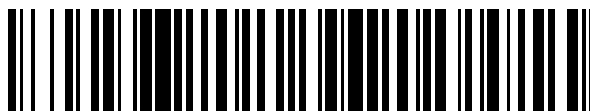


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 502**

51 Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2007** **E 07827516 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2046792**

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

30 Prioridad:

12.07.2006 IN CH12182006

31.07.2006 IN CH13522006

09.03.2007 IN CH04842007

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

27.03.2015

73 Titular/es:

MYLAN LABORATORIES LIMITED (100.0%)
Plot No. 564/A/22, Road No. 92, Jubilee Hills,
Hyderabad
500033 Andhra Pradesh, IN

72 Inventor/es:

VASIREDDY, UMA MAHESWER RAO;
VELLANKI, SIVA RAMA PRASAD;
BALUSU, RAJA BABU;
BANDI, NAGA DURGA RAO;
JUJJAVARAPU, PRAVAN KUMAR;
GINJUPALLI, SAMBASIVA RAO y
PILLI, RAMA KRISHNA

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 532 502 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

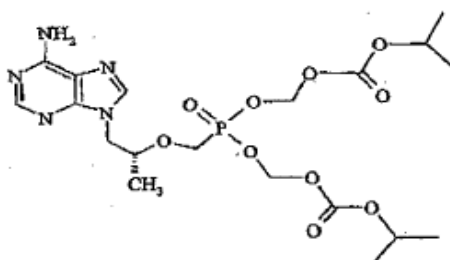
Proceso para la preparación de tenofovir

Campo de la invención:

La presente invención se relaciona con la nueva sal de Tenofovir disoproxil hemifumarato, que se prepara mediante desalquilación de ésteres de fosfonato mediante el uso de ácidos minerales seguido por la esterificación y cristalización para dar tenofovir disoproxil cristalino. El tenofovir disoproxil se convierte posteriormente en sales de fumarato con un rendimiento mejorado.

Antecedentes de la invención

El tenofovir disoproxil se conoce químicamente como 9-[2-(R)-[[bis([(isopropoxycarbonil) oxi]metoxi]fosfinoil)metoxi]propil] adenina representado por la siguiente estructura:



Tenofovir disoproxil

El compuesto anterior es un agente antiviral muy potente, particularmente para la terapia o profilaxis de infecciones retrovirales y pertenece a una clase de fármacos llamados Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (NRTI) que bloquea la transcriptasa inversa una enzima crucial para la producción viral en personas infectadas con VIH. Estos se relacionan con los Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (NRTI).

La patente de Estados Unidos US 5,733,788 describe el proceso para la preparación de (R)-9-[2-(fosfonometoxi)propil] adenina que involucra la condensación de (R)-9-[2-(hidroxilo)propil]adenina y Dietil *p*-toluenosulfoniloxi metilfosfonato en presencia de hidruro de litio en dimetilformamida seguido de desalquilación con bromotrimetilsilano en acetonitrilo.

La patente de Estados Unidos US 5,922,695 describe la ruta sintética para la preparación de (R)-9-[2-(fosfonometoxi)propilo] adenina por condensación de (R)-9-[2-(hidroxilo)propil] adenina con dietil *p*-toluenosulfoniloximetil fosfonato en presencia de ter-butóxido de litio en tetrahidrofurano seguido de desalquilación con bromotrimetilsilano en acetonitrilo. Adicionalmente, la base de tenofovir disoproxil se obtiene como aceite que se convierte posteriormente a sal de fumarato.

El documento WO 99/05150 describe un proceso para la preparación de tenofovir disoproxil fumarato, en donde el tenofovir disoproxil disuelto en alquilacetato de C₁₋₄ se trata con una cantidad equimolar (1:1) de ácido fumárico.

La patente de Estados Unidos US 2004/0018150 describe un proceso para la preparación de (R)-9-[2-(fosfonometoxi)propil] adenina donde el dietil *p*-toluenosulfoniloximetil fosfonato se condensa con (R)-9-[2-(hidroxilo)propil]adenina en presencia de isopropóxido de magnesio o terc-butóxido de magnesio en medio dimetilformamida seguido de desalquilación con bromotrimetilsilano en acetonitrilo con un rendimiento total de 48%.

La patente de Estados Unidos US 6,465,649 describe un proceso para la preparación de (R)-9-[2-(fosfonometoxi)propil] adenina por desalquilación de (R)-9-[2-(dietil fosfonometoxi)propil] adenina con clorotrimetilsilano en cloroformo a presión.

Los procesos de la técnica anterior implican el uso de reactivos muy corrosivos y costosos como el bromotrimetilsilano y el clorotrimetilsilano que requieren procedimientos de manipulación especiales. Estas diferencias constituyen una base convincente para desarrollar un procedimiento de desalquilación simple para el éster de fosfonato con mejores rendimientos sin usar reactivos caros como los trialkylsililhaluros.

Un número de procesos para la preparación de tenofovir disoproxil se han dado a conocer. En todas las referencias de la técnica anterior el tenofovir disoproxil se convierte a su sal de fumarato sin aislar la base de tenofovir disoproxil pura.

5 El proceso mencionado anteriormente tiene la desventaja de que es difícil de separar los intermedios formados durante el proceso, del producto final y, en consecuencia, se requieren procedimientos extensos de purificación a fin de obtener la calidad necesaria del producto final.

10 También se observa que durante el almacenamiento de tenofovir disoproxil en estado líquido este se convierte en mono éster de tenofovir lo que conduce a la disminución del rendimiento del producto final con inferior calidad.

Se ha encontrado ahora que la base de tenofovir disoproxil puede obtenerse como producto puro y cristalino, que puede ser manejado fácilmente y puede convertirse convenientemente en otras sales farmacéuticamente aceptadas.

Objeto de la invención:

15 El objetivo principal de la presente invención es proporcionar sal de hemifumarato de tenofovir disoproxil.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de tenofovir disoproxil hemifumarato.

20 Resumen de la invención:

La presente invención se relaciona con la nueva sal de tenofovir disoproxil hemifumarato, que se prepara mediante desalquilación de ésteres de fosfonato mediante el uso de ácidos minerales seguido por la esterificación y cristalización para dar tenofovir disoproxil cristalino. El tenofovir disoproxil se convierte posteriormente en sales de fumarato con un
25 rendimiento mejorado.

Descripción detallada de la invención:

Los inventores encontraron una nueva sal de tenofovir disoproxil, la sal de hemifumarato. El tenofovir disoproxil hemifumarato se prepara por desalquilación de (R)-9-[2-(dietil fosfonometoxi)propil]adenina para dar Tenofovir que se condensa con clorometil isopropilo carbonato para dar tenofovir disoproxil cristalino que se aísla opcionalmente. El tenofovir disoproxil cristalino se trata con equivalente estequiométrico de ácido fumárico para obtener hemifumarato. El hemifumarato obtenido se aísla por técnicas convencionales.

35 En otro aspecto, el tenofovir disoproxil hemifumarato puede ser preparado mediante la disolución de tenofovir disoproxil fumarato en un disolvente adecuado seguido por el enfriamiento de la solución y aislamiento del producto por métodos convencionales.

40 En otro aspecto, el tenofovir disoproxil hemifumarato se prepara mediante la conversión de tenofovir disoproxil fumarato en tenofovir disoproxil y el tratamiento de tenofovir disoproxil con una cantidad estequiométrica equivalente de ácido fumárico en un disolvente adecuado y con aislamiento del producto por métodos convencionales.

El espectro de PXRD de hemifumarato se caracteriza por los picos siguientes con posiciones del ángulo 2θ de aproximadamente 2θ 7.8, 8.0, 9.8, 10.5, 10.9, 11.9, 13.6, 14.2, 14.6, 16.0, 16.7, 17.2, 17.9, 18.4, 19.1, 20.3, 21.1, 21.6, 22.5, 23.3, 24.2, 25.2, 26.3, 26.7, 27.0, 28.5, 29.7, 30.3, 31.1, 31.9, 32.8, 34.7 ± 0.2

45 El contenido de ácido fumárico en la sal de hemifumarato se analizó por análisis químico y se encontró que era 10.2.

La presente invención se explicará adicionalmente en los siguientes ejemplos. El experto en la técnica entenderá cómo variar las preparaciones ejemplificadas para obtener los resultados deseados.

50 Preparación de tenofovir disoproxil hemifumarato

Ejemplo-1

Tenofovir disoproxil fumarato (100 gms, 0.1574 moles) se suspende en alcohol isopropílico (1100 ml) a 25-35°C, La suspensión se calienta a aproximadamente 60°C para una solución clara. La solución clara obtenida se mantiene por 1 hr a 60-65°C. La masa se enfría lentamente hasta 30°C en 1 hr y se vuelve a enfriar hasta 8°C y se mantiene por ½ hr a

8-10°C. El producto precipitado se filtra y se lava con isopropanol enfriado. El material húmedo se seca a 50-55°C al vacío para dar el tenofovir disoproxil hemifumarato.

Rendimiento: 82.0 Gms

Contenido de ácido fumárico: 10.2%

Ejemplo-2

Tenofovir disoproxil fumarato (100 gms, 0.1574 moles) se suspende en agua DM (500 ml) y acetato de etilo (500 ml) a 25-35°C y se ajusta el pH a neutro con solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se asienta y la capa de acetato de etilo separada se evaporó al vacío por debajo de 45°C para dar tenofovir disoproxil como residuo.

En otro matraz ácido fumárico (9.12 gm, 0.0786 moles) se suspende en alcohol isopropílico (1200 ml) a 25-35°C y se eleva la temperatura a 50°C. A la solución obtenida se añade el residuo de tenofovir disoproxil y se mantiene por 1 hr a 50°C. La masa de reacción se enfría a 25-35°C y se mantiene por 2 hrs. La masa de reacción se enfría a 10°C y se mantiene por 4 hrs. El producto cristalizado se filtra y se lava con alcohol isopropílico (100 ml). El material húmedo se seca a 50-55°C al vacío para dar el tenofovir disoproxil hemifumarato.

Rendimiento: 87.0 gms

Contenido de ácido fumárico: 10.2%

REIVINDICACIONES

1. Tenofovir disoproxil hemifumarato.
- 5 2. Tenofovir disoproxil hemifumarato de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por** picos PXRD a (2 θ) 11.9, 14.2, 14.6, 16.7, 21.1, 24.2 $\pm$ 0.2.
- 10 3. Tenofovir disoproxil hemifumarato de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por** picos PXRD a (2 θ) 7.8, 8.0, 9.8, 10.5, 10.9, 11.9, 13.6, 14.2, 14.6, 16.0, 16.7, 17.2, 17.9, 18.4, 19.1, 20.3, 21.1, 21.6, 22.5, 23.3, 24.2, 25.2, 26.3, 26.7, 27.0, 28.5, 29.7, 30.3, 31.1, 31.9, 32.8, 34.7 $\pm$ 0.2.
- 15 4. Un proceso para la preparación de tenofovir disoproxil hemifumarato que comprende:
 - i) desalquilación de (R)-9-[2-(dietilfosfonometoxi)propil]adenina para dar tenofovir.
 - ii) condensar el tenofovir con clorometil isopropil carbonato para dar tenofovir disoproxil,
 - iii) opcionalmente cristalizar para dar tenofovir disoproxil cristalino,
 - iv) tratar el tenofovir disoproxil con un equivalente estequiométrico de ácido fumárico en un disolvente orgánico y
 - 20 v) aislar el tenofovir disoproxil hemifumarato.
5. La proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el disolvente orgánico empleado es alcohol.
- 25 6. Un proceso para la preparación de tenofovir disoproxil hemifumarato que comprende:
 - i) tratar el tenofovir disoproxil con un equivalente estequiométrico de ácido fumárico en un disolvente orgánico y
 - ii) aislar el Tenofovir disoproxil hemifumarato.
- 30 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el disolvente orgánico empleado es un alcohol.