub>1-4</sub> representa metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, y similares; preferiblemente fosfonato de dietil-p-toluenosulfoniloxi-metilo y puede variar desde aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes en moles por mol de HPA de partida, preferiblemente alrededor de 1,5 equivalentes en moles por mol de HPA de partida.

La temperatura de reacción debe ser suficiente para efectuar la conversión de HPA en tenofovir. Típicamente, la temperatura de reacción puede ser desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferiblemente, la temperatura de reacción es de aproximadamente 45°C a aproximadamente 85 °C, más preferiblemente de aproximadamente 60°C a aproximadamente 70°C. La reacción puede durar desde aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 10 horas, dependiendo del catalizador, el disolvente y la temperatura elegidos. Por ejemplo, una reacción realizada con cloruro de n-butil-magnesio a una temperatura de 60°C a 65°C, se completa en aproximadamente 4 horas.

La capa orgánica resultante que contiene (R)-9-[2-(dietilfosfono-metoxi)-propil]-adenina de Fórmula II se puede procesar además directamente en el mismo recipiente de reacción para formar tenofovir de Fórmula I. Alternativamente, el disolvente de la capa orgánica puede ser concentrado a vacío para obtener el residuo por cualquier método conocido en la técnica, al final de la reacción y seguido por cristalización opcional en el compuesto sólido. La etapa de concentración puede ser, por ejemplo, destilación, evaporación, secado por rotación (tal como con el rotavapor Buchi), liofilización, secado en lecho fluidizado, secado por evaporación súbita, secado por evaporación súbita rotatoria, y similares, preferiblemente por destilación a vacío.

La (R)-9-[2-(dietilfosfono-metoxi)-propil]-adenina (un compuesto de Fórmula II) así obtenido se convierte en tenofovir (un compuesto Fórmula I) por el procedimiento de desalquilación antes descrito.

La presente invención abarca métodos de preparar tenofovir y uno de sus ésteres o sales farmacéuticamente aceptables, con alta pureza. Los procedimientos de la invención permiten una síntesis económica, tiempos de reacción más cortos y rendimientos de alta pureza.



La presente invención proporciona ésteres o sales de tenofovir farmacéuticamente aceptables obtenidos por un procedimiento que comprende proporcionar un tenofovir obtenido por el procedimiento antes descrito, como material de partida o como un producto intermedio, en donde el rendimiento y la pureza de sus ésteres o sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente la sal fumarato de tenofovir-disoproxil puede tener una pureza igual o mayor que aproximadamente 99,5%, determinada por HPLC.

La presente invención proporciona además un procedimiento para una preparación de ésteres o una sal de tenofovir farmacéuticamente aceptables, preferiblemente tenofovir-disoproxil o una de sus sales, tales como fumarato, fosfato, ferulato, sal de ácido cafeico, sal de ácido p-cumárico, sal de ácido sinápico y similares; más preferiblemente la sal fumarato de tenofovir-disoproxil, que comprende:

a) proporcionar un tenofovir obtenido por los procedimientos descritos anteriormente disuelto en uno o más disolventes orgánicos, y una base,

b) calentar la mezcla de reacción de aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C, preferiblemente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C,

c) tratar la mezcla de reacción resultante con carbonato de clorometilo e isopropilo para obtener tenofovir-disoproxil,

d) salificar el tenofovir-disoproxil resultante en fumarato de tenofovir-disoproxil.

en donde el uno o más disolventes orgánicos de la etapa a) incluyen, aunque sin limitación, amidas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidinona y similares, y sus mezclas; hidrocarburos, tales como ciclohexano, tolueno, xileno y similares, y sus mezclas; y la base incluye, aunque sin limitación, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina y similares, y sus mezclas. Preferiblemente, el disolvente orgánico es N-metilpirrolidinona y la base es trietilamina.

La etapa (c) de la reacción de carbonato de clorometilo e isopropilo con tenofovir obtenido por los procedimientos descritos anteriormente se puede realizar a la temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C. La reacción puede durar desde aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 10 horas, dependiendo del disolvente, la base y la temperatura elegidos. Por ejemplo, una reacción realizada con N-metilpirrolidinona, trietilamina como base y a una temperatura de 50°C a 55°C, se completa en aproximadamente 3 horas.

Después de finalizada la reacción, la masa de reacción resultante se puede enfriar hasta la temperatura ambiente, después de la eliminación de las sales sólidas subproductos que se producen, tal como por filtración, pudiendo ser separada la capa orgánica del filtrado y lavada con agua. Después de separar el agua de la capa orgánica que contiene el producto tenofovir-disoproxil, se puede separar el producto deseado añadiendo más agua a la capa orgánica y ajustando el pH de la reacción desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 8, preferiblemente desde aproximadamente 6,5 hasta aproximadamente 7,5, con una base, tal como amoníaco acuoso, y separar la capa orgánica que contiene el producto y evaporarla completamente a vacío.

La etapa (d) del procedimiento de salificación se puede realizar mezclando tenofovir-disoproxil obtenido por el procedimiento descrito anteriormente con ácido fumárico en uno o más disolventes orgánicos. Uno o más disolventes orgánicos incluyen, aunque sin limitación, alcohol de C<sub>1-4</sub>, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y similares, y sus mezclas; ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares, y sus mezclas. Preferiblemente, el uno o más disolventes orgánicos se seleccionan de metanol, isopropanol, acetato de etilo y más preferiblemente isopropanol.

El ácido fumárico puede variar desde aproximadamente 0,8 hasta aproximadamente 2 equivalentes en moles por mol del tenofovir-disoproxil de partida, preferiblemente desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,5 moles. El ácido fumárico se puede añadir bien como una solución en un disolvente orgánico o se puede añadir como un sólido a la solución de tenofovir-disoproxil en un disolvente orgánico. La secuencia de adición del ácido fumárico no es particularmente crítica. Adicionalmente, la formación de la sal del ácido fumárico se puede realizar de cualquier manera conocida, por ejemplo, el ácido fumárico se puede añadir a la solución de tenofovir-disoproxil o la solución de tenofovir-disoproxil se puede añadir al ácido fumárico.

Opcionalmente, se calienta la solución para disolver el tenofovir-disoproxil, típicamente la solución se calienta a una temperatura con un valor de al menos aproximadamente 45°C a aproximadamente 65°C. Preferiblemente, la solución se calienta a una temperatura con un valor de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C. La solución de reacción se puede enfriar a una temperatura de aproximadamente 20°C o menor de manera que el fumarato de tenofovir-disoproxil se pueda aislar por técnicas convencionales.

En otro aspecto de la presente invención, el fumarato de tenofovir-disoproxil así obtenido se puede purificar más poniendo en suspensión el fumarato de tenofovir-disoproxil en un disolvente tipo éster, tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares, y sus mezclas, prefiriéndose el acetato de etilo.

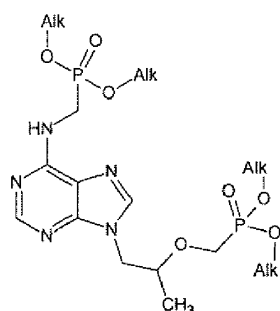
La presente invención proporciona un fumarato de tenofovir-disoproxil, obtenido por el procedimiento descrito en la presente memoria, que tiene una pureza de al menos aproximadamente 97%, medida por HPLC, preferiblemente al

menos aproximadamente 98%, medida por HPLC, y más preferiblemente al menos aproximadamente 99,5%, medida por HPLC; y está sustancialmente libre de 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) de Fórmula III, en donde el término "sustancialmente libre" se refiere al fumarato de tenofovir-disoproxil que tienen menos de aproximadamente 0,15% del compuesto de Fórmula III, medido por HPLC, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1% del compuesto de Fórmula III, medido por HPLC, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 0,05% del compuesto de Fórmula III, medido por HPLC.

La publicación 467 y la patente 788 describen procedimientos para la preparación de tenofovir, en los que estaba implicado hidruro de sodio o hidruro de litio como base, durante la reacción de 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) con fosfonato de dietil-p-toluenosulfonyloxi-metilo, dando como resultado tenofovir que contenía altos niveles de 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina no convertida. En contraste, el procedimiento descrito en la presente memoria conduce a un tenofovir, en el que puede estar implicada una sal metálica junto con una base para mejorar la velocidad de la reacción. Particularmente, el procedimiento descrito en la presente memoria permite que se pueda preparar un tenofovir con un nivel sustancialmente menor de HPA.

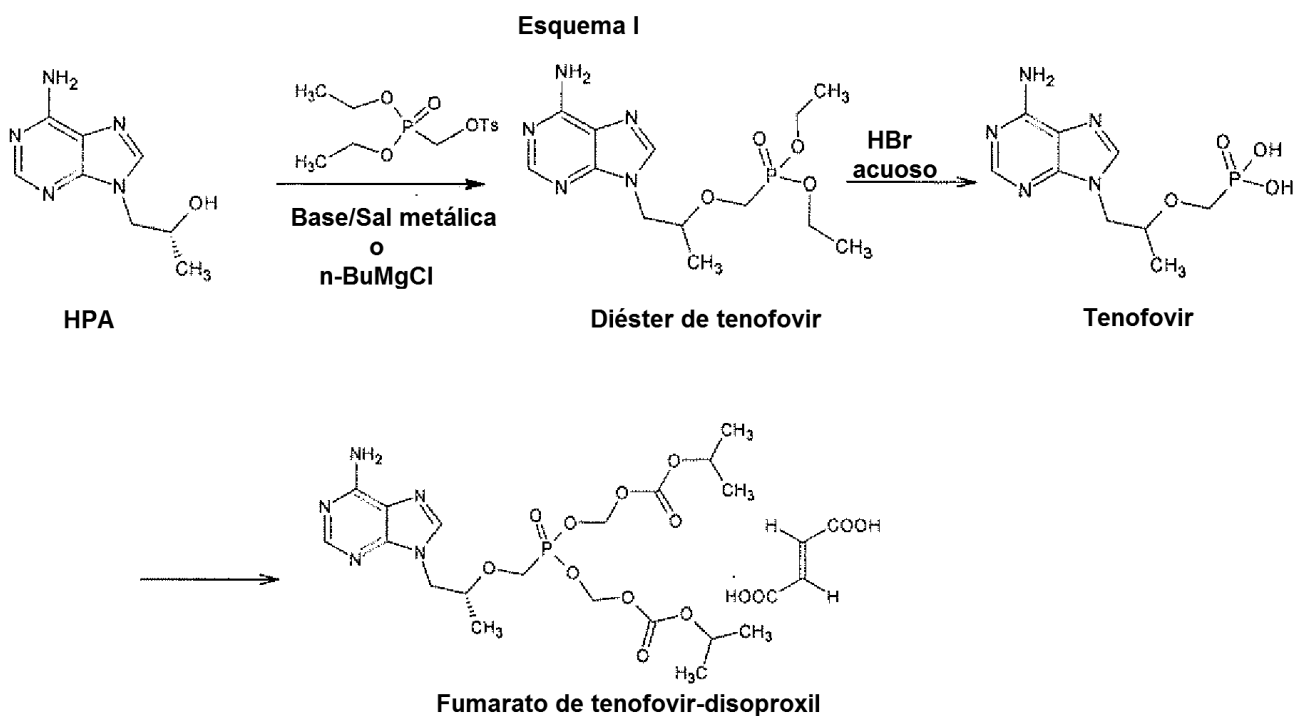
Una preparación comparativa de tenofovir utilizando un procedimiento en presencia de hidruro de sodio o hidruro de litio como se describe en otros procedimientos, proporcionó un tenofovir que tenía menor conversión del HPA y contenía alto nivel de N-alkil-tenofovir de la Fórmula IV que el del presente procedimiento. Los resultados se resumen en la Tabla I, como se muestra a continuación en el Ejemplo 6, donde los valores se expresan en porcentaje en peso (% peso/peso) determinados por HPLC.

El N-alkil-tenofovir de Fórmula IV es:



en donde "Alk" representa metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo o isobutilo.

En una realización preferida de la presente invención, tenofovir, o su éster o una de sus sales, se prepara de acuerdo con el Esquema I:



La presente invención proporciona además tenofovir-disoproxil, o una sal farmacéuticamente aceptable preferiblemente fumarato de tenofovir-disoproxil, obtenido por el procedimiento descrito en la presente memoria, que tiene un contenido relativamente bajo de una o más impurezas volátiles orgánicas.

- 5 La presente invención proporciona un tenofovir-disoproxil o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; preferiblemente la sal fumarato obtenida usando el procedimiento descrito en la presente memoria, puede tener un contenido de disolvente residual que esté dentro de los límites establecidos por las directrices de la *Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano* ("ICH"). El nivel de disolvente de la directriz depende del tipo de disolvente, pero no es mayor de aproximadamente 5000 ppm, ni de aproximadamente 4000 ppm ni de aproximadamente 3000 ppm.
- 10 La presente invención proporciona un fumarato de tenofovir-disoproxil, obtenido por el procedimiento descrito en la presente memoria, que tiene menos de aproximadamente 800 partes por millón (ppm) de alcoholes de C<sub>1-4</sub>, tales como metanol, etanol, isopropanol, preferiblemente menos de aproximadamente 500 ppm; menos de aproximadamente 500 ppm de acetona, preferiblemente menos de aproximadamente 200 ppm; menos de aproximadamente 500 ppm de acetato de etilo, preferiblemente menos de aproximadamente 200 ppm; menos de aproximadamente 500 ppm de tolueno, preferiblemente menos de aproximadamente 200 ppm; menos de aproximadamente 500 ppm de ciclohexano, preferiblemente menos de aproximadamente 200 ppm; menos de aproximadamente 500 ppm de tetrahydrofurano, preferiblemente menos de aproximadamente 200 ppm; menos de aproximadamente 500 ppm de diclorometano, preferiblemente menos de aproximadamente 100 ppm; menos de aproximadamente 500 ppm de dimetilformamida, preferiblemente menos de aproximadamente 200 ppm; menos de aproximadamente 200 ppm de trietilamina, preferiblemente menos de aproximadamente 10 ppm; menos de aproximadamente 500 ppm de N-metilpirrolidinona, preferiblemente menos de aproximadamente 100 ppm. La presente invención proporciona además fumarato de tenofovir-disoproxil, obtenido por el procedimiento descrito en la presente memoria, que tiene menos de aproximadamente 5 ppm de acetona; menos de aproximadamente 100 ppm de isopropanol; menos de aproximadamente 3 ppm de acetato de etilo; menos de aproximadamente 16 ppm de diclorometano; menos de aproximadamente 1 ppm de ciclohexano; menos de aproximadamente 3 ppm de tolueno; menos de aproximadamente 40 ppm de dimetilformamida; menos de aproximadamente 92 ppm de N-metilpirrolidinona; y menos de aproximadamente 16 ppm de trietilamina.
- 25

La presente invención proporciona un tenofovir o su éster o sales, obtenido por el procedimiento anterior, analizado utilizando cromatografía de líquidos de alta resolución ("HPLC") con las condiciones descritas a continuación:

- |    |                                |  |
|----|--------------------------------|--|
|    | Columna:                       | Sunfire C18, (250 x 4,6) mm, 5 µm  |
|    | Temperatura de la columna:     | 45°C   |
|    | Diluyente:                     | Agua y metanol (1:1) v/v   |
|    | Caudal:                        | 0,8 mL/min   |
|    | Longitud de onda de detección: | UV 260 nm  |
|    | Volumen de inyección:          | 10 µL  |
|    | Concentración de la muestra:   | 0,5 mg/mL  |
| 30 | Fase móvil:                    |  |
|    | A)                             | Añadir 1 mL de trietilamina y 1,56 g de dihidrogenofosfato de sodio dihidrato en 1000 mL de agua. Ajustar el pH hasta 5,5 con ácido o-fosfórico. |
|    | B)                             | Metanol  |

## Programa del gradiente

Tiempo (min)	Fase móvil A % (v/v)	Fase móvil B % (v/v)
0	85	15
15	50	50
25	30	70
30	30	70
35	85	15
40	85	15

5 La presente invención proporciona un tenofovir, o su éster o sales, obtenido por el procedimiento anterior, analizado utilizando la difracción de rayos X sobre polvo con las condiciones descritas a continuación: un difractómetro de rayos X sobre polvo equipado con un ánodo de Cu ( $[\lambda] = 1,54$  angstrom), una fuente de rayos X que funciona a 30 kV, 15 mA y se utiliza un filtro de Ni para separar la radiación K-beta. Se realizan calibraciones del ángulo  $2\theta$ , utilizando un patrón de Si NIST SRM 640c. La muestra se analizó utilizando los siguientes parámetros instrumentales: intervalo de medición =  $3-45^{\circ}2\theta$ ; ancho de paso =  $0,020^{\circ}$ ; y velocidad de barrido =  $2^{\circ}$ /minuto.

10 La presente invención proporciona un tenofovir, o su éster o sales, obtenidos por el procedimiento anterior, analizado utilizando calorimetría diferencial de barrido (DSC) con las condiciones descritas a continuación: un calorímetro diferencial de barrido (DSC Q200, TA Instrumentation, Waters) a una velocidad de barrido de  $2^{\circ}\text{C}$  por minuto con un patrón de indio.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene al menos el fumarato de tenofovir-disoproxil sustancialmente puro descrito en la presente memoria y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dicha composición farmacéutica se puede administrar a un paciente mamífero en cualquier forma de dosificación, por ejemplo, líquido, polvo, elixir, solución inyectable, etc.

20 En una realización, el fumarato de tenofovir-disoproxil descrito en la presente memoria para su uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede tener un tamaño de partículas  $D_{50}$  y  $D_{90}$  inferior a aproximadamente 400 micrómetros, preferiblemente inferior a aproximadamente 200 micrómetros, más preferiblemente inferior a aproximadamente 150 micrómetros, incluso más preferiblemente inferior a aproximadamente 50 micrómetros y lo más preferiblemente inferior a aproximadamente 15 micrómetros. Los tamaños de partículas del fumarato de tenofovir-disoproxil preparado de acuerdo con la presente invención se pueden obtener moliendo, triturando, micronizando u otro método de reducción del tamaño de partículas conocido en la técnica para llevar el fumarato de tenofovir-disoproxil en estado sólido a cualquiera de los intervalos de tamaños de partículas deseado.

25 Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir a un experto en la técnica que lleve a cabo la invención y son meramente ilustrativos de la invención. Los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención definida en las reivindicaciones.

**Ejemplo 1:**

Preparación de Tenofovir (usando amiduro sódico y cloruro de magnesio).

30 Un matraz de fondo redondo limpio de 3 bocas de 2 L equipado con agitador mecánico, cavidad para termómetro y embudo de adición se cargó con dimetilformamida (400 mL) y 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) de Fórmula III (100 g) a la temperatura de  $20-35^{\circ}\text{C}$ . Se enfrió a  $0-5^{\circ}\text{C}$ , se añadió amiduro sódico (40,4 g) a la temperatura de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se calentó a  $25-30^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se añadió cloruro de magnesio (49,2 g) y se agitó durante 1 hora a  $25-30^{\circ}\text{C}$ . A la masa de reacción se añadió tolueno (300 mL), se calentó a  $50-55^{\circ}\text{C}$ , se agitó durante 4 horas a la misma temperatura y luego de nuevo se calentó a  $75-80^{\circ}\text{C}$ . A esta temperatura se añadió fosfonato de dietil-p-toluenosulfoniloxi-metilo (DESMP) (250 g) y se agitó durante 4 horas a la misma temperatura. La reacción se monitorizó por HPLC y se observó que se había formado el 78% del producto de reacción. Se separó el disolvente de la mezcla de reacción por destilación a vacío por debajo de  $70^{\circ}\text{C}$  obteniéndose (R)-9-[2-(dietilfosfono-metoxi)-propil]-adenina de Fórmula II como un residuo espeso. Se enfrió el residuo resultante hasta  $25-35^{\circ}\text{C}$  y se añadió ácido bromhídrico acuoso (650 mL). Se calentó a  $90-95^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Después de completada la reacción, la masa de reacción se enfrió hasta  $25-30^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se filtraron las sales formadas y

se lavaron con cloruro de metileno (300 mL). Se recogió el filtrado, se separó la capa de cloruro de metileno de la capa acuosa y luego se ajustó el pH de la capa acuosa a 2,5-3 con solución de hidróxido de sodio al 50% a 20-30°C. Se agitó la solución durante 1 hora a 20-25°C, se enfrió hasta 0-5°C y a continuación se agitó durante 4 horas. Se filtró el producto precipitado, se lavó con agua fría (100 mL) y después se lavó con acetona fría (100 mL). Al producto húmedo resultante se añadió agua (900 mL), se calentó a 90-95°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se enfrió hasta 25-30°C, luego hasta 0-5°C y se agitó durante 4 horas. Se filtró el producto, se lavó con agua fría (50 mL) y después se lavó con acetona fría (100 mL). El producto húmedo se secó a 70-75°C bajo presión reducida obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Rendimiento: 90 gramos.

10 Pureza por HPLC: 98,5%

HPA: No detectada

La XRPD se representa en la Figura 1

### Ejemplo 2:

Preparación de tenofovir (utilizando hidruro de sodio y cloruro de magnesio).

15 Un matraz de fondo redondo limpio de 3 bocas de 2 L equipado con agitador mecánico, cavidad para termómetro y embudo de adición se cargó con dimetilformamida (500 mL) y 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina de Fórmula III (100 g) a la temperatura de 20-35°C. Se enfrió hasta 0-5°C, se añadió hidruro de sodio (41,5 g) y se agitó durante 60 minutos a la misma temperatura. Se calentó a 25-30°C, se añadió cloruro de magnesio (56 g) y se agitó durante 2 horas a 25-30°C. A la masa de reacción se añadió fosfonato de dietil-p-toluenosulfoniloxi-metilo (225 g) a 25-30°C y se agitó 20 1 hora a la misma temperatura. Se calentó a 70-75°C y se agitó durante 4 horas a la misma temperatura. La reacción se monitorizó por HPLC y se observó que se había formado el 75% del producto de reacción. Se enfrió la temperatura de reacción hasta 25-30°C, se añadió metanol (20 mL) y a continuación se separó el disolvente de la mezcla de reacción por destilación a vacío por debajo de 70°C obteniéndose (R)-9-[2-(dietilfosfono-metoxi)-propil]-adenina de Fórmula II como un residuo espeso. Se enfrió el residuo resultante hasta 25-35°C y se añadió ácido bromhídrico acuoso (524 mL). Se calentó a 90-95°C y se agitó durante 5 horas a la misma temperatura. Después de 25 completada la reacción, la masa de reacción se enfrió hasta 25-30°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se filtraron las sales formadas y se lavaron con cloruro de metileno (300 mL). Se recogió el filtrado, se separó la capa de cloruro de metileno de la capa acuosa y luego se ajustó el pH de la capa acuosa a 2,5-3 con solución de hidróxido de sodio al 50% a 20-30°C. Se enfrió la solución hasta 0-5°C y se agitó durante 4 horas. Se filtró el 30 producto precipitado, se lavó con agua fría (100 mL) y después se lavó con acetona fría (100 mL). Al producto húmedo resultante se añadió agua (1200 mL), se calentó a 95-100°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se enfrió hasta 25-30°C, luego hasta 0-5°C y se agitó durante 4 horas. Se filtró el producto, se lavó con agua fría (50 mL) y después se lavó con acetona fría (100 mL). El producto húmedo se secó a 70-75°C bajo presión reducida obteniéndose el compuesto del epígrafe.

35 Rendimiento: 85 gramos.

Pureza por HPLC: 98,7%

HPA: No detectada

### Ejemplo 3:

Preparación de tenofovir (usando amiduro sódico y acetato de magnesio).

40 Un matraz de fondo redondo limpio de 3 bocas de 2 L equipado con agitador mecánico, cavidad para termómetro y embudo de adición se cargó con dimetilformamida (200 mL) y 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina de Fórmula III (50 g) a la temperatura de 20-35°C. Se enfrió hasta 0-5°C, se añadió amiduro sódico (20,2 g) a la temperatura de 0°C a -10°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se calentó a 25-30°C y se agitó durante 2 horas a la 45 misma temperatura. Se añadió acetato de magnesio (36,8 g) y se agitó durante 1 hora a 25-30°C. Se calentó a 60-65°C, se agitó durante 2 horas a la misma temperatura y a continuación se calentó de nuevo a 75-80°C. A esta temperatura se añadió fosfonato de dietil-p-toluenosulfoniloxi-metilo (125 g) y se agitó durante 4 horas a la misma temperatura. La reacción se monitorizó por HPLC y se observó que se había formado el 55% del producto. Se separó el disolvente de la mezcla de reacción por destilación a vacío por debajo de 70°C obteniéndose (R)-9-[2-(dietilfosfono-metoxi)-propil]-adenina de Fórmula II como un residuo espeso. Se enfrió el residuo resultante hasta 25-35°C y se 50 añadió ácido bromhídrico acuoso (330 mL). Se calentó a 90-95°C y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Después de completada la reacción, la masa de reacción se enfrió hasta 25-30°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se filtraron las sales formadas y se lavaron con cloruro de metileno (150 mL). Se recogió el filtrado, se separó la capa de cloruro de metileno de la capa acuosa y luego se ajustó el pH de la capa acuosa a 2,5-3 con solución de hidróxido de sodio al 50% a 20-30°C. Se agitó la solución durante 1 hora a 20-25°C, se enfrió hasta 0-5°C y a continuación se agitó durante 4 horas. Se añadió acetona (100 mL) a 0-5°C y se agitó durante 2 horas. Se 55

5 filtró el producto precipitado, se lavó con agua fría (50 mL) y después se lavó con acetona fría (50 mL). Al producto húmedo resultante se añadió agua (175 mL), se calentó a 90-95°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se enfrió hasta 25-30°C, luego hasta 0-5°C y se agitó durante 4 horas. Se filtró el producto, se lavó con agua fría (25 mL) y después se lavó con acetona fría (50 mL). El producto húmedo se secó a 70-75°C bajo presión reducida obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Rendimiento: 38 gramos.

Pureza por HPLC: 97,5%

#### Ejemplo 4:

Preparación de tenofovir (usando cloruro de n-butil-magnesio).

10 Un matraz de fondo redondo limpio de 3 bocas de 2 L equipado con agitador mecánico, cavidad para termómetro y embudo de adición se cargó con tetrahidrofurano (100 mL) y 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina de Fórmula III (20 g) a la temperatura de 20-35°C. Se enfrió hasta 0-5°C y se añadió cloruro de n-butil-magnesio (78 mL, solución 2M en tetrahidrofurano). Se agitó durante 30 minutos a 0-5°C, a continuación se calentó a 25-30°C y se agitó durante 2  
15 horas a la misma temperatura. Se calentó de nuevo a la temperatura de 65-70°C y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. A esta temperatura se añadió fosfonato de dietil-p-toluenosulfoniloxi-metilo (45 g) y se agitó durante 10 horas a la misma temperatura. Después de completada la reacción, se separó el disolvente de la mezcla de reacción por destilación a vacío por debajo de 60°C obteniéndose (R)-9-[2-(dietilfosfono-metoxi)-propil]-adenina de Fórmula II como un residuo. Se enfrió el residuo resultante hasta 25-35°C y se añadió ácido bromhídrico acuoso (130 mL). Se calentó a 90-95°C y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Después de completada la reacción,  
20 la masa de reacción se enfrió hasta 25-30°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se filtraron las sales formadas y se lavaron con cloruro de metileno (300 mL). Se recogió el filtrado, se separó la capa de cloruro de metileno de la capa acuosa y luego se ajustó el pH de la capa acuosa a 2,5-3 con solución de hidróxido de sodio al 50% a 20-30°C. Se agitó la solución durante 1 hora a 20-25°C, se enfrió hasta 0-5°C y a continuación se agitó durante 4 horas. Se filtró el producto precipitado, se lavó con agua fría (30 mL) y después se lavó con acetona fría (30  
25 mL). Al producto húmedo resultante se añadió agua (200 mL), se calentó a 90-95°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se enfrió hasta 25-30°C, luego hasta 0-5°C y se agitó durante 4 horas. Se filtró el producto, se lavó con agua fría (30 mL) y después se lavó con acetona fría (300 mL). El producto húmedo se secó a 70-75°C bajo presión reducida obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Rendimiento: 14 gramos.

30 Pureza por HPLC: 98,2%

#### Ejemplo 5:

Preparación de fumarato de tenofovir-disoproxil.

35 Un matraz de fondo redondo limpio de 3 bocas de 1 L equipado con agitador mecánico, cavidad para termómetro, embudo de adición y trampa de Dean-Stark se cargó con ciclohexano (400 mL), tenofovir (50 g, obtenido en el Ejemplo 1) y trietilamina (34 g) a la temperatura de 20-35°C. Se calentó a 80-85°C, se agitó durante 2 horas y simultáneamente se retiró el agua liberada. Después de completada la eliminación del agua de la mezcla de reacción, el disolvente se eliminó completamente de la mezcla de reacción por destilación a vacío por debajo de 65°C y al residuo obtenido se añadió N-metil-pirrolidinona (150 mL) y trietilamina (34 g) a 25-30°C. Se calentó a 50-55°C, se añadió carbonato de clorometilo e isopropilo (125 g) a la misma temperatura y se agitó durante 4 horas. Después de  
40 completada la reacción, la masa de reacción se enfrió hasta 20-25°C, se lavó con ciclohexano (200 mL) y se separó la capa orgánica que contenía el producto. A la capa orgánica se añadió cloruro de metileno (500 mL) y se agitó durante 1 hora a 10-15°C. Se filtraron las sales formadas, se lavó el filtrado con agua (500 mL), se separaron las capas y se añadió agua (500 mL) a la capa orgánica. Se ajustó el pH a 6,5-7,5 con una solución de amoníaco al 10% y se separó la capa orgánica de la capa acuosa. El disolvente se eliminó de la capa orgánica bajo vacío por  
45 debajo de 35°C obteniéndose un producto oleoso y luego el producto oleoso se diluyó con isopropanol (150 mL).

50 Un matraz de fondo redondo limpio de 3 bocas de 1 L equipado con agitador mecánico, cavidad para termómetro y embudo de adición se cargó con isopropanol (350 mL) y ácido fumárico (19 g). Se calentó a 50-55°C, se agitó durante 20 minutos y se añadió la solución de producto oleoso obtenida anteriormente a 50-55°C. Se agitó durante 30 minutos a esta temperatura, se enfrió hasta 25-30°C y se agitó durante 1 hora. De nuevo se enfrió hasta 0-5°C y se agitó durante 4 horas. El producto se filtró y se lavó con isopropanol frío (75 mL). El producto húmedo se secó a 35-40°C bajo presión reducida obteniéndose el compuesto del epígrafe en bruto (80 g).

55 Otro matraz de fondo redondo limpio de 3 bocas de 1 L equipado con agitador mecánico, cavidad para termómetro y embudo de adición se cargó con acetato de etilo (450 mL) y el producto en bruto (80 g) a una temperatura de 10-15°C. Se agitó la suspensión durante 1 hora, se filtró el producto y se lavó con acetato de etilo frío (50 mL). El producto húmedo se secó a 35-40°C durante 6 horas bajo presión reducida obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Rendimiento: 55 gramos.

Pureza por HPLC: 98,9%

HPA: No detectada

La XRPD se representa en la Figura 2

5 La DSC se representa en la Figura 3

Disolventes residuales:

Disolvente	Contenido (ppm)	Disolvente	Contenido (ppm)
Acetona	menor de 5	Tolueno	menor de 3
Isopropanol	142	Dimetilformamida	menor de 40
Acetato de etilo	menor de 3	N-metil-pirrolidinona	92
Diclorometano	menor de 16	Trietilamina	menor de 16
Ciclohexano	menor de 1		

#### Ejemplo 6:

10 Se preparó tenofovir a partir de 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina de Fórmula III usando hidruro de sodio como base sin el uso de una sal metálica, siguiendo un procedimiento análogo al empleado en el Ejemplo 2, como se describe en la siguiente Tabla I (resultados después de 4 horas de reacción monitorizada por HPLC):

Tabla I:

HPA	Hidruro de sodio	Cloruro de magnesio	DESMP	Tenofovir	HPA	Fórmula IV
10 g	2,5 g	Nada	25 g	15%	25%	12%
10 g	5 g	Nada	20 g	40%	13%	12%

15 A continuación se presentan en la Tabla II las mediciones, utilizando HPLC, de tres lotes de tenofovir después de 4 horas de reacción monitorizada por HPLC, preparados de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

Tabla II:

Base	Sal metálica	Tenofovir	HPA	Fórmula IV
Amiduro sódico	Cloruro de magnesio	78%	3%	4%
Hidruro de sodio	Cloruro de magnesio	75%	5%	4%
Amiduro sódico	Acetato de magnesio	55%	11%	5%

20 La Tabla I muestran que el nivel de pureza de tenofovir obtenido a partir de HPA, que utiliza una base tal como hidruro de sodio o hidruro de litio solo, en lugar de la combinación de una base y una sal metálica, en contraste con el procedimiento descrito en la presente memoria, es un nivel de conversión mayor de tenofovir a partir de HPA, como se muestra en la Tabla II.

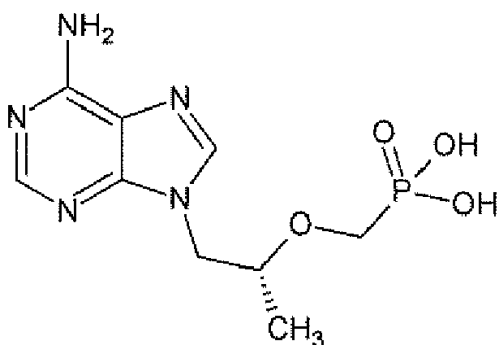
Se entenderá que pueden realizarse diversas modificaciones a las realizaciones descritas en la presente memoria. Por tanto, la descripción anterior no debe interpretarse como limitativa, sino meramente como ilustrativa de las reali-

zaciones preferidas. Por ejemplo, las funciones descritas anteriormente e implementadas como el mejor modo para realizar la presente invención son sólo con fines ilustrativos. Otras disposiciones y métodos pueden ser implementados por los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de esta invención. Además, los expertos en la técnica contemplarán otras modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones que se acompañan.



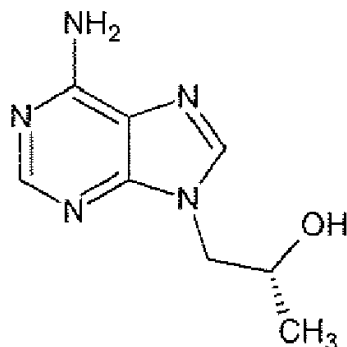
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de tenofovir de Fórmula I, que comprende:



Fórmula I

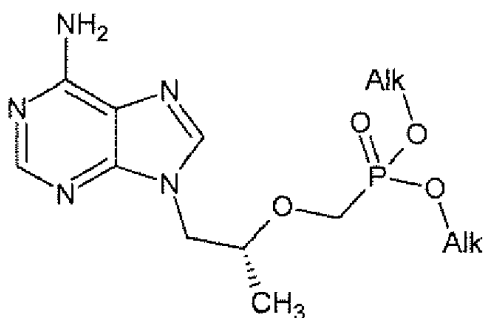
- a) hacer reaccionar 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) de Fórmula III



Fórmula III

5

con fosfonato de di-Alk-p-toluenosulfoniloxi-metilo en presencia de una base y una sal metálica representada por la Fórmula  $MX_2$ , en donde "M" representa un catión metálico divalente y "X" representa haluro, acetato o trifluorometano-sulfonato, en un disolvente orgánico para obtener (R)-9-[2-(di-Alk-fosfono-metoxi)-propil]-adenina de Fórmula II;



Fórmula II

10 en donde "Alk" representa alquilo de  $C_{1-4}$ ;

- b) desalquilar el compuesto resultante de Fórmula II con un agente desalquilante para obtener tenofovir.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el alquilo de  $C_{1-4}$  se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo e isobutilo.

15 3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en donde la base se selecciona del grupo que consiste en hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, bases de amida, alcóxidos de metales alcalinos y compuestos de alquil-litio.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en donde la base se selecciona del grupo que consiste en hidruro de sodio, hidruro de litio, amiduro sódico, amiduro potásico, dimetil-amiduro sódico, metóxido de sodio y butil-litio.
5. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el catión metálico divalente se selecciona del grupo que consiste en zinc, berilio, magnesio, calcio, estroncio y bario.
- 5 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el catión metálico divalente es magnesio.
7. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el haluro se selecciona del grupo que consiste en fluoruro, bromuro, cloruro y yoduro.
8. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en amidas, éteres, hidrocarburos aromáticos y nitrilos.
- 10 9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el disolvente orgánico se selecciona de dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metil-pirrolidinona, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y sus mezclas.
10. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la etapa (a) se realiza a una temperatura de aproximadamente 35°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente la temperatura es de aproximadamente 70°C a aproximadamente 85°C.
- 15 11. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el agente desalquilante se selecciona de haluros de trialquil-sililo, tal como cloro-trimetil-silano, bromo-trimetil-silano y yodo-trimetil-silano; ácido bromhídrico o ácido metano-sulfónico.
12. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además convertir el tenofovir en tenofovir-disoproxil o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es fumarato de tenofovir-disoproxil, que comprende:
- a) proporcionar una solución de tenofovir obtenido por el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11,
- b) tratar la solución de la etapa a) con carbonato de clorometilo e isopropilo,
- 25 c) salinizar con ácido fumárico,
- d) aislar el fumarato de tenofovir-disoproxil.
14. El procedimiento de la reivindicación 12, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es fumarato de tenofovir-disoproxil, que comprende:
- 30 a) hacer reaccionar 9-[2-(R)-(hidroxi)-propil]-adenina (HPA) con fosfonato de dietil-p-tolueno-sulfoniloxi-metilo en presencia de una base seleccionada de amiduro sódico o hidruro de sodio y una sal metálica seleccionada de cloruro de magnesio o acetato de magnesio, en un disolvente orgánico, para obtener (R)-9-[2-(dietilfosfono-metoxi)-propil]-adenina,
- b) desalquilar la (R)-9-[2-(dietilfosfono-metoxi)-propil]-adenina con ácido bromhídrico acuoso para obtener tenofovir,
- 35 c) hacer reaccionar el tenofovir con carbonato de clorometilo e isopropilo para obtener tenofovir-disoproxil,
- d) salificar el tenofovir-disoproxil con ácido fumárico para obtener fumarato de tenofovir-disoproxil.
15. El procedimiento de la reivindicación 14, en donde el disolvente orgánico es dimetilformamida, tolueno o sus mezclas.

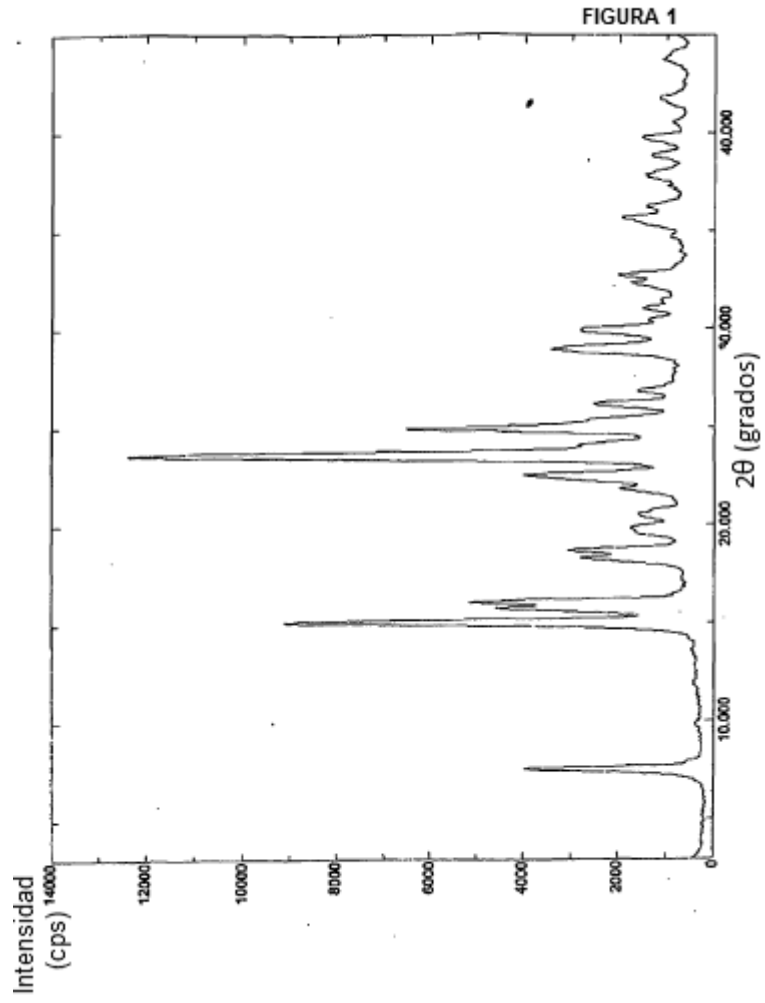


FIGURA 2

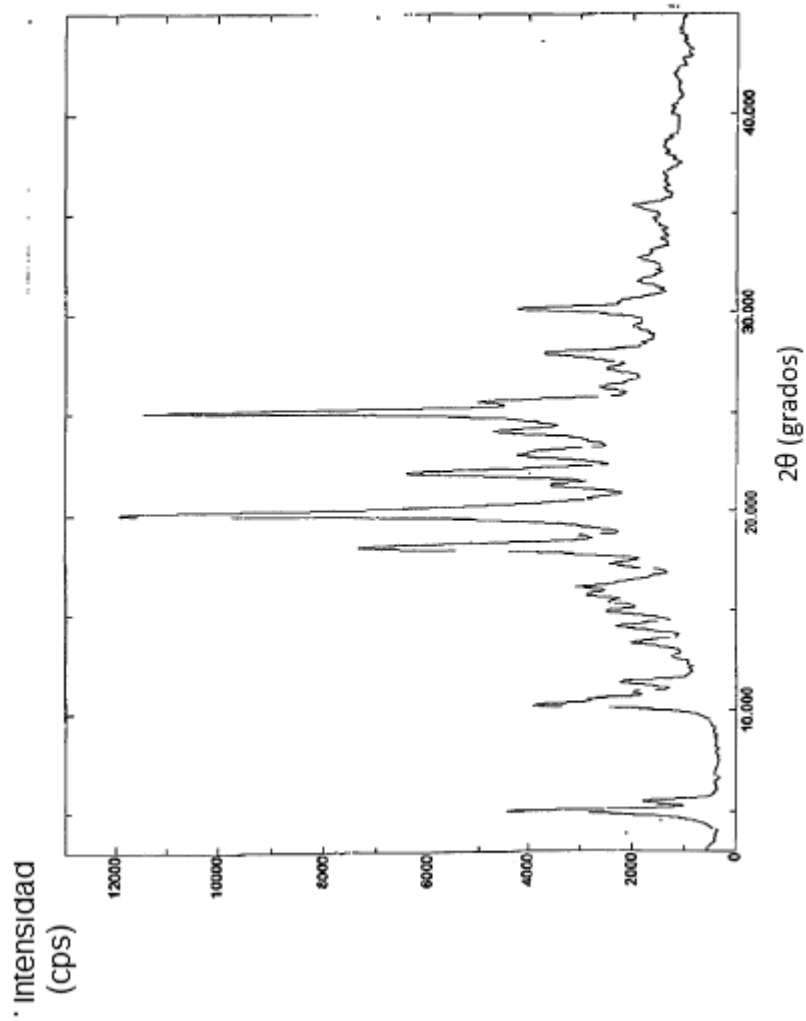


FIGURA 3

