

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 348**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6561 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2012 PCT/IB2012/002362**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2013 WO13072745**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2012 E 12849666 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2780348**

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

30 Prioridad:

16.11.2011 IN CH39302011

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

27.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 627 348 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

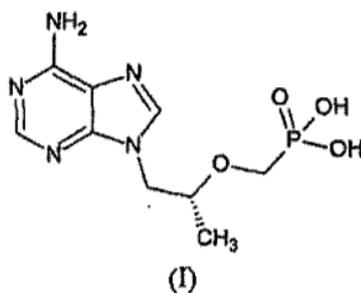
Proceso para la preparación de Tenofovir

Campo de la invención

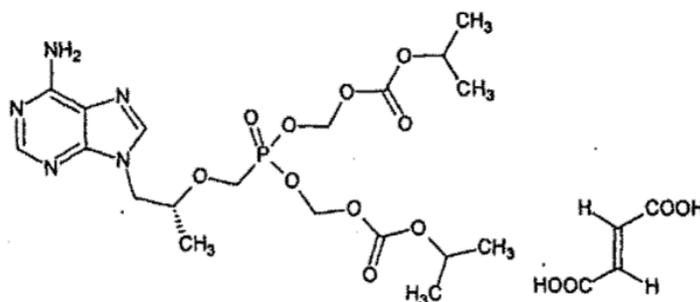
- 5 La presente invención generalmente se refiere a un proceso para la preparación de Tenofovir por desalquilación de su éster de fosfonato usando complejos iónicos, un proceso para su conversión en Tenofovir disoproxil y sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que contienen el mismo.

Antecedentes de la invención

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

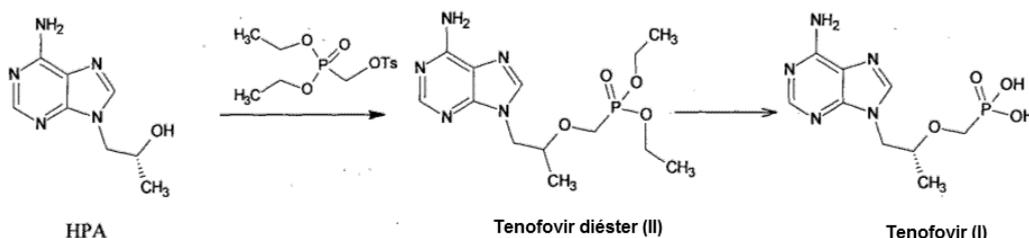


- 10 Tenofovir está aprobado para uso comercial en la forma de sal de ácido fumárico de Tenofovir disoproxil, químicamente conocida como fumarato de 9-[(R)-2-[[[bis[[[(isoproxicarbonil)oxi]metoxi]fosfonil]metoxi]propil]adenina, representada por la siguiente estructura de Fórmula:



- 15 El Tenofovir disoproxil fumarato es un agente antivírico altamente potente y está disponible en el mercado bajo la marca comercial VIREAD® en la forma de comprimidos orales de 300 mg y en combinación con otros agentes antivíricos.

- 20 La publicación de Patente WO 94/03467 ("la publicación '467'") y el documento de Patente americana N° 5.733.788 ("la patente '788'") describen un proceso para la preparación de tenofovir mediante la reacción de 9-[2-(R)-hidroxipropil]adenina con di-(2-alquil)-p-toluenosulfoniloxi metil fosfonato en presencia de bases fuertes tales como hidruro de sodio, hidruro de litio en dimetilformamida seguido de desalquilación con bromotrimetil silano en acetonitrilo. El proceso descrito en la patente '788 se represente esquemáticamente como sigue:



- 25 El documento de Patente americana N° 5.922.695 ("la patente '695'") describe un proceso para la preparación de tenofovir mediante la reacción de 9-[2-(R)-hidroxipropil]adenina con dietil-p-toluenosulfoniloxi metil fosfonato en presencia de terc-butóxido de litio en Tetrahidrofurano seguido de desalquilación con bromotrimetilsilano en acetonitrilo.

El documento de Patente americana N° 6.465.649 ("la patente '649") describe un proceso para la preparación de tenofovir por desalquilación de 9-[2-(R)-(dietilfosfonometoxi)propil]adenina con clorotrimetilsilano en clorobenceno.

5 Los métodos convencionales descritos además por la patente '649 para someter a desalquilación ésteres de fosfonato incluyen reacción con soluciones acuosas de HCl concentrado o HBr, son inapropiados ya que muchos de los grupos funcionales sobre los fosfonatos son ácidos lábiles, los cuales no pueden tolerar estas severas condiciones ácidas, por ejemplo, el grupo amino como en el caso del tenofovir fácilmente se convierte en compuesto ceto (impureza de Hipoxantina) bajo estas condiciones ácidas concentradas.

10 La patente '649 también menciona que el clorotrimetilsilano es menos reactivo y se puede usar solamente para la desprotección de los ésteres de fosfonato más lábiles, por ejemplo, ésteres de dimetil fosfonato. La desprotección del éster de dietil fosfonato requiere largos tiempos de reacción dando como resultado rendimientos insatisfactorios. Para superar este problema, el uso de un agente activador como yoduro de sodio o litio al medio de reacción da como resultado tiempos de reacción más rápidos. Sin embargo, el uso de tales sales conduce a contaminación metálica del producto final y, por tanto, a etapas adicionales del proceso tales como cristalización de disolvente requeridas para separar.

15 Además, el uso de halo trimetilsilanos tales como bromo y clorotrimetilsilanos descritos en la bibliografía anteriormente mencionada para la reacción de desalquilación son sensibles a la humedad, caros y requieren procedimientos de manejo especiales debido a su alta corrosividad en la naturaleza, particularmente a escala comercial y, por tanto, requieren más cuidado para su uso; lo cual uno a uno da como resultado un incremento en el coste de fabricación.

20 El documento de Patente americana N° 8.049.009 ("la patente '009") describe un proceso para la preparación de tenofovir mediante la reacción de 9-[2-(R)-hidroxipropil]adenina con dietil-p-toluenosulfoniloxi metil fosfonato en presencia de terc-butóxido de magnesio en dimetilformamida seguido de desalquilación con un ácido tal como HBr acuoso, HCl acuoso, HBr en ácido acético y gas de HCl en alcohol isopropílico.

25 La bibliografía anteriormente mencionada, por ejemplo, "la patente '009 describe además" aislamiento del compuesto intermedio diéster de fosfonato, antes de que se realice la desalquilación por separación completa de la dimetilformamida del medio de reacción. La separación del disolvente de alta ebullición dimetilformamida de la mezcla de reacción requeriría prolongado periodo de tiempo a temperatura mayor, esto conduce a degradación del producto de diéster de fosfonato de baja fusión. Por consiguiente, se requieren procedimientos de purificación extensos para obtener la calidad necesaria del producto final y da como resultado bajo rendimiento de producto haciendo de este modo el proceso bastante caro.

30 Sería deseable proporcionar un proceso para la preparación de tenofovir, el cual sea sencillo y rentable; y un proceso para su uso en la preparación de tenofovir disoproxil fumarato de una manera conveniente, rentable y a una escala comercial.

35 La presente invención proporciona un proceso para la preparación de tenofovir usando complejos iónicos desalquilantes adecuados que están lejos de las dificultades anteriormente mencionadas tales como reactivos desalquilantes sensibles a la humedad, corrosivos y caros y evita las etapas de proceso adicionales como destilación de disolvente para minimizar la degradación del producto. El proceso de la presente invención se puede practicar a una escala industrial, y también se puede llevar a cabo sin sacrificio del rendimiento total.

Objeto de la invención

40 El principal objetivo de la invención es proporcionar un proceso rentable sencillo para la desalquilación de ésteres de fosfonato de alta pureza sin la formación de impurezas indeseadas.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un proceso para la preparación de tenofovir en alto rendimiento y pureza por desalquilación de ésteres de fosfonato usando agentes desalquilantes menos caros.

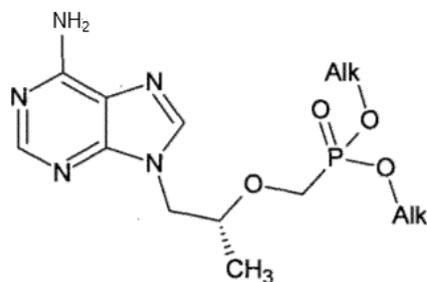
45 Otro objetivo más de la invención es proporcionar un proceso para la preparación de tenofovir en alto rendimiento y pureza sin implicar las etapas de destilación prolongadas a mayores temperaturas, de ese modo minimizar considerablemente la degradación de producto.

El objetivo adicional de la invención es usar complejos iónicos desalquilantes para la desalquilación de ésteres de fosfonato, los cuales son menos corrosivos y seguros para su uso a una escala industrial.

Compendio de la invención

50 La presente invención abarca un proceso para la preparación de tenofovir y su conversión en tenofovir disoproxil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con alto rendimiento y calidad de producto.

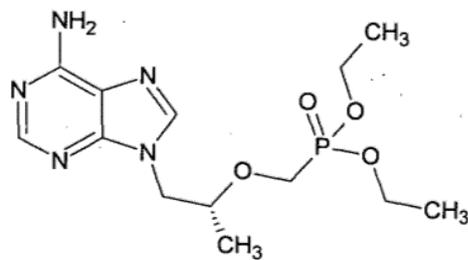
De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de tenofovir, que comprende: someter a desalquilación (R)-9-[2-di-Alk-fosfonometoxi]propil]adenina de Fórmula II con un complejo iónico desalquilante adecuado;



Fórmula II

en donde el "Alk" representa alquilo C₁₋₄; y el complejo iónico desalquilante adecuado se selecciona del grupo que comprende un complejo de amida y un ácido, un complejo de sal de aluminio y un reactivo de amida-ácido y un complejo de sal de aluminio y una amina.

- 5 De acuerdo con una segunda realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de tenofovir, que comprende: someter a desalquilación (R)-9-[2-(dietilfosfonometoxi)propil]adenina de Fórmula II con un complejo iónico desalquilante adecuado;



Fórmula II

- 10 en donde el complejo iónico desalquilante adecuado se selecciona del grupo que comprende un complejo de amida y un ácido, un complejo de sal de aluminio y un reactivo de amida-ácido y un complejo de sal de aluminio y una amina.

- 15 De acuerdo con una tercera realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de tenofovir, que comprende: someter a desalquilación (R)-9-[2-(dietilfosfonometoxi)propil]adenina de Fórmula II con un complejo iónico desalquilante adecuado, en donde el complejo iónico desalquilante adecuado es un complejo de amida y un ácido.

De acuerdo con una cuarta realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de tenofovir, que comprende: someter a desalquilación (R)-9-[2-(dietilfosfonometoxi)propil]adenina de Fórmula II con un complejo iónico desalquilante adecuado, en donde el complejo iónico desalquilante adecuado es un complejo de sal de aluminio y un reactivo de amida-ácido.

- 20 De acuerdo con una quinta realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de tenofovir, que comprende: someter a desalquilación (R)-9-[2-(dietilfosfonometoxi)propil]adenina de Fórmula II con un complejo iónico desalquilante adecuado, en donde el complejo iónico desalquilante adecuado es un complejo de sal de aluminio y una amina.

- 25 De acuerdo con una sexta realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de tenofovir disoproxil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

- someter a desalquilación la (R)-9-[2-(di-Alk-fosfonometoxi)propil]adenina de Fórmula II como los procesos anteriormente descritos en la presente memoria para obtener tenofovir, y
- convertir el tenofovir resultante en tenofovir disoproxil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

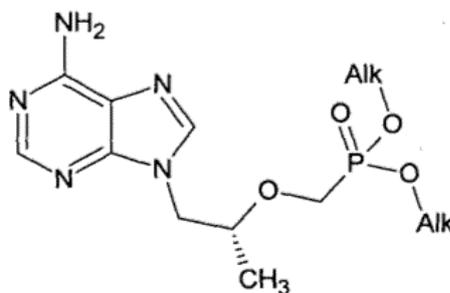
- 30 También se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de tenofovir disoproxil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo preparada por los procesos de la presente invención y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación de tenofovir. En particular, la presente invención proporciona un proceso para preparar tenofovir usando agentes desalquilantes económicos, seguros y

sencillos en la desalquilación de (R)-9-[2-(di-alkil-fosfonometoxi)propil]adenina de Fórmula II (éster de fosfonato). La presente invención proporciona además un proceso para preparar tenofovir disoproxil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a partir del tenofovir obtenido a partir del proceso de la presente invención.

- 5 En una realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar tenofovir, que comprende: someter a desalquilación (R)-9-[2-(di-alkil-fosfonometoxi)propil]adenina de Fórmula II con un complejo iónico desalquilante adecuado;



Fórmula II

- 10 en donde el "Alk" representa alquilo C₁₋₄, preferiblemente etilo; y el complejo iónico desalquilante adecuado se selecciona del grupo que comprende un complejo de amida y un ácido, un complejo de sal de aluminio y un reactivo de amida-ácido y un complejo de sal de aluminio y una amina.

- 15 En una realización preferida, la presente invención proporciona un proceso para preparar tenofovir, que comprende: someter a desalquilación (R)-9-[2-(dietilfosfonometoxi)propil]adenina de Fórmula II con un complejo iónico desalquilante adecuado; en donde el complejo iónico desalquilante adecuado se selecciona del grupo que comprende un complejo de amida y un ácido, un complejo de sal de aluminio y un reactivo de amida-ácido y un complejo de sal de aluminio y una amina.

El material de partida (R)-9-[2-(dietilfosfonometoxi)propil]adenina de Fórmula II es conocido en la técnica y se puede preparar por cualquier método conocido, por ejemplo, el compuesto de partida de Fórmula II se puede sintetizar como se describe en el documento de Patente americana N° 5.733.788.

- 20 Alternativamente, la (R)-9-[2-(dietilfosfonometoxi)propil]adenina de Fórmula II se puede preparar haciendo reaccionar 9-[2-(R)-(hidroxi)propil]adenina (HPA) con dietil-p-toluenosulfoniloxi metil fosfonato en presencia de terc-butóxido de magnesio o combinación de amida de sodio y cloruro de magnesio en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida y similares para obtener (R)-9-[2-(dietilfosfonometoxi)propil]adenina de Fórmula II. La (R)-9-[2-(dietilfosfonometoxi)propil]adenina resultante se usa como tal sin implicar tedioso procedimiento de tratamiento final ("workup") como destilación de disolvente a alta temperatura, para la preparación de tenofovir.

- 25 En una realización preferida, la presente invención proporciona un proceso para preparar tenofovir, que comprende: someter a desalquilación (R)-9-[2-(dietilfosfonometoxi)propil]adenina de Fórmula II con un complejo de amida y un ácido.

- 30 La amida en el anterior proceso se puede seleccionar del grupo que consiste en dimetilformamida, dimetilacetamida, formamida, N-metilformamida, metilformamida, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, N-vinilpirrolidona y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente dimetilformamida.

El ácido en el anterior proceso se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido ortofosfórico, ácido sulfúrico y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente ácido clorhídrico. El ácido puede estar en la forma de una forma acuosa, anhidra o gas.

- 35 Preferiblemente el complejo de amida y un ácido es un complejo de dimetilformamida (DMF) y ácido clorhídrico (HCl).

El complejo de amida y un ácido en cualquier relación se puede preparar mezclando un ácido y una amida, como se prepara por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, DMF y HCl forman un complejo DMF.HCl. La naturaleza del complejo se caracterizó como se describe en la bibliografía anterior, por ejemplo, *Russian Chemical Bulletin*, Vol. 42, N° 9, sep. de 1993 y *Kinetics and Catalysis*, Volumen 43, Número 5, 671-674.

- 40 El complejo de amida y un ácido se puede preparar o bien la amida se puede tomar por separado y mezclarla con un ácido y, a continuación, el complejo resultante de amida y un ácido se puede añadir en el compuesto de Fórmula II o un ácido se puede mezclar con una amida obteniendo una solución existente de una etapa de procesamiento previa que contiene el compuesto de Fórmula II. La secuencia de adición de amida y/o un ácido no es particularmente crítica.

La relación molar de la amida:ácido usada en el proceso según la invención puede variar entre 1:05 y 1:3.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un proceso para preparar tenofovir, que comprende: someter a desalquilación (R)-9-[2-(dietilfosfometoxi)propil]adenina de Fórmula II con un complejo de sal de aluminio y un reactivo de amida-ácido.

5 El complejo de sal de aluminio y un reactivo de amida-ácido se puede preparar mezclando un complejo de un reactivo de amida-ácido preparado como se describió anteriormente y una sal de aluminio a temperatura ambiente. Además, el complejo se puede formar o bien preparando primero el reactivo de amida-ácido como el proceso anteriormente descrito y mezclándolo con sal de aluminio y, a continuación, el complejo resultante se añade en el compuesto de Fórmula II o un ácido y sal de aluminio se pueden mezclar con una amida obteniendo una solución
10 existente de una etapa de procesamiento previa que contiene el compuesto de Fórmula II.

La sal de aluminio en el proceso anterior se puede seleccionar del grupo que consiste en haluro de aluminio tal como cloruro de aluminio, bromuro de aluminio yoduro de aluminio y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente la sal de aluminio es cloruro de aluminio.

15 En una realización, el complejo de sal de aluminio y un reactivo de amida-ácido es un complejo de sal de aluminio y DMF.HCl.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un proceso para preparar tenofovir, que comprende: someter a desalquilación (R)-9-[2-(dietilfosfometoxi)propil]adenina de Fórmula II con un complejo de sal de aluminio y una amina.

20 El complejo de sal de aluminio y una amina se puede preparar mezclando una amina y una sal de aluminio, definido como anteriormente a temperatura ambiente.

La sal de aluminio y la amina se pueden introducir en cualquier orden, por ejemplo, se añade la sal de aluminio a la amina y, a continuación, el compuesto de Fórmula II se introduce o el compuesto de Fórmula II se añade a la amina y, a continuación, se introduce la sal de aluminio. La secuencia de adición de sal de aluminio y/o amina no es particularmente crítica. Alternativamente, el reactivo de sal de aluminio-amina se forma de antemano y
25 opcionalmente se aísla, antes de la introducción del compuesto de Fórmula II.

La amina en el proceso anterior se puede seleccionar de un compuesto de fórmula (R)₂NH, en la cual R representa un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, un grupo alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo arilo o un grupo aralquilo; un compuesto de Fórmula NRaRbRc, en la cual Ra, Rb y Rc independientemente representan hidrógeno, un grupo arilo o un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o Ra, Rb o Rc puede formar un anillo cíclico con el nitrógeno. La amina puede estar en forma de su amina libre o su forma de
30 sal aceptable, por ejemplo, sal de clorhidrato.

El grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado incluye, pero no se limita a, grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo y similares; el grupo alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado incluye, pero no se limita a, un grupo etenilo o vinilo, propenilo o alilo, 1-propenilo, n-butenilo, isobutenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo o hexenilo y similares; el cicloalquilo C₃-C₇ incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclohexilo y similares; un grupo arilo incluye, pero no se limita a, fenilo, naftilo y similares; un grupo aralquilo incluye, pero no se limita a, bencilo, 1-feniletilo y similares.

Preferiblemente, la amina se puede seleccionar del grupo que consiste en dietilamina, diisopropilamina, di-n-propilamina, dialilamina, difenilamina, dibencilamina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N,N-dimetiletilamina, N,N-dietilmetilamina, N,N-dimetilbutilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N-metil-N-etilanilina, N-metil-N-isopropilanilina, 1-N,N-dimetilnaftaleno, 2-N,N-dimetilnaftaleno, diciticlopropilamina, diciticlohexilamina, piridina, 2,6-lutidina y similares y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, el complejo de sal de aluminio y una amina se puede seleccionar del grupo que consiste en cloruro de aluminio-trimetilamina. HCl, cloruro de aluminio-diisopropilamina, cloruro de aluminio-dietilamina y cloruro de
45 aluminio-2,6-lutidina.

La desalquilación de (R)-9-[2-(dietilfosfometoxi)propil]adenina de Fórmula II se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado. El disolvente adecuado incluye, pero no se limita a, amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, formamida, N-metilformamida, metilformamida, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, N-vinil pirrolidona y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; y mezclas de los mismos; preferiblemente
50 dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona o dimetilsulfóxido.

La desalquilación de (R)-9-[2-(dietilfosfometoxi)propil]adenina de Fórmula II se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente temperatura de reflujo durante aproximadamente 3 a 10 horas. Preferiblemente la temperatura de reacción es aproximadamente 45 °C a aproximadamente 110 °C, más preferiblemente a aproximadamente 85 °C a aproximadamente 100 °C durante
55 aproximadamente 3 a 6 horas.

Después de la finalización de la reacción de desalquilación, la masa de reacción resultante se puede enfriar a temperatura ambiente, después de la separación de las sales subproductos sólidas que se produce, tal como por filtración, el filtrado se puede separar y aislar el tenofovir por cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, mediante cristalización de disolvente, precipitación de disolvente y similares. El tenofovir se puede recuperar por cualquier técnica convencional conocida en la técnica, por ejemplo, filtración.

El producto resultante opcionalmente se puede secar más. El secado se puede llevar a cabo adecuadamente en un secador de bandeja, horno de vacío, horno de aire, secador de lecho fluidizado, secador rotatorio instantáneo, secador instantáneo ("flash dryer") y similares. El secado se puede llevar a cabo a temperatura que oscila desde aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C. Un alto nivel de pureza del tenofovir resultante, obtenido por el proceso anteriormente mencionado, puede tener una pureza química de al menos aproximadamente 97 %, medida por HPLC, preferiblemente al menos aproximadamente 98 %, medida por HPLC, y más preferiblemente a al menos aproximadamente 99 %, medida por HPLC.

El tenofovir recuperado usando el proceso de la presente invención está siendo básicamente libre de impureza de Hipoxantina.

La presente invención abarca métodos de preparación de tenofovir y un éster farmacéuticamente aceptable, o una sal del mismo con alta pureza. Los procesos de la invención permiten síntesis económica, tiempos de reacción más cortos, y rendimientos de alta pureza.

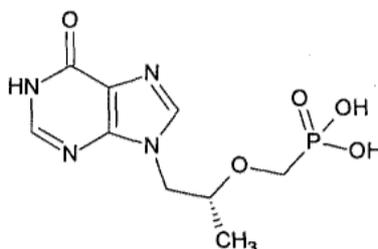
La presente invención proporciona ésteres farmacéuticamente aceptables, o sales de tenofovir, obtenidos por un proceso que comprende proporcionar un tenofovir como se obtuvo por el proceso anteriormente descrito, como material de partida o como intermedio, en donde el rendimiento y la pureza de los ésteres farmacéuticamente aceptables, o una sal de los mismos, preferiblemente sal de tenofovir disoproxil fumarato pueden tener una pureza igual a o mayor de aproximadamente 99,5 % determinada por HPLC.

La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de ésteres farmacéuticamente aceptables, o una sal de tenofovir, preferiblemente sales de tenofovir disoproxil tales como fumarato, fosfato, succinato, citrato, ferulato y similares.

La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de ésteres farmacéuticamente aceptables, o una sal de tenofovir, por ejemplo, tenofovir disoproxil fumarato, que comprende:

- a) proporcionar un tenofovir obtenido por los procesos anteriormente descritos en un disolvente orgánico tal como N-metil pirrolidona y una base tal como trietilamina,
- b) tratando la mezcla de reacción resultante con clorometil isopropil carbonato a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C obtener tenofovir disoproxil, y
- c) conversión en sal del tenofovir disoproxil resultante con ácido fumárico para obtener tenofovir disoproxil fumarato.

La presente invención proporciona un tenofovir disoproxil fumarato, obtenido por el proceso descrito en la presente memoria, teniendo 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 básicamente libre de impureza de Hipoxantina de Fórmula:



Impureza de Hipoxantina

en donde la palabra "básicamente libre" se refiere a tenofovir disoproxil fumarato que tiene menos de aproximadamente 0,2 % de impureza de Hipoxantina, medida por HPLC, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1 % de impureza de Hipoxantina, medida por HPLC, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 0,05 % de impureza de Hipoxantina, medida por HPLC.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “aislado” se refiere a un estado químico bien conocido entre los farmacéuticos en donde el ingrediente farmacéuticamente enumerado se ha separado del medio en el cual se creó en un estado físico relativamente puro, antes de que se mezcle con otros ingredientes farmacéuticos.

5 En una realización, el tenofovir disoproxil fumarato descrito en la presente memoria para su uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede tener un tamaño de partícula D_{50} y D_{90} de menos de aproximadamente 400 micras, preferiblemente menos de aproximadamente 200 micras, más preferiblemente menos de aproximadamente 150 micras, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 50 micras y lo más preferiblemente menos de aproximadamente 15 micras. Los tamaños de partícula del tenofovir disoproxil fumarato
10 preparado según la presente invención se pueden obtener por cualquier método de molienda, pulverización, micronización, u otro de reducción de tamaño de partícula conocido en la técnica para producir el tenofovir disoproxil fumarato en estado sólido en cualquiera del intervalo de tamaño de partícula deseado.

Ventajas de la invención

La presente invención tiene las siguientes ventajas con respecto a la bibliografía informada, son:

- 15 i) evita el uso de reactivos caros y corrosivos como halo trimetilsilanos tales como bromotrimetilsilano, clorotrimetilsilano y yodotrimetilsilano para la desalquilación de ésteres de fosfonato para la preparación de tenofovir haciendo de ese modo el proceso económico y seguro,
- 20 ii) evita el uso de condiciones ácidas severas como soluciones acuosas de HCl o HBr para la desalquilación de ésteres de fosfonato para la preparación de tenofovir haciendo de ese modo el proceso libre de impureza de Hipoxantina no deseada,
- 25 iii) se evita el uso de procesos de tratamiento final tediosos tales como destilación de dimetilformamida a temperatura mayor y, por consiguiente, la formación de impurezas de degradación, haciendo el proceso sencillo y rentable, y
- iv) evita el uso de ácidos corrosivos y concentrados como agentes de desalquilación para minimizar el efluente industrial.

Ejemplos

30 Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran realizaciones específicas de la presente invención. De ninguna manera se pretende que sean limitantes del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de Tenofovir usando el complejo de dimetilformamida-ácido clorhídrico

A un matraz de fondo redondo de 2 l de 3 cuellos limpio equipado con un agitador mecánico, enchufe termómetro (“thermometer socket”) y embudo de adición se cargaron dimetilformamida (400 ml) y 9-[2-(R)-(hidroxi)propil]adenina (HPA) (100 g) a 20 °C a 35 °C de temperatura. La masa de reacción se enfrió a 0 °C a 5 °C y se añadió amida de sodio (40,4 g) a 0 °C a -10 °C de temperatura y se removió durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadió cloruro de magnesio (49,2 g) y se removió durante 1 hora a 25 °C a 30 °C. A la masa de reacción se cargó tolueno (300 ml) y se calentó a 75 °C a 80 °C. Se añadió dietil-p-toluenosulfoniloxi metil fosfonato (250 g) (DESMP) y se removió durante 2 horas a la misma temperatura. La masa de reacción se enfrió a 0 °C a 5 °C y se pasó gas de ácido clorhídrico seco durante 5 horas. La masa de reacción se calentó a 90 °C a 95 °C y se mantuvo durante 3
40 horas. Después de la finalización de la desalquilación y controlada por HPLC, se separó el disolvente completamente bajo vacío por debajo de 70 °C y se añadió agua (400 ml) al residuo resultante a 60 °C a 65 °C de temperatura. Se filtraron las sales formadas y se lavaron las sales con cloruro de metileno (300 ml). Se tomó el filtrado y se separó la capa de cloruro de metileno; a continuación, se ajustó el pH de la capa acuosa a 2,5 a 3,0 con solución de hidróxido de sodio al 50 % a 20 °C a 30 °C. Se filtró el producto precipitado y se lavó con agua (100 ml)
45 y, a continuación, acetona refrigerada (100 ml). Al producto húmedo resultante, se cargó agua (900 ml) y se calentó a 90 °C a 95 °C. La temperatura se enfrió a 25 °C a 30 °C y se filtró el producto y se lavó con agua refrigerada (50 ml) y, a continuación, acetona refrigerada (100 ml). El producto húmedo se secó a 70 °C a 75 °C bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 80 g.

50 Pureza de HPLC: 99 %.

Ejemplo 2: Preparación de Tenofovir usando el complejo de dimetilformamida-ácido clorhídrico

A un matraz de fondo redondo de 2 l de 3 cuellos limpio equipado con un agitador mecánico, enchufe termómetro y embudo de adición se cargaron dimetilformamida (200 ml), 9-[2-(R)-(hidroxi)propil]adenina (HPA) (100 g) y t-butóxido de magnesio (72 g) a 20 °C a 35 °C de temperatura y se removió durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadió dietil-p-toluenosulfoniloxi metil fosfonato (225 g) (DESMP) y la temperatura se elevó a 75 °C
55 a 80 °C y se removió durante 2 horas a la misma temperatura. La masa de reacción se enfrió a 0 °C a 5 °C y se pasó

gas de ácido clorhídrico seco durante 5 horas. La masa de reacción se calentó a 90 °C a 95 °C y se mantuvo durante 4 horas. Después de la finalización de la desalquilación y controlada por HPLC, se separó el disolvente completamente bajo vacío por debajo de 70 °C y se añadió agua (400 ml) al residuo resultante a 60 °C a 65 °C de temperatura. Se ajustó el pH de la masa de reacción a aproximadamente 1 con HCl concentrado. Se filtraron las sales formadas y se lavaron las sales con solución de HCl al 10 %. Se tomó el filtrado y se ajustó el pH a aproximadamente 2,5 con solución de NaOH al 50 % y la masa de reacción se enfrió a 0 °C a 5 °C. Se filtró el producto precipitado y se lavó con agua (100 ml) y, a continuación, se lavó con acetona refrigerada (100 ml). Al producto húmedo resultante, se cargó agua (800 ml) y se calentó a 90 °C a 95 °C. La temperatura se enfrió a 25 °C a 30 °C y se filtró el producto y se lavó con agua refrigerada (50 ml) y, a continuación, se lavó con acetona refrigerada (100 ml). El producto húmedo se secó a 70 °C a 75 °C bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 82 g.

Pureza de HPLC: 99,2 %.

Ejemplo 3: Preparación de Tenofovir usando el complejo de dimetilformamida.HCl-cloruro de aluminio

A un matraz de fondo redondo de 2 l de 3 cuellos limpio equipado con un agitador mecánico, enchufe termómetro y embudo de adición se cargaron dimetilformamida (200 ml) y 9-[2-(R)-(hidroxi)propil]adenina (HPA) (50 g) a 20 °C a 35 °C de temperatura. La masa de reacción se enfrió a 0 °C a 5 °C y se añadió amida de sodio (20,2 g) a 0 °C a -10 °C de temperatura y se removió durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadió cloruro de magnesio (24,6 g) y se removió durante 1 hora a 25 °C a 30 °C. A la masa de reacción se cargó tolueno (150 ml) y se calentó a 75 °C a 80 °C. Se añadió dietil-p-toluenosulfoniloxi metil fosfonato (125 g) (DESMP) y se removió durante 2 horas a la misma temperatura. La masa de reacción se enfrió a 20 °C a 25 °C y se añadió ácido acético para obtener la solución de compuesto de éster de fosfonato.

En otro matraz de fondo redondo de 3 l de 3 cuellos se añadieron el complejo de dimetilformamida-ácido clorhídrico (150 ml) y cloruro de aluminio (138 g) a 20 °C a 25 °C y se calentó a 100 °C y se removió durante 15 minutos para obtener el complejo de dimetilformamida-cloruro de aluminio. Al complejo de dimetilformamida-cloruro de aluminio, se añadió la solución de compuesto de éster de fosfonato anteriormente obtenida a 95 °C de temperatura y se removió durante 5 horas a 90 °C a 95 °C. Después de la finalización de la desalquilación, controlada por HPLC, el disolvente se separó completamente bajo vacío por debajo de 70 °C y se añadió agua (200 ml) al residuo resultante a 60 °C a 65 °C de temperatura. Se filtraron las sales formadas y se lavaron las sales con cloruro de metileno (150 ml). Se tomó el filtrado y se separó el cloruro de metileno, a continuación, se ajustó el pH de la capa acuosa a 2,5 a 3 con solución de hidróxido de sodio a 20 °C a 30 °C. Se filtró el producto precipitado y se lavó con agua (50 ml) y, a continuación, se lavó con acetona refrigerada (50 ml). Al producto húmedo resultante se cargó agua (400 ml) y se calentó a 90 °C a 95 °C. La temperatura se enfrió a 25 °C a 30 °C y se filtró el producto y se lavó con agua refrigerada (50 ml) y, a continuación, se lavó con acetona refrigerada (100 ml). El producto húmedo se secó a 70 °C a 75 °C bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 25 g.

Pureza de HPLC: 99,1 %.

Ejemplo 4: Preparación de Tenofovir usando el complejo de trimetilamina.HCl-cloruro de aluminio

A un matraz de fondo redondo de 2 l de 3 cuellos limpio equipado con un agitador mecánico, enchufe termómetro y embudo de adición se cargaron dimetilformamida (200 ml) y 9-[2-(R)-(hidroxi)propil]adenina (HPA) (50 g) a 20 °C a 35 °C de temperatura. La masa de reacción se enfrió a 0 °C a 5 °C y se añadió amida de sodio (20,2 g) a 0 °C a -10 °C de temperatura y se removió durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadió cloruro de magnesio (24,6 g) y se removió durante 1 hora a 25 °C a 30 °C. A la masa de reacción se cargó tolueno (150 ml) y se calentó a 75 °C a 80 °C. Se añadió dietil-p-toluenosulfoniloxi metil fosfonato (125 g) (DESMP) y se removió durante 2 horas a la misma temperatura. La masa de reacción se enfrió a 20 °C a 25 °C y se añadió ácido acético para obtener la solución de compuesto de éster de fosfonato.

En otro matraz de fondo redondo de 3 l de 3 cuellos se añadieron trimetilamina.HCl (120 g) y cloruro de aluminio (138 g) a 20 °C a 25 °C y se calentó a 100 °C y se removió durante 15 minutos para obtener el complejo de trimetilamina.HCl-cloruro de aluminio. Al complejo de trimetilamina.HCl-cloruro de aluminio, se añadió la solución de compuesto de éster de fosfonato anteriormente obtenida a 95 °C de temperatura y se removió durante 5 horas a 90 °C a 95 °C. Después de la finalización de la desalquilación, controlada por HPLC, el disolvente se separó completamente bajo vacío por debajo de 70 °C y se añadió agua (200 ml) al residuo resultante a 60 °C a 65 °C de temperatura. Se filtraron las sales formadas y se lavaron las sales con cloruro de metileno (150 ml). Se tomó el filtrado y se separó el cloruro de metileno, a continuación, se ajustó el pH de la capa acuosa a 2,5 a 3 con solución de hidróxido de sodio al 50 % a 20 °C a 30 °C. Se filtró el producto precipitado y se lavó con agua (50 ml) y, a continuación, se lavó con acetona refrigerada (50 ml). Al producto húmedo resultante se cargó agua (400 ml) y se calentó a 90 °C a 95 °C. La temperatura se enfrió a 25 °C a 30 °C y se filtró el producto y se lavó con agua

ES 2 627 348 T3

refrigerada (50 ml) y, a continuación, se lavó con acetona refrigerada (100 ml). El producto húmedo se secó a 70 °C a 75 °C bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 30 g.

Pureza de HPLC: 98,9 %.

5 Ejemplo 5-8:

Se preparó Tenofovir usando diferente reactivo de cloruro de aluminio-amina usando un procedimiento análogo al empleado en el Ejemplo 4, como se describe en la siguiente Tabla I:

Tabla I

Ej.	HPA (en g)	Amida de sodio (en g)	Cloruro de magnesio (en g)	DESMP (en g)	Amina	Cloruro de aluminio (en g)	Rendimiento (en g)	Pureza
5	50	20,2	24,6	125	Diisopropil amina (104 g)	138	24	98,7 %
6	50	20,2	24,6	125	Trietilamina (109 g)	138	25	99,1 %
7	50	20,2	24,6	125	Dietilamina (75,5 g)	138	23,5	98,8 %
8	50	20,2	24,6	125	2,6-lutidina (110,5 g)	138	20	98 %

10 Ejemplo 9: Preparación de tenofovir disoproxil fumarato

A un matraz de fondo redondo de 1 l de 3 cuellos limpio equipado con un agitador mecánico, enchufe termómetro, embudo de adición y aparato Dean-Stark se cargaron ciclohexano (400 ml) y tenofovir (50 g, obtenido del ejemplo 1) y trietilamina (34 g) a 20 °C a 35 °C de temperatura. Se calentó a 80 °C a 85 °C y se removió durante 2 horas y se separó simultáneamente el agua liberada. El disolvente se separó completamente de la mezcla de reacción por destilación bajo vacío a por debajo de 65 °C y al residuo obtenido se cargaron N-metilpirrolidona (150 ml) y trietilamina (34 g) a 25 °C a 30 °C. Se calentó a 50 °C a 55 °C y se añadió clorometil isopropil carbonato (125 g) a la misma temperatura y se removió durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la masa de reacción se enfrió a 20 °C a 25 °C y se lavó con ciclohexano (200 ml). Se cargó cloruro de metileno (500 ml) en la capa orgánica y se removió durante 1 hora a 10 °C a 15 °C. Se filtraron las sales formadas y se lavó el filtrado con agua (500 ml), se separaron las capas y se cargó agua (500 ml) a la capa orgánica. Se ajustó el pH a 6,5 a 7,5 con solución de amoníaco al 10 % y se separó la capa orgánica de la capa acuosa. El disolvente se separó de la capa orgánica bajo vacío a por debajo de 35 °C para obtener producto aceitoso y, a continuación, el producto aceitoso se diluyó con isopropanol (150 ml).

En otro matraz de fondo redondo de 1 l de 3 cuellos limpio equipado con un agitador mecánico, enchufe termómetro y embudo de adición se cargaron isopropanol (350 ml) y ácido fumárico (19 g). Se calentó a 50 °C a 55 °C y se removió durante 20 minutos y se añadió la solución de producto aceitoso anteriormente obtenida a 50 °C a 55 °C. Se removió durante 30 minutos a esta temperatura y se enfrió a 0 °C a 5 °C. Se filtró el producto y se lavó con isopropanol refrigerado (75 ml). El producto húmedo se secó a 35 °C a 40 °C bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como bruto (80 g).

En otro matraz de fondo redondo de 1 l de 3 cuellos limpio equipado con un agitador mecánico, enchufe termómetro y embudo de adición se cargó acetato de etilo (450 ml) y el producto bruto (80 g) a 10 °C a 15 °C de temperatura. Se removió la suspensión durante 1 hora y se filtró el producto y se lavó con acetato de etilo refrigerado (50 ml). El producto húmedo se secó a 35 °C a 40 °C durante 6 horas bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 55 g.

Pureza de HPLC: 98,9 %.

Ejemplo comparativo: Preparación de Tenofovir usando HBr acuoso (documento de Patente americana N° 8.049.009)

5 A un matraz de fondo redondo de 2 l de 3 cuellos limpio se cargaron dimetilformamida (200 ml) y 9-[2-(R)-(hidroxi)propil]adenina (100 g) a 25 °C a 35 °C de temperatura y se removió durante 5 minutos. Se cargó terc-butóxido de magnesio (72 g) y se calentó a 60 °C. Se mantuvo durante 1 hora a 60 °C a 65 °C y se calentó de nuevo a 75 °C. Se añadió dietil-p-toluenosulfoniloxi metil fosfonato (200 g) (DESMP) en 2 horas de tiempo y se removió durante 5 horas a 75 °C a 80 °C. La masa de reacción se enfrió a 25 °C a 35 °C y se añadió ácido acético (60 g). El disolvente se separó por destilación completamente bajo vacío a por debajo de 80 °C para obtener el residuo. Al residuo, se cargaron agua (200 ml) y cloruro de metileno (1.000 ml) y se filtraron las sales formadas y se lavaron las sales con cloruro de metileno (3x200 ml). El filtrado se separó y se lavó la capa acuosa con cloruro de metileno (300 ml). Se separa por destilación la capa orgánica entera completamente bajo vacío hasta 80 °C para obtener el residuo de tenofovir diéster de fosfonato. Al residuo se cargó ácido bromhídrico acuoso (470 ml) a 25 °C a 35 °C y se calentó a 95 °C y se removió durante 5 horas a la misma temperatura. La masa de reacción se enfrió a 25 °C a 35 °C y agua (300 ml) se cargó cloruro de metileno (300 ml) y se removió durante 15 minutos. Se separó la capa de cloruro de metileno y se ajustó el pH de la capa acuosa a 2,5 a 3,0 con solución de NaOH al 50 % a 25 °C a 30 °C. Se removió durante 4 horas a la misma temperatura y se enfrió a 0 °C a 5 °C y se removió durante 4 horas a la misma temperatura. El producto precipitado se filtró y se lavó con agua refrigerada (100 ml) y, a continuación, finalmente se lavó con acetona refrigerada (200 ml). La torta húmeda se disolvió en agua (1.000 ml) a 95 °C a 100 °C de temperatura. La solución se enfrió a 25 °C a 30 °C y, a continuación, a 5 °C y se removió durante 4 horas a 0 °C a 5 °C. El producto precipitado se filtró y se lavó con agua refrigerada (50 ml) y acetona refrigerada (100 ml). El compuesto húmedo se secó a 70 °C a 75 °C bajo vacío durante 12 horas para obtener el compuesto del título.

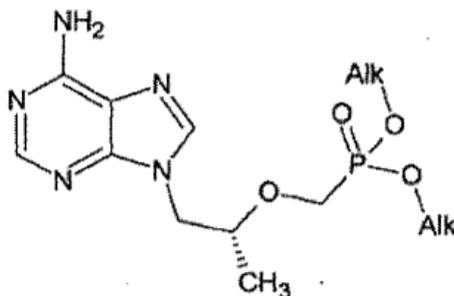
Rendimiento: 68 g.

Pureza de HPLC: 98 %.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de tenofovir que comprende:

someter a desalquilación (R)-9-[2-(di-Alk-fosfonometoxi)propil]adenina de Fórmula II con un complejo iónico desalquilante adecuado;



Fórmula II

5

en donde "Alk" representa alquilo C₁₋₄ y el complejo iónico desalquilante adecuado se selecciona del grupo que consiste en un complejo de una amida y un ácido, un complejo de una sal de aluminio y un reactivo de amida-ácido y un complejo de una sal de aluminio y una amina.

10 2. El proceso de la reivindicación 1, comprendiendo además convertir el tenofovir en tenofovir disoproxil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El proceso de la reivindicación 1, en donde el complejo iónico desalquilante adecuado es un complejo de una amida y un ácido.

4. El proceso de la reivindicación 1, en donde el complejo iónico desalquilante adecuado es un complejo de una sal de aluminio y un reactivo de amida-ácido.

15 5. El proceso de la reivindicación 4, en donde el reactivo de amida-ácido comprende un complejo de una amida y un ácido.

6. El proceso de la reivindicación 1, en donde el complejo iónico desalquilante adecuado es un complejo de una sal de aluminio y una amina.

20 7. El proceso de la reivindicación 4 o 6, en donde la sal de aluminio se selecciona del grupo que consiste en cloruro de aluminio, bromuro de aluminio yoduro de aluminio y mezclas de los mismos.

8. El proceso de la reivindicación 3 o 5, en donde la amida se selecciona del grupo que consiste en dimetilformamida, dimetilacetamida, formamida, N-metilformamida, metilformamida, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, N-vinilpirrolidona y mezclas de los mismos.

25 9. El proceso de la reivindicación 3 o 5, en donde el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido ortofosfórico, ácido sulfúrico y mezclas de los mismos.

10. El proceso de la reivindicación 3 o 5, en donde el complejo de una amida y un ácido es un complejo de dimetilformamida y ácido clorhídrico.

11. El proceso de la reivindicación 4, en donde el complejo de una sal de aluminio y un reactivo de amida-ácido es un complejo de cloruro de aluminio, dimetilformamida y ácido clorhídrico.

30 12. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula II no está en forma aislada.

13. El proceso de la reivindicación 12, en donde el proceso evita la etapa de separación del disolvente de reacción antes de la desalquilación en la cual se prepara el compuesto de Fórmula II.

14. El proceso de la reivindicación 1, en donde la desalquilación se lleva a cabo en dimetilformamida.

35 15. El proceso de la reivindicación 1, en donde la reacción de desalquilación se lleva a cabo a una temperatura de temperatura ambiente a 110 °C.

16. El proceso de la reivindicación 1, en donde "Alk" representa etilo,

y en donde el complejo iónico desalquilante adecuado se selecciona del grupo que consiste en un complejo de dimetilformamida y ácido clorhídrico, un complejo de cloruro de aluminio, dimetilformamida y ácido clorhídrico, un complejo de cloruro de aluminio-trimetilamina HCl, un complejo de cloruro de aluminio-diisopropilamina, un complejo de cloruro de aluminio-dietilamina y un complejo de cloruro de aluminio-2,6-lutidina, y comprendiendo además aislar el tenofovir.

5

17. El proceso de la reivindicación 2 que comprende además la preparación de una composición farmacéutica, en donde el tenofovir disoproxil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.