

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 871**

51 Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2012 PCT/US2012/050920**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2013 WO13025788**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2012 E 12753867 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2744810**

54 Título: **Alafenamide hemifumarate de tenofovir**

30 Prioridad:

16.08.2011 US 201161524224 P

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

17.04.2017

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**LIU, DAZHAN;
SHI, BING;
WANG, FANG y
YU, RICHARD, HUNG CHIU**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

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

ES 2 608 871 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).

Alafenamide hemifumarate de tenofovir**Descripción**

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Descripción de la técnica relacionada

10 **[0001]** La patente de EE.UU. nº 7.390.791 y 7.803.788 describen ciertos profármacos de análogos de fosfonato de nucleótidos que son útiles en la terapia. Un tal profármaco es 9-[(R)-2-[[[(S)-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonilo)etilo]amino]fenoxifosfinilo]metoxi]propilo]adenina. Este compuesto también se conoce con el nombre de Chemical Abstract L-alanina, N-[(S)-[[[(1R)-2-(6-amino-9H-purina-9-il)-1-metiletoxi]metilo]fenoxifosfinilo]-, 1-metiletilo éster. Las Patentes US nº 7.390.791 y 7.803.788 también describen una forma de monofumarato de este compuesto y su método de preparación (véase, por ejemplo, Ejemplo 4).

15 RESUMEN DE LA INVENCION

20 **[0002]** Se describe un formulario de hemifumarato de 9-[(R)-2-[[[(S)-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonilo)etilo]amino]fenoxifosfinilo]metoxi]propilo]adenina. El nombre de 9-[(R)-2-[[[(S)-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonilo)etilo]amino]fenoxifosfinilo]metoxi]propilo]adenina es tenofovir alafenamida. La forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida también se denomina aquí hemifumarato de tenofovir alafenamida.

[0003] En una realización de la invención se proporciona hemifumarato de tenofovir alafenamida.

25 **[0004]** En otra realización se proporciona hemifumarato de tenofovir alafenamida, en el que la relación de ácido fumárico a tenofovir alafenamida es 0,5 6 0,1, o 0,5 6 0,05, o 0,5 6 0,01, o 0,5.

[0005] En una realización se proporciona hemifumarato de tenofovir alafenamida en una forma sólida.

30 **[0006]** En una realización se proporciona hemifumarato de tenofovir alafenamida que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con valores 2Theta de $6,9 \pm 0,2^\circ$ y $8,6 \pm 0,2^\circ$. En otra realización se proporciona hemifumarato de tenofovir alafenamida en el que el patrón de XRPD comprende valores 2Theta de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$ y $20,2 \pm 0,2^\circ$.

35 **[0007]** En una realización se proporciona hemifumarato de tenofovir alafenamida que tiene una endotermia de inicio de calorimetría de análisis diferencial (DSC) de $131 \pm 2^\circ\text{C}$, o $131 \pm 1^\circ\text{C}$.

40 **[0008]** En una realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende hemifumarato de tenofovir alafenamida y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización se proporciona la composición farmacéutica, que comprende además un agente terapéutico adicional. En una realización adicional, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa e inhibidores de CCR5.

45 **[0009]** En una realización se proporciona hemifumarato de tenofovir alafenamida para su uso en un método para tratar una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En otra realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende hemifumarato de tenofovir alafenamida para uso en un método para tratar una infección por VIH. Una realización adicional proporciona una composición farmacéutica que comprende hemifumarato de tenofovir alafenamida que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores del nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa del VIH, e inhibidores de CCR5, para su uso en el tratamiento de una infección por VIH.

50 **[0010]** En una realización se proporciona hemifumarato de tenofovir alafenamida para su uso en el tratamiento de una infección por virus de la hepatitis B (HBV). En otra realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende hemifunato de tenofovir alafenamida para su uso en un método para tratar una infección por VHB.

55 **[0011]** En una realización se proporciona un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la combinación de hemifumarato de tenofovir alafenamida y un excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar la composición farmacéutica.

60 **[0012]** En una realización se proporciona un método para la preparación de hemifumarato de tenofovir alafenamida que comprende la aplicación a una solución que comprende un disolvente adecuado; ácido

fumárico; tenofovir alafenamida; y, opcionalmente, una o más semillas de hemifumarato de tenofovir alafenamida a condiciones que proporcionan la cristalización del ácido fumárico y la tenofovir alafenamida. En una realización, el disolvente comprende acetonitrilo. En otra realización, la solución se somete a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 75°C.

5 **[0013]** En una realización se proporciona hemifumarato de tenofovir alafenamida para uso en terapia médica.

10 **[0014]** En una realización se proporciona hemifumarato de tenofovir alafenamida para su uso en el tratamiento profiláctico o tratamiento terapéutico de una infección por VIH. En otra realización se proporciona hemifumarato de tenofovir alafenamida para uso para tratar una infección por VIH. Se da a conocer el uso de hemifumarato de tenofovir alafenamida para la preparación o fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH. En otra realización adicional se proporciona hemifumarato de tenofovir alafenamida para su uso en el tratamiento de una infección por VIH.

15 **[0015]** En una realización se proporciona hemifumarato de tenofovir alafenamida para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de un HBV. En otra realización se proporciona hemifumarato de tenofovir alafenamida para su uso para tratar una infección por VHB. Se da a conocer el uso de hemifumarato de tenofovir alafenamida para la preparación o fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VHB. En otra realización adicional se proporciona hemifumarato de tenofovir alafenamida para su uso en el tratamiento de una infección por VHB.

20 **[0016]** En algunas realizaciones de la invención, los compuestos y composiciones para su uso en los métodos de tratamiento comprenden la administración de dosis múltiples diarias. Otras realizaciones comprenden la administración de una única dosis diaria.

25 BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

[0017]

30 **FIG. 1** muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de hemifumarato de tenofovir alafenamida.

FIG. 2 muestra un gráfico del análisis DSC de hemifumarato de tenofovir alafenamida.

35 **FIG. 3** muestra un gráfico de los datos de análisis termogravimétrico (TGA) para hemifumarato de tenofovir alafenamida.

FIG. 4 muestra un gráfico del análisis de sorción de vapor dinámica (DVS) de hemifumarato de tenofovir alafenamida.

40 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

45 **[0018]** Los valores específicos enumerados en la presente descripción para radicales, sustituyentes e intervalos son sólo ilustrativos, no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

50 **[0019]** En una realización, se proporciona una forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida (es decir, hemifumarato de tenofovir alafenamida). Esta forma puede tener una relación (es decir, una relación estequiométrica o relación molar) de ácido fumárico a tenofovir alafenamida de 0,5 6 0,1, 0,5 6 0,05, 0,5 6 0,01, o 0,5, o similares.

[0020] En una realización, hemifumarato de tenofovir alafenamida consiste de ácido fumárico y tenofovir alafenamida en una proporción de $0,5 \pm 0,1$.

55 **[0021]** En una realización, hemifumarato de tenofovir alafenamida consiste esencialmente de ácido fumárico y tenofovir alafenamida en una proporción de $0,5 \pm 0,1$.

60 **[0022]** En una realización, hemifumarato de tenofovir alafenamida tiene un patrón de XRPD que comprende valores 2Theta de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $12,2 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $16,3 \pm 0,2^\circ$, $20,2 \pm 0,2^\circ$ y $20,8 \pm 0,2^\circ$.

[0023] En una realización, hemifumarato de tenofovir alafenamida tiene un patrón de XRPD que comprende al menos cuatro valores 2Theta seleccionados de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $12,2 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $16,3^\circ \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2^\circ$ y $20,8 \pm 0,2^\circ$.

65 **[0024]** En una realización, hemifumarato de tenofovir alafenamida tiene una endoterminia de inicio DSC de $131 \pm$

2°C, o $131 \pm 1^\circ\text{C}$.

[0025] En una realización, una composición de hemifumarato de tenofovir alafenamida comprende menos de aproximadamente 5% en peso de monofumarato de tenofovir alafenamida.

5 **[0026]** En una realización, una composición de hemifumarato de tenofovir alafenamida comprende menos de aproximadamente 1% en peso de monofumarato de tenofovir alafenamida.

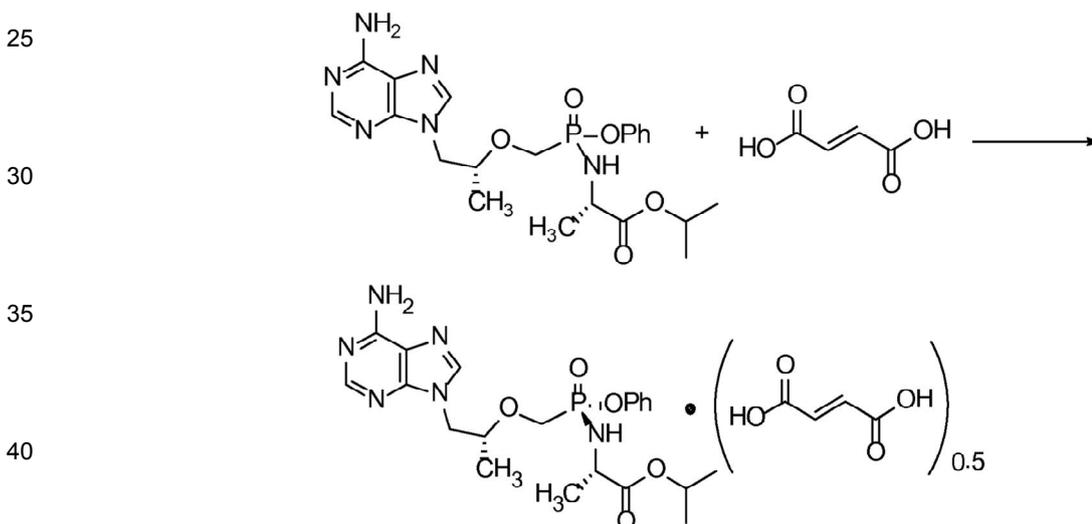
[0027] En una realización, una composición de hemifumarato de tenofovir alafenamida comprende menos de aproximadamente 0,5% en peso de monofumarato de tenofovir alafenamida.

10 **[0028]** En una realización, una composición de hemifumarato de tenofovir alafenamida no comprende monofumarato de tenofovir alafenamida detectable.

15 **[0029]** Tenofovir alafenamida (es decir, el compuesto 9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonilo)etilo]amino]fenoxi-fosfinil]metoxi]propilo]adenina) puede prepararse como se describe en la Patente US nº 7.390.791.

Cristalización Selectiva

20 **[0030]** En una realización, hemifumarato de tenofovir alafenamida se puede preparar usando cristalización selectiva. Un ejemplo de un esquema para este método de preparación es el siguiente.



[0031] El procedimiento se puede llevar a cabo sometiendo una solución que comprende: a) un disolvente adecuado; b) ácido fumárico; c) tenofovir alafenamida; y, opcionalmente, d) una o más semillas que comprenden hemifumarato de tenofovir alafenamida, a condiciones que proporcionan la cristalización de ácido fumárico y tenofovir alafenamida. La disolución de partida puede contener el único diastereómero de tenofovir alafenamida o una mezcla de tenofovir alafenamida y uno o más de sus otros diastereómeros (por ejemplo, GS-7339, como se describe en la Patente de Estados Unidos nº 7.390.791).

[0032] La cristalización selectiva se puede llevar a cabo en cualquier disolvente adecuado. Por ejemplo, se puede llevar a cabo en un disolvente prótico o en un disolvente aprótico orgánico, o en una mezcla de los mismos. En una realización, el disolvente comprende un disolvente prótico (por ejemplo, agua o alcohol isopropílico). En otra realización, el disolvente comprende un disolvente orgánico aprótico (por ejemplo, acetona, acetonitrilo (ACN), tolueno, acetato de etilo, acetato de isopropilo, heptano, tetralirodrofurano (THF), 2-metilo THF, metiletilcetona o metilisobutilcetona, o una mezcla de los mismos). En una realización, el disolvente comprende ACN o una mezcla de ACN y hasta aproximadamente 50% de cloruro de metileno (en volumen). La cristalización selectiva también puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada, por ejemplo, una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C. En una realización específica, la resolución se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C.

[0033] Una ventaja importante de la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida sobre la forma de monofumarato es su capacidad excepcional para purgar GS-7339 (es decir, 9-[(R)-2-[(R)-[(S)-1-(isopropoxycarbonilo)etilo]amino]fenoxifosililo]metoxi]propilo]adenina, descrita, por ejemplo, en la Patente US nº 7.390.791), que es la principal impureza diastereomérica en el ingrediente farmacéutico activo. Así, la forma de

hemifumarato de tenofovir alafenamida puede separarse más fácilmente de las impurezas que la forma de monofumarato. Otras ventajas importantes de hemifumarato de tenofovir alafenamida sobre la forma de monofumarato incluyen la mejora de termodinámica y la estabilidad química (incluida la estabilidad a largo plazo de almacenamiento), reproducibilidad superior del proceso, el contenido superior de la uniformidad del producto de drogas, y un punto de fusión más alto.

[0034] El hemifumarato de tenofovir alafenamida es útil en el tratamiento y/o profilaxis de una o más infecciones virales en el hombre o en los animales, incluidas las infecciones causadas por virus de ADN. Virus de ARN, herpesvirus (por ejemplo, CMV, HSV 1, HSV 2, VZV), retrovirus, hepadnavirus (por ejemplo, VHB), papilomavirus, hantavirus, adenovirus y VIH. La Patente US nº 6.043.230 y otras publicaciones describen la especificidad antiviral de análogos de nucleótidos, tales como disoproxilo de tenofovir. Al igual que el disoproxilo de tenofovir, la tenofovir alafenamida es otra forma de profármaco de tenofovir, y puede usarse en el tratamiento y/o profilaxis de las mismas afecciones.

[0035] Hemifumarato de tenofovir alafenamida se puede administrar por cualquier vía apropiada para la condición a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo ocular, bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Generalmente, hemifumarato de tenofovir alafenamida se administra oralmente, pero se puede administrar por cualquiera de las otras vías indicadas en el presente documento.

[0036] De acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para la administración tópica o sistémica, incluyendo oral, rectal, nasal, bucal, sublingual, vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Las formulaciones están en forma de dosificación unitaria y se preparan por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

[0037] Para la administración terapéutica oral, el hemifumarato de tenofovir alafenamida se pueden combinar con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Tales composiciones farmacéuticas y preparaciones contendrán típicamente al menos 0,1% de hemifumarato de tenofovir alafenamida. El porcentaje de este compuesto activo en las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede situarse convenientemente entre aproximadamente 2% a aproximadamente 60% o más del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones farmacéuticas terapéuticamente útiles es preferiblemente tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz tras la administración de una dosificación unitaria (por ejemplo, tableta). Otras formulaciones de dosificación pueden proporcionar cantidades terapéuticamente eficaces de hemifumarato de tenofovir alafenamida tras la administración repetida de cantidades subclínicamente eficaces. Las formulaciones de dosificación unitarias preferidas incluyen aquellas que contienen una dosis diaria (por ejemplo, una dosis diaria única), así como aquellas que contienen una dosis subclínica diaria unitaria, o una fracción apropiada de las mismas (por ejemplo, dosis diarias múltiples) de hemifumarato de tenofovir alafenamida.

[0038] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de hemifumarato de tenofovir alafenamida; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Hemifumarato de tenofovir alafenamida también puede presentarse como un bolo, electuario, o pasta.

[0039] Hemifumarato de tenofovir alafenamida se administra preferiblemente como parte de una composición farmacéutica o formulación. Dicha composición o formulación farmacéutica comprende hemifumarato de tenofovir alafenamida junto con uno o más vehículos/excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El excipiente/portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Los excipientes incluyen, pero no se limitan a, sustancias que pueden servir como vehículo o medio para el hemifumarato de tenofovir alafenamida (por ejemplo, un vehículo diluyente). Pueden estar incluidos en cápsulas de gelatina dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta del paciente.

[0040] En consecuencia, los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, y similares pueden también contener, sin limitación, lo siguiente: un aglutinante, tal como celulosa de hidroxipropilo, povidona, o metilcelulosa de hidroxipropilo; Una relleno, tal como celulosa de microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón, manitol o monohidrato de lactosa; un agente o agentes desintegrantes, tales como croscarmelosa sódica, povidona reticulada o glicolato de almidón sódico; un lubricante, tal como estearato de magnesio, ácido esteárico u otros estearatos metálicos; un agente edulcorante, tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo; y/o un agente o agentes aromatizantes, tales como menta piperita, aceite de gaultheria o un aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales de los tipos anteriores, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Otros materiales pueden estar presentes como

recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, pastillas o cápsulas pueden recubrirse con gelatina, polímeros, cera, goma laca o azúcar y similares. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria típicamente será farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el hemifumarato de tenofovir alafenamida puede incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

[0041] Para infecciones del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las composiciones farmacéuticas se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene hemifumarato de tenofovir alafenamida en una cantidad de, por ejemplo, 0,01 a 10% en peso (incluyendo el ingrediente activo en un intervalo entre 0,1% y 5% en incrementos de 0,1% p/p tal como 0,6% p/p, 0,7% p/p, etc.), preferiblemente 0,2 a 3% p/p y lo más preferiblemente 0,5 a 2% p/p. Cuando se formula en un ungüento, el ingrediente activo puede emplearse con una base de ungüento parafínico o miscible con agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

[0042] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden hemifumarato de tenofovir alafenamida en una base aromatizada, por ejemplo, sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

[0043] Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

[0044] Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral son estériles e incluyen soluciones de inyección acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales con tapones elastoméricos, y pueden almacenarse en una condición liofilizada que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril (por ejemplo, agua para preparaciones inyectables) inmediatamente antes del uso. Las soluciones inyectables y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

[0045] Además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones farmacéuticas/formulaciones pueden incluir otros ingredientes convencionales en la técnica, teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión.

[0046] En otra realización se proporcionan composiciones veterinarias que comprenden hemifumarato de tenofovir alafenamida junto con un vehículo veterinario. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para administrar la composición a gatos, perros, caballos, conejos y otros animales, y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otro modo inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar oralmente, parenteralmente o por cualquier otra ruta deseada.

[0047] El hemifumarato de tenofovir alafenamida se pueden usar para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen una matriz o material absorbente y un ingrediente activo de la invención, en la que la liberación del ingrediente activo puede ser controlada y regulada para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del compuesto. Las formulaciones de liberación controlada adaptadas para la administración oral, en las que se pueden preparar unidades discretas que comprenden compuestos de la invención, de acuerdo con métodos convencionales.

[0048] Las dosificaciones útiles de hemifumarato de tenofovir alafenamida se pueden determinar mediante la comparación de las actividades *in vitro*, y las actividades *in vivo* en modelos animales. En la técnica se conocen métodos para la extrapolación de cantidades/dosificaciones eficaces en ratones y otros animales a cantidades/dosificaciones terapéuticamente eficaces en seres humanos.

[0049] La cantidad de hemifumarato de tenofovir alafenamida requerida para el uso en el tratamiento variará con varios factores, incluyendo, pero no limitado a la vía de administración, la naturaleza de la afección a tratar, y la edad y estado del paciente; En última instancia, la cantidad administrada será a discreción del médico o del clínico. La cantidad/dosis terapéuticamente eficaz de hemifumarato de tenofovir alafenamida depende, al menos, de la naturaleza de la afección que se esté tratando, de cualquier toxicidad o interacción con fármacos, independientemente de si el compuesto se está usando profilácticamente (por ejemplo, a veces requiere dosis más bajas) o en contra de una enfermedad o afección, el método de administración y la formulación farmacéutica, y será determinado por el clínico utilizando estudios convencionales de escalado de dosis.

[0050] En una realización, la dosis oral de hemifumarato de tenofovir alafenamida puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso por día, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal por día, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 10 mg/Kg de peso corporal por día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Como ejemplo no limitativo, la dosis candidata diaria para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal oscilará entre aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 150 mg, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, y puede tomar la forma de dosis únicas o múltiples.

[0051] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir además uno o más agentes terapéuticos, además de hemifumarato de tenofovir alafenamida. En una realización específica de la invención, el agente terapéutico adicional puede seleccionarse del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores del nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores del nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa de VIH e inhibidores de CCR5.

[0052] Los métodos terapéuticos incluyen la administración de hemifumarato de tenofovir alafenamida a un sujeto/paciente en necesidad del mismo como un tratamiento terapéutico o preventivo. De este modo, el hemifumarato de tenofovir alafenamida se puede administrar a un sujeto/paciente que tiene un trastorno médico o a un sujeto que puede adquirir el trastorno. Un experto en la materia apreciará que dicho tratamiento se administra con el fin de mejorar, prevenir, retrasar, curar y/o reducir la gravedad de un síntoma o conjunto de síntomas de un trastorno (incluyendo un trastorno recurrente). El tratamiento también puede administrarse para prolongar la supervivencia de un sujeto, por ejemplo, más allá del tiempo de supervivencia esperado en ausencia de tal tratamiento. Los trastornos médicos que pueden tratarse con hemifumarato de tenofovir alafenamida incluyen los aquí discutidos, incluyendo, sin limitación, la infección por VIH y la infección por VHB.

[0053] Los siguientes son ejemplos no limitantes, ilustrativos.

Ejemplo 1

[0054] Monofumarato de sólidos de tenofovir alafenamida (5,0 g) y 9-[(R)-2-[[[(R)-[(S)-1-(isopropoxycarbonilo)etilo]amino]fenoxifosfinilo]metoxi]propilo]adenina (GS-7339) sólidos de monofumaratos (0,75 g) en 35 g de MTBE a 22°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se formó una suspensión y se secó en un evaporador rotatorio. Se cargaron 58 g de acetonitrilo (ACN) en los sólidos y la mezcla se calentó a reflujo para disolver los sólidos. La solución resultante se dejó enfriar naturalmente mientras se agitaba. Se formó una suspensión y la suspensión se enfrió adicionalmente mediante baño de agua con hielo. Los sólidos se aislaron mediante filtración y se lavaron con 5 g de ACN. Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 40°C durante una noche. Se obtuvieron 5,52 g de sólidos blanquecinos. Los sólidos se analizaron por XRPD y se encontró que contenían monofumarato de tenofovir alafenamida, monofumarato de GS-7339, y hemifumarato de tenofovir alafenamida.

Ejemplo 2 Preparación de hemifumarato de tenofovir alafenamida por medio de cristalización selectiva

[0055] 9-[(R)-2-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonilo)etilo]amino]fenoxifosfinilo]metoxi]propilo]adenina como una suspensión en ACN (9,7 kg de suspensión, 13,8% en peso, Una mezcla diastereomérica de 1,0 kg (2,10 mol, 1 mol equiv) de 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonilo)etilo]amino]fenoxifosfinilo]metoxi]propilo]adenina y 0,35 kg de 9-[(R)-2-[[[(R)-[(S)-1-(isopropoxycarbonilo)etilo]amino]fenoxifosfinilo]metoxi]propilo]adenina (5 kg) La mezcla se concentró a vacío hasta aproximadamente 3 L con una temperatura de la camisa por debajo de 40°C. A continuación, el concentrado se coevaporó con ACN (6 kg) a vacío hasta aproximadamente 3 L con temperatura de la envoltura por debajo de 40°C. El concentrado se diluyó con ACN (8,5 kg) y se calentó a 40-46°C. La mezcla caliente se filtró en un segundo reactor y el filtrado se enfrió a 19-25°C.

[0056] A la solución anterior se cargó ácido fumárico (0,13 kg, 1,12 mol, 0,542 equiv mol), seguido de ACN (1 kg), y la mezcla se calentó a 67-73°C. La mezcla caliente se transfirió a un reactor a través de un filtro de pulido, y después se ajustó a 54-60°C. Se cargaron cristales de semillas (5 g) de la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida (por ejemplo, la mezcla se puede sembrar con hemifumarato de tenofovir alafenamida formado en el Ejemplo 1 o una producción subsiguiente) y la mezcla resultante se agitó a 54-60°C durante unos 30 minutos. La mezcla se enfrió durante un mínimo de 4 horas a 0-6°C y después se agitó a 0-6°C durante un mínimo de 1 hora. La suspensión resultante se filtró y se aclaró con ACN enfriado (0-6°C) (2 kg). El producto se secó bajo vacío por debajo de 45°C hasta lograr la pérdida por desecación (LOD) y los límites de impurezas volátiles orgánicas (OVI) se cumplieron (LOD ≤ 1,0%, contenido de diclorometano ≤ 0,19%, contenido de acetonitrilo ≤ 0,19%) para proporcionar el compuesto final de la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida como polvo blanco a blanquecino (rendimiento típico es de aproximadamente 0,95 kg) ¹H RMN (400 MHz, DMSO d₆): δ

1,06 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 1,12- 1,16 (m, 9H), 3,77 (dd, $J = 10,4, 11,6$ Hz, 1H), 3,84-3,90 (m, 2H), 3,94 (m, 1H),

4,14 (dd, $J = 6,8, 14,8$ Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,85 (heptete, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,65 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 8,13 (t, $J = 13,6$ Hz, 2H),

^{31}P RMN (162 MHz, DMSO d_6): δ 23,3.

Ejemplo 3 Preparación de hemifumarato de tenofovir alafenamida

[0057] En un reactor con camisa equipado con un agitador por encima, se cargaron 9-[(R)-2-[[[(S)-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonilo)etilo]amino]fenoxifosfinilo]metoxi]propilo]adenina (10 g), ácido fumárico (1,22 g) y ACN (100 ml). La mezcla se calentó a 70-75°C para disolver los sólidos. Todas las partículas no disueltas se eliminaron por filtración a través de un filtro de cartucho. La solución filtrada se enfrió a 60-65°C y se sembró con 1% (en peso) de hemifumarato de tenofovir alafenamida. La suspensión se envejeció durante 30 minutos y se enfrió a 0-5°C durante 2 horas. La temperatura se mantuvo durante 1-18 horas, y la suspensión resultante se filtró y se lavó con 2 ml de ACN fría (0-5°C). Los sólidos se secaron a vacío a 50°C para proporcionar la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida, que se caracterizó como se describe a continuación.

Caracterización del hemifumarato de tenofovir alafenamida del Ejemplo 3

[0058] Hemifumarato de tenofovir alafenamida del Ejemplo 3 se compone de 9-[(R)-2-[[[(S)-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonilo)etilo]amino]fenoxifosfinilo]metoxi]propilo]adenina y un medio equivalente de ácido fumárico. El hemifumarato de tenofovir alafenamida es anhidro, no higroscópico y tiene una endotermia de inicio DSC de aproximadamente 131°C.

Difracción de polvo de rayos X

[0059] Se obtuvo el patrón de XRPD de hemifumarato de tenofovir alafenamida en el siguiente entorno experimental: 45 KV, 45 mA, $K\alpha-1 = 1,5406$ Å, rango de exploración 2. - 40°, tamaño de paso de 0,0084°, el tiempo de conteo: 8,25 s. El patrón de XRPD para hemifumarato de tenofovir alafenamida se muestra en la **FIG. 1**. Los picos característicos incluyen: $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $12,2 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $16,3 \pm 0,2^\circ$, $20,2 \pm 0,2^\circ$ y $20,8 \pm 0,2^\circ$.

Difracción de rayos X de cristal único

[0060] El tamaño de los cristales era de 0,32 x 0,30 x 0,20 mm³. La muestra se mantuvo a 123 K y los datos se recogieron utilizando una fuente de radiación con una longitud de onda de 0,71073 Å en el intervalo theta de 1,59 a 25,39°. Las condiciones de, y los datos recogidos de la difracción de rayos X de un solo cristal se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Difracción de rayos X de cristal único

Formula empírica	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_7\text{P}$
Peso de la fórmula	534,50
Temperatura	123 (2) K
Tamaño de cristal	0,32 x 0,30 x 0,20 mm ³
Rango Theta para la recogida de datos	1,59 a 25,39°
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema de cristal	Tetragonal
Grupo espacial	P4(2)2(1)2
Dimensiones de las celdas unitarias	a = 18,1185 (12) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 18,1185 (12) Å $\beta = 90^\circ$ c = 17,5747 (11) Å $\gamma = 90^\circ$
Volumen	5769,4 (6) Å ³
Z	8
Densidad (calculada)	1,231 g/cm ³

Análisis DSC

[0061] El análisis de DSC se llevó a cabo utilizando 2,517 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida. Se calentó a 10°C/min en el intervalo de 40-200°C. Se encontró que la endoterma de inicio era alrededor de 131°C (Fig. 2).

Datos TGA

5 **[0062]** Los datos de TGA se obtuvieron usando 4,161 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida. Se calentó a 10°C/min en el intervalo de 25-200°C. La muestra perdió 0,3% de peso antes de la fusión (**Fig. 3**). Se determinó que es una forma anhidra.

Análisis DVS

10 **[0063]** El análisis DVS se realizó utilizando 4,951 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida. El material se mantuvo a 25°C en nitrógeno a humedades comprendidas entre 10% y 90% de humedad relativa; Cada etapa se equilibró durante 120 minutos. La isoterma de adsorción se muestra en la **FIG. 4**. Se demostró que el material era no higroscópico, y absorbía 0,65% de agua a una humedad relativa de 90%.

Purga de la impureza diastereomérica

15 **[0064]** En las síntesis anteriores de tenofovir alafenamida, una de las principales impurezas es típicamente el diastereómero 9-[(R)-2-[[[(R)-[(S)-1-(isopropoxicarbonilo)etilo]amino]fenoxifosfinilo]metoxi]propilo]adenina. La forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida del Ejemplo 3 tiene una capacidad excepcional para purgar esta impureza diastereomérica, en comparación con la capacidad de la forma de monofumarato (descrita en la Patente de Estados Unidos nº 7.390.791). Los datos de la Tabla 2 (a continuación) demuestran que el hemifumarato de tenofovir alafenamida (Lote 2) purgó la impureza diastereomérica a menos de una décima parte de la concentración inicial, mientras que la forma de monofumarato de tenofovir alafenamida (Lote 1) sólo purgó ligeramente la impureza diastereomérica.

Tabla 2. Comparación de capacidades de purga

Lote	La impureza diastereomérica en material de partida	Solvente	Carga de ácido fumárico (equivalente molar)	Producto obtenido	La impureza diastereomérica de producto
1	9,3%	ACN	0,9	Forma de monofumarato	7,6%
2	10,0%	ACN	0,5	Forma de hemifumarato	0,65%

Estabilidad química

40 **[0065]** La estabilidad química de la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida se comparó con la forma de monofumarato. Como se muestra en la Tabla 3 (a continuación), en condiciones idénticas, la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida era químicamente más estable y exhibe una mejor estabilidad de almacenamiento a largo plazo, con significativamente menos degradación (% Deg. Total. Productos) que la forma de monofumarato. Condiciones evaluadas incluyen la temperatura, la humedad relativa (RH), y el estado abierto o cerrado de la tapa del recipiente.

Tabla 3. Estabilidad química Comparación

Condición de almacenamiento	Puntos de tiempo (semanas)	Forma de monofumarato		Forma de hemifumarato	
		% TA Área normalizada	% Total Deg. Productos	% TA área normalizada	Total% Deg. Productos
40°C/75% RH tapa cerrada	0	97,1	0,69	98,4	0,05
	1	97,0	0,87	98,4	0,14
	2	96,6	1,18	98,5	0,14
	4	96,4	1,49	98,4	0,25
	8	95,4	2,36	98,0	0,49
40°C/75% RH tapa abierta	0	97,1	0,69	98,4	0,05
	1	96,9	0,90	98,5	0,15
	2	96,6	1,10	98,5	0,14
	4	96,2	1,67	98,4	0,26
	8	95,0	2,74	98,1	0,50
70°C tapa cerrada	0	97,1	0,69	98,4	0,05
	2	96,2	1,83	98,5	0,22
	4	93,3	4,78	98,4	0,33

TA es tenofovir alafenamida

Estabilidad termodinámica

5 [0066] Análisis de forma estable de hemifumarato de tenofovir alafenamida mostró que es termodinámicamente estable en la mayoría de disolventes, tales como ACN, tolueno, acetato de etilo, metilo *terc*-butilo éter (MTBE), acetona, THF, y THF 2-metilo. Un análisis de forma estable similar de la forma de monofumarato mostró que esta forma no es termodinámicamente estable en los disolventes mencionados anteriormente. Cuando se suspende en estos disolventes, la forma de monofumarato de tenofovir alafenamida se convierte completamente a la forma de hemifumarato en THF y THF 2-metilo, y parcialmente se convierte en la forma de hemifumarato en ACN, acetato de etilo, MTBE, y acetona, así como a temperatura ambiente.

Estabilidad térmica

15 [0067] Como se muestra por los datos de DSC, la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida tiene un punto de fusión que es de aproximadamente 10°C más alto que la de la forma de monofumarato, lo que indica que la forma de hemifumarato ha mejorado la estabilidad térmica en comparación con la forma de monofumarato.

20 [0068] La invención se ha descrito con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, se debe entender que muchas variaciones y modificaciones pueden hacerse sin salirse del alcance de las reivindicaciones.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

- 5 **1.** Hemifumarato de tenofovir alafenamida.
- 2.** El hemifumarato de tenofovir alafenamida de la reivindicación 1, en el que la relación de ácido fumárico para tenofovir alafenamida es: $0,5 \pm 0,1$.
- 10 **3.** El hemifumarato de tenofovir alafenamida de la reivindicación 2, en el que la relación de ácido fumárico para tenofovir alafenamida es: $0,5 \pm 0,05$.
- 4.** El hemifumarato de tenofovir alafenamida de la reivindicación 2, en el que la relación de ácido fumárico para tenofovir alafenamida es: $0,5 \pm 0,01$.
- 15 **5.** El hemifumarato de tenofovir alafenamida de la reivindicación 1, en el que un polvo de difracción de rayos X (XRPD) comprende valores 2Theta de $6,9 \pm 0,2^\circ$ y $8,6 \pm 0,2^\circ$, cuando se miden utilizando radiación de longitud de onda de $1,5406 \text{ \AA}$.
- 20 **6.** El hemifumarato de tenofovir alafenamida de la reivindicación 5, en el que una difracción en polvo de rayos X (XRPD) comprende valores 2Theta de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$ y $20,2 \pm 0,2^\circ$, cuando se mide el uso de radiación de longitud de onda de $1,5406 \text{ \AA}$.
- 7.** El hemifumarato de la reivindicación 1 que tiene una calorimetría diferencial de análisis (DSC) endoterma de inicio de: $131 \pm 2^\circ\text{C}$.
- 25 **8.** El hemifumarato de la reivindicación 7 que tiene una calorimetría diferencial de análisis (DSC) endoterma de inicio de: $131 \pm 1^\circ\text{C}$.
- 30 **9.** Una composición farmacéutica que comprende el hemifumarato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10.** La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende además un agente terapéutico adicional; opcionalmente, en el que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), compuestos inhibidores de proteasa, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de nucleósidos de transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de integrasa de VIH e inhibidores CCR5.
- 35 **11.** Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la combinación del hemifumarato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar la composición farmacéutica.
- 40 **12.** Un método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida que comprende la sujeción de la solución que comprende: a) un disolvente apropiado; b) ácido fumárico; c) tenofovir alafenamida; y d) una o más semillas de hemifumarato de tenofovir alafenamida, a las condiciones que permitan la cristalización del ácido fumárico y el tenofovir alafenamida; opcionalmente, en el que el disolvente comprende acetonitrilo; y/o, en el que la solución se somete a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 75°C .
- 45 **13.** El hemifumarato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 9-10 para uso en terapia médica.
- 50 **14.** El hemifumarato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 9-10, para uso en: el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH; opcionalmente, en el que la infección por VIH es en un ser humano.
- 55 **15.** El hemifumarato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 9-10, para uso en: el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VHB; opcionalmente, en el que la infección por VHB es en un humano.
- 60

65

Figura 1

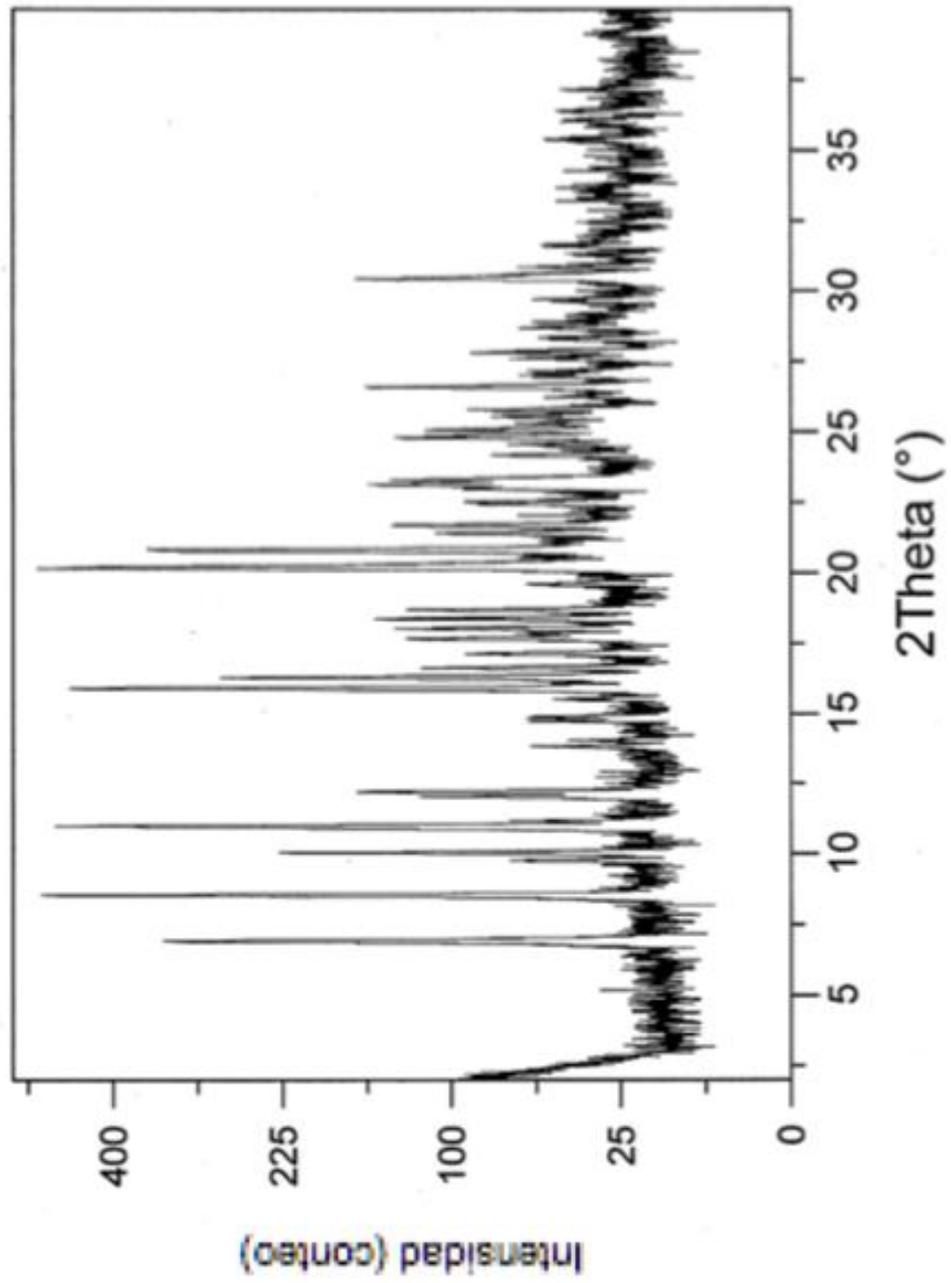


Figura 2

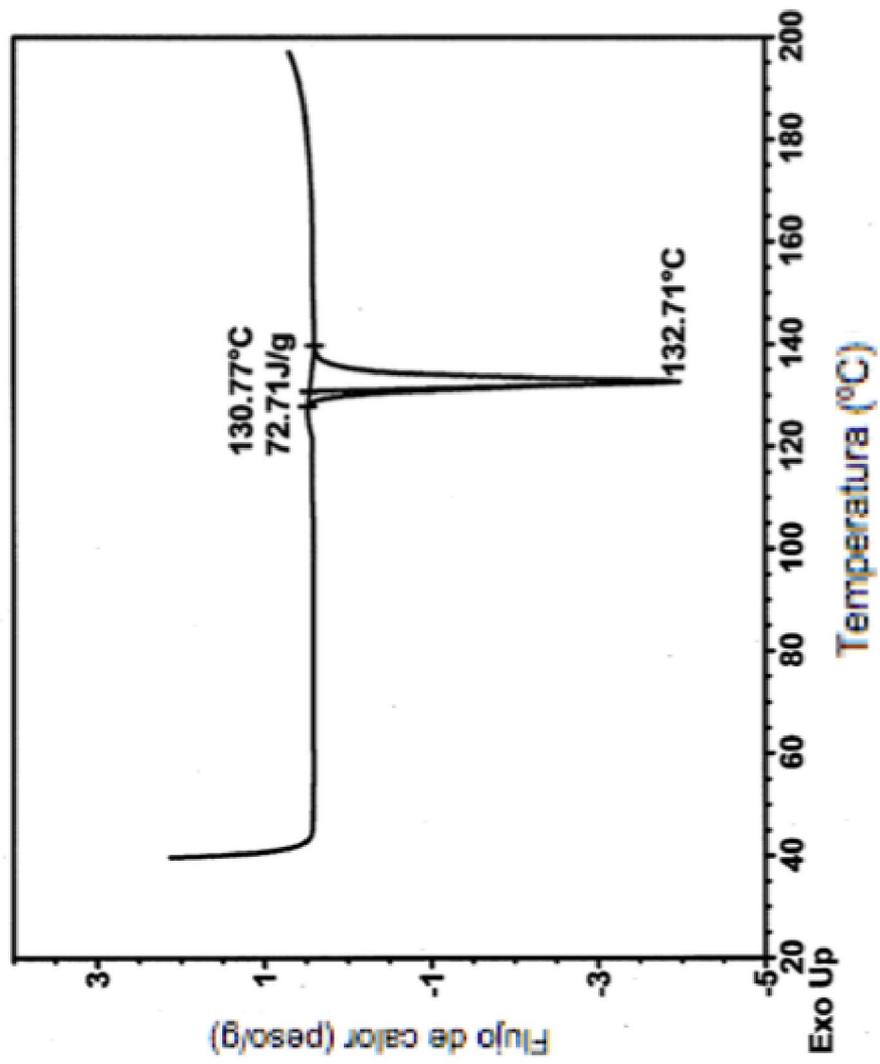


Figura 3

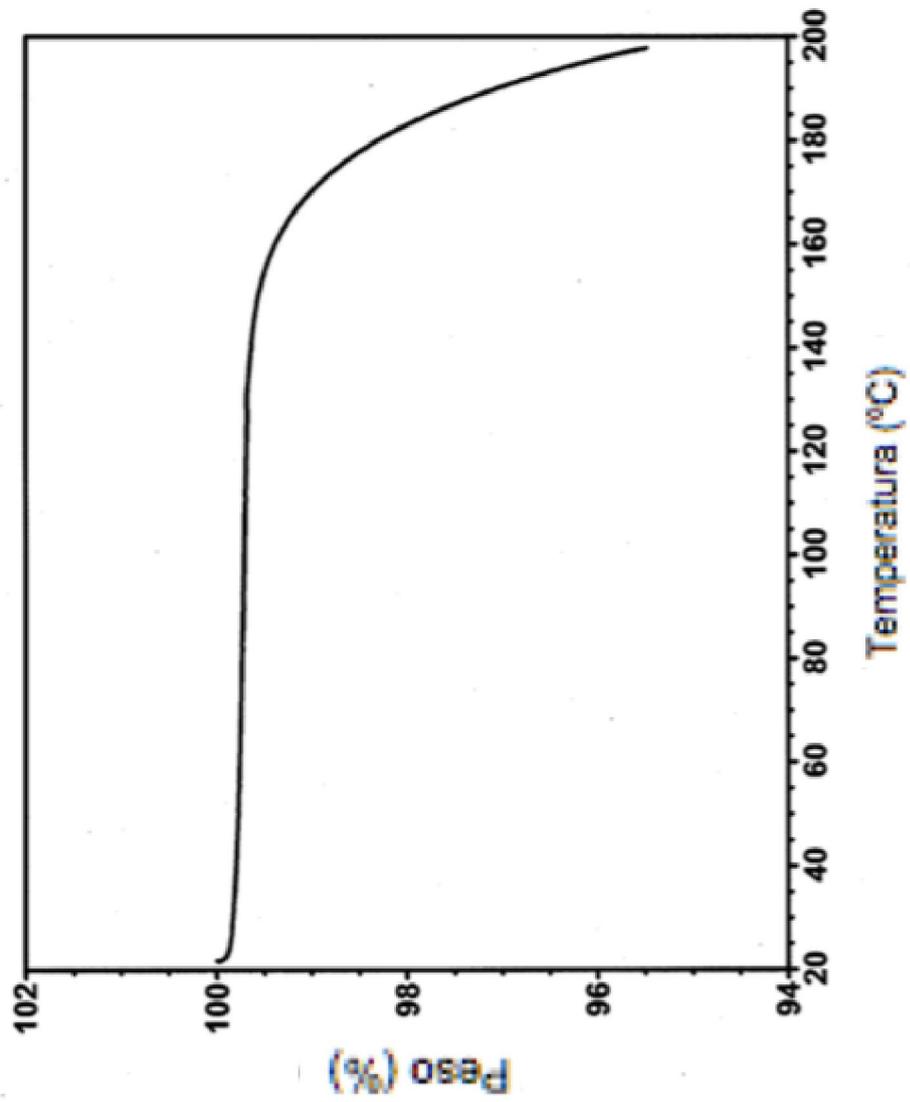


Figura 4

