

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 074**

51 Int. Cl.:

C07D 411/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2010 E 10809247 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2488516**

54 Título: **Proceso para la preparación de lamivudina y nuevas sales en la fabricación de la misma**

30 Prioridad:

14.10.2009 IN CH24922009

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

08.07.2015

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:

**VELLANKI, SIVARAM, PRASAD;
SAHU, ARABINDA;
BALUSU, RAJABABU;
PHADURI, NAVEEN, KUMAR;
DEEVI, VENKATA, SRIMANNARAYANA;
KILARU, RAVINDRABABU;
ANNADASU, ANKAMA, NAYUDU y
DATTA, DEBASHISH**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 540 074 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 lamivudina y nuevas sales en la fabricación de la misma

5 Campo de la invención

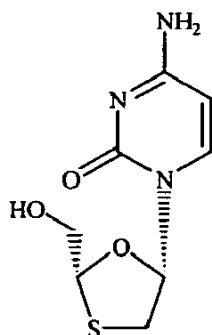
La presente invención se refiere a nuevas sales de lamivudina y el método para la preparación de las mismas. La presente invención además se refiere a procesos de preparación de la Forma-I y la Forma-II de lamivudina cristalina a partir de nuevas sales de lamivudina.

10

Antecedentes de la invención

La lamivudina de Fórmula I es un fármaco antiviral actualmente comercializado por GlaxoSmithkline y está disponible como "EPIVIR", indicado para el tratamiento contra retrovirus tales como el virus de inmunodeficiencia humano (VIH), virus de la Hepatitis B (HBV) y el virus T-linfotrófico humano (HTLV).

15



20

25

Fórmula I

30

La patente de Estados Unidos núm. 5047407 describe la preparación de (+)-(2*R*, *cis*)-4-amino-1-(2-hidroximetilo-1, 3-oxatolano-5-ilo)-(1*H*)-pirimidin-2-ona (lamivudina, 3TC), su actividad antiviral y su uso en el producto farmacéutico.

35

La patente de Estados Unidos núm. 6051709 describe el proceso para la preparación de lamivudina pura, en que la lamivudina se aísla a partir de su sal salicilato durante el desarrollo del proceso diastereoselectivo.

40

La patente de Estados Unidos núm. 5905082 proporciona un proceso para la preparación de lamivudina por separación enzimática. Esta patente además describe la existencia de dos formas polimórficas de lamivudina a saber, cristales en forma de aguja (Forma-1) y cristales bipiramidales (Forma-II). Además describe el proceso para la preparación de la Forma-I y Forma-II. Adicionalmente se debe hacer referencia a documento WO 2009/069013, documento WO 2009/037538, documento WO 2008/114279, documento WO 2007/119248 y Harris y otros, "Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2", vol. 12, 1997, páginas 2653-2659.

45

La presente invención proporciona nuevas sales de adición ácida de lamivudina y el proceso para la preparación de lamivudina a partir de estas sales. En este proceso la recuperación de ácido es cuantitativa y la calidad de la lamivudina es mejor que el proceso de salicilato. El presente proceso es rentable y se puede comercializar a gran escala.

Resumen de la invención

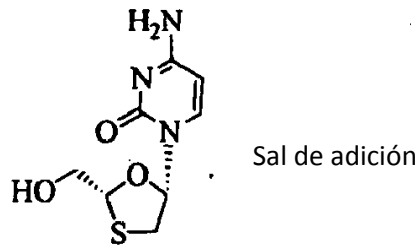
50

En un aspecto, la presente invención proporciona nuevas sales de adición ácida de (+)-(2*R*, *cis*)-4-amino-1-(2-hidroximetilo-1,3-oxatolano-5-ilo)-(1*H*)-pirimidin-2-ona, representado por la Fórmula III.

55

60

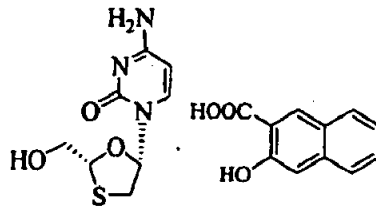
65



10
Fórmula III

15 En donde el ácido se selecciona a partir de ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido L-piroglutámico o ácido 2-metoxibenzoico

En un aspecto, la presente invención proporciona la nueva sal (+)-(2*R*, *cis*)-4-amino-1-(2-hidroximetilo-1,3-oxatolano-5-ilo)-(1*H*)-pirimidin-2-ona, del ácido 3-hidroxi-2-naftoico representada por la Fórmula IIIA.



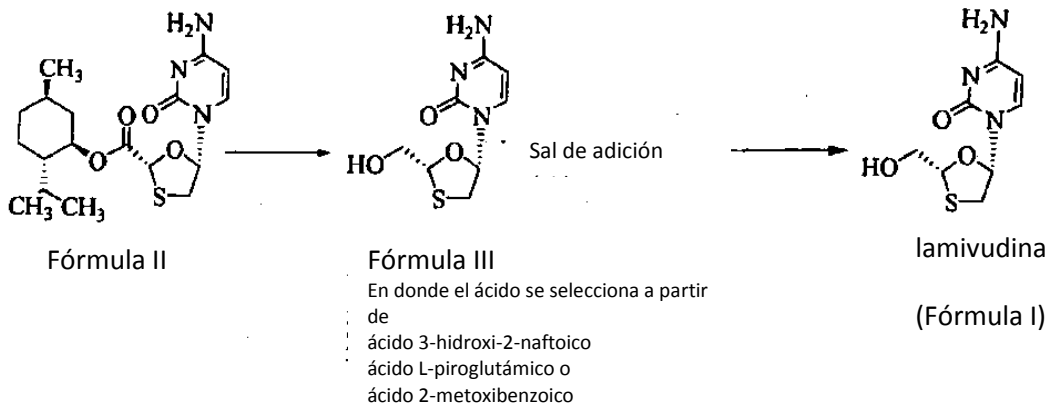
Fórmula IIIA

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de la Fórmula III, que comprende las etapas de: a) reducir el compuesto de Fórmula II con borohidruro metálico en disolvente, b) añadir ácido 3-hidroxi-2-naftoico o ácido L-piroglutámico o ácido 2-metoxibenzoico, y c) aislar la sal de adición ácida de lamivudina de Fórmula III.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de lamivudina, que comprende las etapas de: a) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con una base en disolvente y b) aislar la lamivudina.

40 El proceso entero para la preparación de lamivudina de acuerdo con la presente invención es como se representa en el Esquema 1 más abajo.

45 Esquema 1



Breve descripción de las figuras

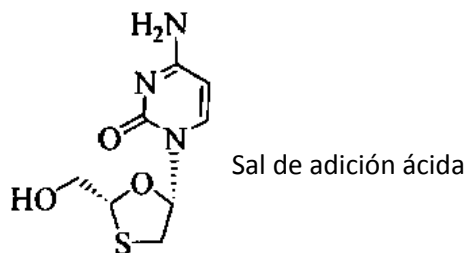
La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X representativo de la sal (+)-(2*R*, *cis*)-4-amino-1-(2-hidroximetilo-1, 3-oxatolano-5-ilo)-(1*H*)-pirimidin-2-ona del ácido 3-hidroxi-2-naftoico (Fórmula IIIA).

Descripción detallada de la invención

Definiciones

La palabra "suspender" en la presente invención puede ser parcialmente soluble o insoluble. La palabra "tratar" en la presente invención puede ser contactar o hacer reaccionar.

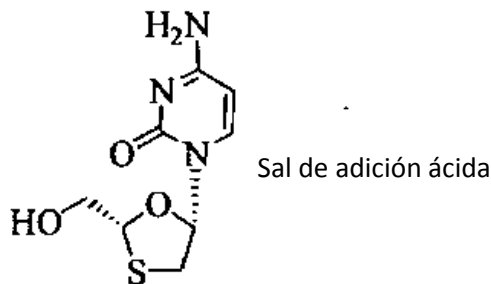
En una modalidad, la presente invención proporciona nuevas sales de adición ácida de (+)-(2*R*, *cis*)-4-amino-1-(2-hidroximetilo-1,3-oxatolano-5-ilo)-(1*H*)-pirimidin-2-ona, representada por la Fórmula III.



Fórmula III

En donde el ácido se selecciona a partir de ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido L-piroglutámico o ácido 2-metoxibenzoico.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de la sal de adición ácida de lamivudina de Fórmula III,

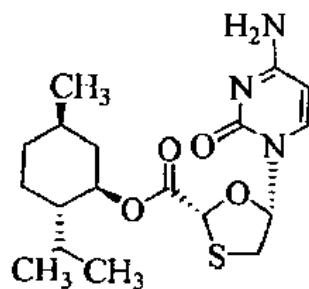


Fórmula III

En donde el ácido se selecciona a partir de ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido L-piroglutámico o ácido 2-metoxibenzoico.

que comprende las etapas de:

- a) reducir el compuesto de Fórmula II con borohidruro metálico en disolvente,



Fórmula II

- b) añadir ácido 3-hidroxi-2-naftoico o ácido L-piroglutámico o ácido 2-metoxibenzoico, y
c) aislar la sal de adición ácida de lamivudina de Fórmula III.

De acuerdo con la presente invención, el compuesto de Fórmula II se suspende en un disolvente y se reduce con borohidruro metálico en presencia de hidrógeno fosfato dipotásico a 15-20°C. A la solución resultante se añade un ácido orgánico seguido por la adición de otro disolvente, se calienta para obtener una solución clara, se enfría la solución a temperatura ambiente y la sal de adición ácida de lamivudina obtenida se aísla por filtración.

El disolvente usado para disolver el compuesto de Fórmula II se selecciona a partir de etanol, metanol, 1-propanol, 2-propanol, *N, N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, agua o mezcla de los mismos.

El borohidruro metálico se selecciona a partir de borohidruro de sodio, borohidruro de potasio o borohidruro de litio.

El ácido se selecciona a partir de ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido metoxibenzoico o ácido L-piroglutámico. Otro disolvente se selecciona a partir de etanol, metanol, *n*-propanol, 2-propanol, acetona o metil isobutilo cetona.

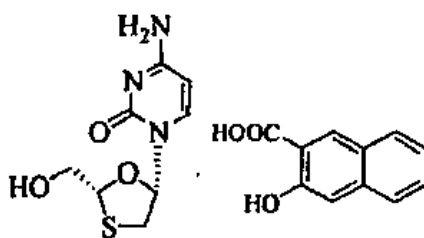
En otra modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de lamivudina que comprende las etapas de:

- a) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con una base en disolvente y
b) aislar la lamivudina.

De acuerdo con la presente invención, el compuesto de Fórmula III se suspende en disolvente, se trata con una base, se calienta la mezcla de reacción para obtener una solución clara y se enfría a temperatura ambiente para cristalizar la lamivudina.

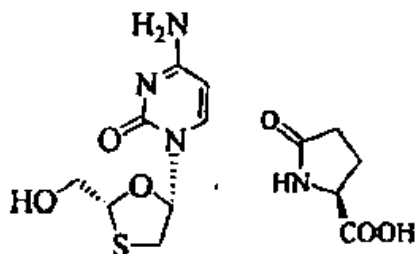
El disolvente para la suspensión del compuesto de Fórmula III se selecciona a partir de acetona, metil isobutil cetona, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, agua o mezcla de los mismos. La base se selecciona a partir de amoníaco, trietilamina o base de Hunig.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a la sal 4-amino-1-(2*R*-hidroximetilo-[1,3]-oxotiolano-5*S*-ilo)-1*H*-pirimidin-2-ona del ácido 3-hidroxi-2-naftoico, representada por la Fórmula IIIA.



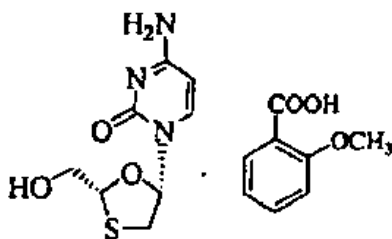
Fórmula IIIA

En otra modalidad, la presente invención se refiere a la sal 4-amino-1-(2*R*-hidroximetilo-[1,3]-oxotiolano-5*S*-ilo)-1*H*-pirimidin-2-ona del ácido L-piroglutámico, representada por la Fórmula IIIB.



Fórmula IIIB

En otra modalidad, la presente invención se refiere a la sal 4-amino-1-(2*R*-hidroximetilo-[1, 3]-oxotiolano-5*S*-ilo)-1*H*-pirimidin-2-ona del ácido 2-metoxibenzoico, representada por la Fórmula IIIC.



Fórmula IIIC

Los siguientes ejemplos se proporcionan sólo con fines ilustrativos y no están destinados a limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Sección Experimental

Ejemplo-1: Preparación de mononaftilato de 4-amino-1-(2*R*-hidroximetilo-[1,3]-oxotiolano-5*S*-ilo)-1*H*-pirimidin-2-ona (lamivudina sal de ácido 3-hidroxi-2-naftoico)

Se añadió etanol (600 ml) a una solución de hidrógeno fosfato dipotásico (137 g en 220 ml de agua) y la masa se enfrió a 18°C. Se añadió carboxilato de (1'*R*, 2'*S*, 5'*R*)-mentilo- 5*S*-citosina-1''-ilo-1,3-oxotiolano-2*R* (Fórmula II, 100 g) a 15-20°C y se mantuvo durante 1 h. Una solución de borohidruro de sodio (48 g en 95 ml de hidróxido de sodio 0.12N) se añadió gota a gota y se mantuvo la temperatura a 18-20°C durante 4 h. Después de la terminación de la reacción, se separaron las capas. El pH de la capa orgánica se ajustó a 6.0-6.5 con HCl 6N (~13 ml) y se re-ajustó a pH 8.0 a 8.5 con hidróxido de sodio 2N. El etanol (~790 ml) se destiló a partir de la masa de reacción bajo presión reducida. La masa resultante se enfrió a 30-35 °C, se diluyó con agua (200 ml) bajo agitación y se mantuvo durante 15 min. La capa acuosa obtenida se lavó con tolueno (100 ml) y se trató con carbón. Se añadieron a la capa acuosa ácido 3-hidroxi 2-naftoico (48.92 g) y acetona (300 ml) y después se calentó a 60-65 °C para obtener una solución clara. La masa de reacción se enfrió a 10-15°C y se dejó agitar durante 2 h. El sólido separado se filtró y se lavó con agua (50 ml) seguido por acetona pre-enfriada (10 ml). El material se secó bajo vacío a 45-50°C para dar lamivudina sal de ácido 3-hidroxi-2-naftoico en 90 g. La caracterización del compuesto del título se confirmó por ¹H-NMR y ¹³C-NMR.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm)- δ 3.11-3.16 (dd, J=4.4 & 11.9 Hz, 1H, 6Ha), 3.43-3.48 (dd, J=5.4 & 12 Hz, 1H, 6Hb), 3.77 (d, J=4.5 Hz, 2H, 8), 5.21 (t, J=4.5 Hz, 1H, 7), 5.86 (d, J=7.5Hz, 1H, 3), 6.22 (t, J=5.0 Hz, 1H, 5), 7.23-7.26 (m, 1H, 14'), 7.30-7.35 (m, 1H, 14), 7.46-7.53 (m, 1H, 11), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H, 13), 7.86-7.98 (m, 1H, 13'), 7.97 (d, J=7.8 Hz, 1H, 4), 8.48-8.51 (m, 1H, 16).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz, ppm)- δ 37.03(6C), 62.19 (8C), 93.96(3C), 86.65(7C), 87.43(5C), 110.07(11C),

ES 2 540 074 T3

118.37(9C), 123.38(14C), 125.76(13C), 126.64(15C), 128.18(16C), 129.05(14C), 131.96(13C), 136.88(12C), 142.92(4C), 150.93 (1C), 157.12(10C), 162.65(2C), 172.44(17C).

5 Ejemplo-2: Preparación de mononaftilato de 4-amino-1-(2*R*-hidroximetilo-[1, 3]-oxotiolano-5*S*-ilo)-1*H*-pirimidin-2-ona (lamivudina sal de ácido 3-hidroxi-2-naftoico)

10 Se añadió etanol (600 ml) a una solución de hidrógeno fosfato dipotásico (83.3 g en 220 ml de agua) y la masa se enfrió a 18°C. Se añadió carboxilato de (1'*R*, 2'*S*, 5'*R*)-mentilo-5*S*-citosina-1''-ilo-1, 3-oxatiolano-2*R* (Fórmula II, 100 g) a 12-18°C y se mantuvo durante 1 h. Una solución de borohidruro de sodio (20 g en 95 ml de 0.5 g de hidróxido de sodio) se
15 añadió gota a gota y se mantuvo la temperatura a 18-20°C durante 4 h. Después de la terminación de la reacción, se separaron las capas. El pH de la capa orgánica se ajustó a 6.0-6.5 con HCl 6N (~13 ml) y se re-ajustó a pH 8.0 a 8.5 con hidróxido de sodio 2*N*. El etanol (450 ml) se destiló a partir de la masa de reacción bajo presión reducida. Después la masa resultante se enfrió a 30-35 °C, se diluyó con agua (200 ml) bajo agitación. La capa acuosa obtenida se lavó con tolueno (100 ml) y se trató con carbón. Se añadió a la capa acuosa ácido 3-hidroxi 2-naftoico (49.4 g), se calentó a
20 82-88 °C para obtener una solución clara y se trató con carbón. La masa de reacción se diluyó con agua purificada (100 ml), se calentó a 82-88°C y se enfrió a 10-15°C. El sólido separado se filtró y se lavó con agua purificada fría (50 ml). La torta húmeda se añadió en agua purificada (300 ml) y se agitó durante 60 min. a 30-35°C. Adicionalmente, se enfrió a 10-15°C y se dejó agitar durante 2 h. El sólido separado se filtró y se lavó con agua purificada fría (50 ml). El material se secó a 71-75°C para dar lamivudina sal ácida de 3-hidroxi-2-naftoico en 90g. Impureza de diastereómero: <0.5%.

20 Ejemplo 3: Preparación de L-piroglutamato de 4-amino-1-(2*R*-hidroximetilo-[1, 3]-oxotiolano-5*S*-ilo) 1*H*-pirimidin-2-ona (L-piroglutamato de lamivudina)

25 Se añadió metanol (90 ml) y ácido L-piroglutámico (34.9 g) a la capa acuosa del Ej-1 (después de los lavados de tolueno), se calentó a 60-65 °C para obtener una solución clara y se mantuvo durante 30 min. La masa de reacción se enfrió a 10 -15°C y se dejó agitar durante 2 h. El sólido separado se filtró, se lavó con metanol (10 ml) y se secó bajo vacío a 45-50°C para dar L-piroglutamato de lamivudina en 90 g.

30 Ejemplo-4: Preparación de la sal 4-amino-1-(2*R*-hidroximetilo-[1, 3]-oxotiolano-5*S*-ilo) 1*H*-pirimidin-2-ona del ácido 2-metoxibenzoico (lamivudina sal de ácido 2-metoxibenzoico)

35 Se añadió ácido 2-metoxi benzoico (39.62 g) a la capa acuosa (700 ml) a partir de Ejemplo-1 (después de los lavados de tolueno) y se calentó a 60-65°C para obtener una solución clara. La masa de reacción se agitó durante 30 min y se diluyó con agua (100 ml) a 60-65°C. La masa de reacción se enfrió a 0-5°C y se dejó agitar durante 2 h. El sólido separado se filtró, se lavó con metanol frío (50 ml) y se secó bajo vacío a 45-50°C para obtener lamivudina 2-metoxi ácido benzoico en 75 g.

40 Ejemplo-5: Preparación de 4-amino-1-(2*R*-hidroximetilo-[1,3]-oxotiolano-5*S*-ilo) 1*H*-pirimidin-2-ona (lamivudina) a partir de lamivudina sal de ácido 3-hidroxi-2-naftoico.

45 Naftilato de lamivudina (90 g) se suspendió en acetona acuosa 2% (400 ml) y se añadió trietilamina (43.59 g) a 25-30 °C. La masa de reacción se calentó a 40-45°C y se mantuvo durante 30 min. La masa de reacción se enfrió a 25-30 °C durante un período de 60 min. para cristalizar el material. El sólido separado se filtró, se lavó con acetona (20 ml) y se secó bajo vacío a 45-50°C para obtener lamivudina en 46 g.

50 Ejemplo-6: Preparación de 4-amino-1-(2*R*-hidroximetilo-[1,3]-oxotiolano-5*S*-ilo) 1*H*-pirimidin-2-ona (lamivudina) a partir de lamivudina sal de ácido 3-hidroxi-2-naftoico.

55 Naftilato de lamivudina (90 g) se suspendió en una mezcla de acetona (500 ml), metanol (50 ml) y trietilamina (48.4 g) a 25-30°C. La reacción se calentó a 50-55°C y se mantuvo durante 2 h. La masa de reacción se enfrió a 21-25°C durante un período de 3 h. para cristalizar el material. El sólido separado se filtró, se lavó con acetona (50 ml). La torta húmeda se añadió en acetona (300 ml), se calentó a 50-55°C y se mantuvo durante 60 min. La masa de reacción se enfrió a 21-25°C durante un período de 60 min. para cristalizar el material. El sólido separado se filtró, se lavó con acetona (50 ml). El material se secó a 40-45°C para dar lamivudina en 45g. Impureza de diastereómero: <0.3%.

60 Ejemplo-7: Preparación de 4-amino-1-(2*R*-hidroximetilo-[1,3]-oxotiolano-5*S*-ilo) 1*H*-pirimidin-2-ona (lamivudina) a partir de L-piroglutamato de lamivudina.

65 L-piroglutamato de lamivudina (80 g) se suspendió en acetona acuosa (300 ml) y se añadió trietilamina (44.64 g) a 25-30 °C. La masa de reacción se calentó a 40-45 °C se mantuvo durante 30 min. la masa de reacción se enfrió a 25-30 °C durante un período de 60 min. para cristalizar el material. El sólido separado se filtró, se lavó con acetona (10 ml) y se secó bajo vacío a 45-50°C para dar lamivudina en 48 g.

Ejemplo-8: Preparación de 4-amino-1-(2*R*-hidroximetilo-[1,3]-oxotiolano-5*S*-ilo) 1*H*-pirimidin-2-ona (lamivudina) a partir de metoxi benzoato de lamivudina

ES 2 540 074 T3

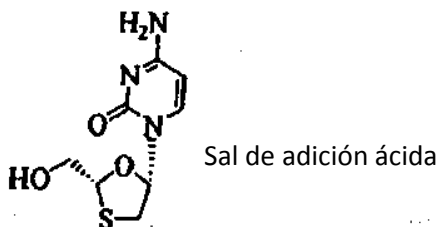
5 Metoxi benzoato de lamivudina (90 g) se suspendió en acetona acuosa (300 ml) y se añadió trietilamina (47.66 g) a 25-30 °C. La masa de reacción se calentó a 40-45 °C y se mantuvo durante 30 min. La masa de reacción se enfrió a 25-30 °C durante un período de 60 min. para cristalizar el material. El sólido separado se filtró, se lavó con acetona (20 ml) y se secó bajo vacío a 45-50°C para dar lamivudina en 50 g.

Reivindicaciones

1. Un proceso para la preparación de una sal de adición ácida de lamivudina de Fórmula III

5

10



15

Fórmula III

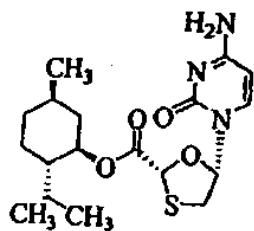
20

en donde el ácido se selecciona a partir del grupo que consiste de ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido L-piroglutámico y ácido 2-metoxibenzoico; que comprende las etapas de

25

- a) reducir el compuesto de Fórmula II con borohidruro metálico en un disolvente,

30



35

Fórmula II

40

- b) añadir ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido L-piroglutámico o ácido 2-metoxibenzoico, y
c) aislar la sal de adición ácida de lamivudina de Fórmula III.

45

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el disolvente se selecciona a partir del grupo que consiste de etanol, metanol, 1-propanol, 2-propanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, agua y mezclas de los mismos.

50

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el borohidruro metálico se selecciona a partir del grupo que consiste de borohidruro de sodio, borohidruro de potasio y borohidruro de litio.

55

4. Un proceso para la preparación de lamivudina que comprende las etapas de
a) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con una base en un disolvente y
b) aislar lamivudina.

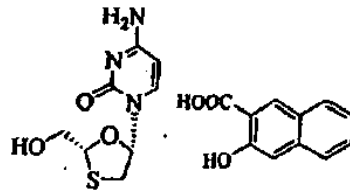
60

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el disolvente se selecciona a partir del grupo que consiste de acetona, metil isobutil cetona, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, agua y mezclas de los mismos.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la base se selecciona a partir del grupo que consiste de amoniaco, trietilamina y base de Hunig.

7. Un compuesto de Fórmula

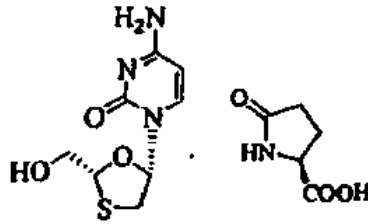
5



10

8. Un compuesto de Fórmula

15

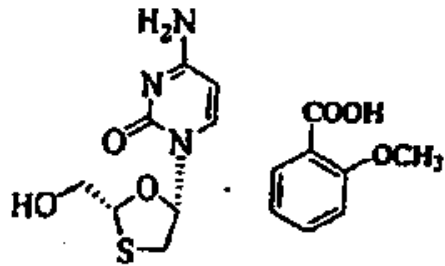


20

25

9. Un compuesto de Fórmula

30



35

40

45

50

55

60

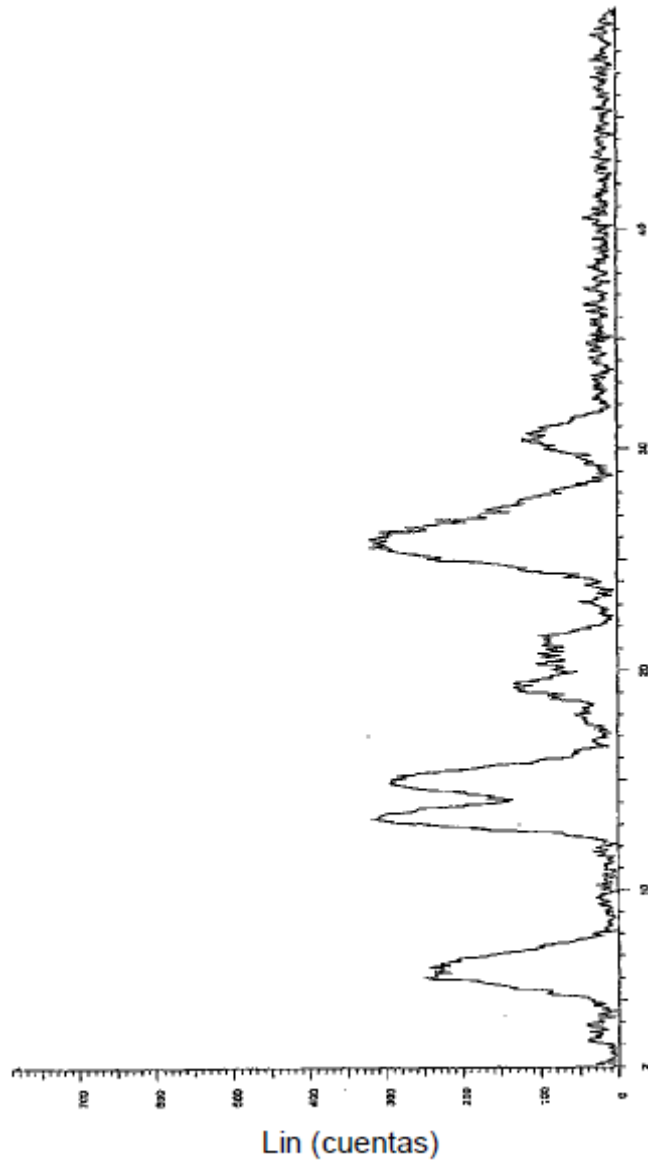


Figura 1