

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 842 123**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6561

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2015** **PCT/IB2015/050239**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2015** **WO15107451**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2015** **E 15705378 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2020** **EP 3077404**

54 Título: **Purificación de tenofovir alafenamida y sus intermedios**

30 Prioridad:

14.01.2014 IN 118MU2014

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.07.2021

73 Titular/es:

MYLAN LABORATORIES LTD (100.0%)
Unit-11 1A/2 M.I.D.C Industrial Estate, Taloja, Dist.
Raigad
Panvel, Maharashtra 410208, IN

72 Inventor/es:

VELLANKI, SIVA RAM PRASAD;
BALUSU, RAJA BABU;
PUTTA, SUBBA RAYUDU;
RAAVI, MASTAN RAO y
ARIKATLA, SIVALAKSHMI DEVI

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 842 123 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

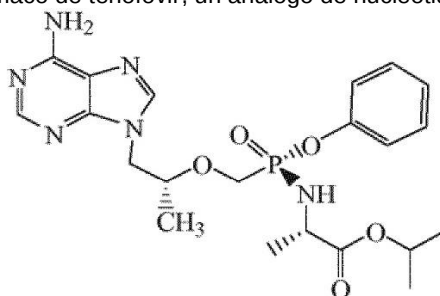
Purificación de tenofovir alafenamida y sus intermedios

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente descripción se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de tenofovir alafenamida y sus intermedios.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Tenofovir alafenamida se conoce químicamente como 9-((R)-2-(((S)-((S)-1-(isopropoxycarbonyl)etil)amino}fenoxifosfinil)metoxi)propil)adenina. Tenofovir alafenamida tiene la estructura que se muestra en la Fórmula I y es un profármaco de tenofovir, un análogo de nucleótido fosfonato.



Fórmula-I

[0003] La Patente EE. UU. No. 7.390.791 describe profármacos de análogos de nucleótidos de fosfonato, que incluyen tenofovir alafenamida, así como procedimientos para la separación diastereomérica que da como resultado tenofovir alafenamida API.

[0004] La solicitud PCT No. WO2013052094 también describe técnicas de cristalización para la separación diastereomérica de 9-((R)-2-(((R,S)-((S)-1-(isopropoxycarbonyl)etil)amino}fenoxifosfinil)metoxi)propil)adenina para dar tenofovir alafenamida.

[0005] WO2013115916 describe el uso de {9-((R)-2-(((S)-((S)-1-(isopropoxycarbonyl)etil)amino}fenoxifosfinilo)-metoxi)propil)adenina} y la forma hemifumarato (hemifumarato de tenofovir alafenamida) en combinación con cobicistat. Además, se describe la combinación de hemifumarato de tenofovir alafenamida, cobicistat, emtricitabina y elvitegravir.

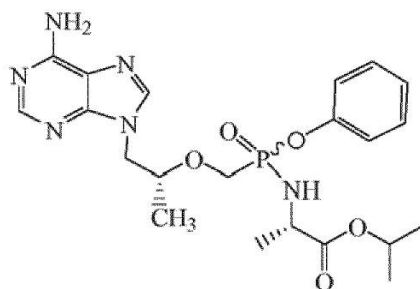
[0006] El capítulo 2 de la tesis de Josina Wilhelmina Nieuwenhuijzen describe resoluciones a través de la formación de sales diastereoméricas, resoluciones con familias de agentes resolutivos: principios y práctica, (20020101), páginas 23 - 46, URL: <http://dissertations.ub.rug.nl/FILES/faculties/science/2002/j.w.nieuwenhuijzen/c2.pdf>.

[0007] CN101712692 se refiere a compuestos de sal de adición de ácido médico de fumarato de tenofovir disoproxil, un procedimiento de preparación del mismo y su aplicación en medicamentos. El procedimiento de preparación comprende las siguientes etapas: poner en contacto el fumarato de tenofovir disoproxil con el ácido en un disolvente; y cristalizar y refinar la sal formada para obtener la sal de adición de ácido del fumarato de tenofovir disoproxil. En comparación con el fumarato de tenofovir disoproxil, los compuestos de sal de adición del ácido médico del fumarato de tenofovir disoproxil tienen buena estabilidad y solubilidad en agua y son favorables para preparar preparaciones medicinales y mejorar la calidad.

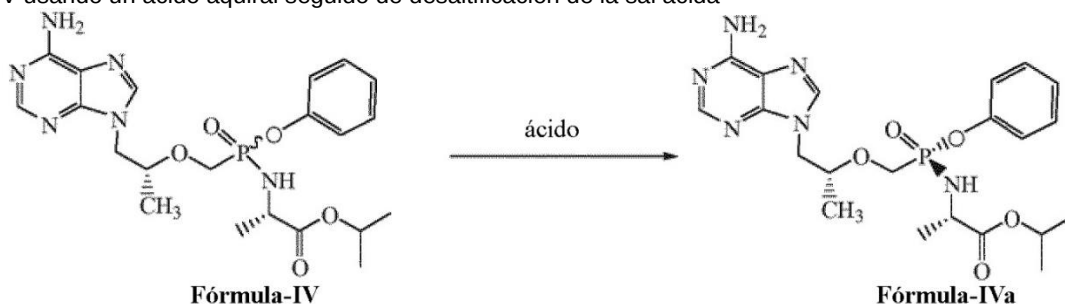
[0008] Existe una necesidad de larga data en la técnica de procedimientos comercialmente viables para la separación diastereomérica de 9-((R)-2-(((R,S)-((S)-1-(isopropoxycarbonyl)etil)amino}fenoxifosfinil)metoxi)propil)adenina para dar tenofovir alafenamida. Por tanto, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la separación enantiomérica de 9-((R)-2-(((R,S)-((S)-1-(isopropoxycarbonyl)etil)amino}fenoxifosfinil)metoxi)propil)adenina .

RESUMEN DE LA INVENCION

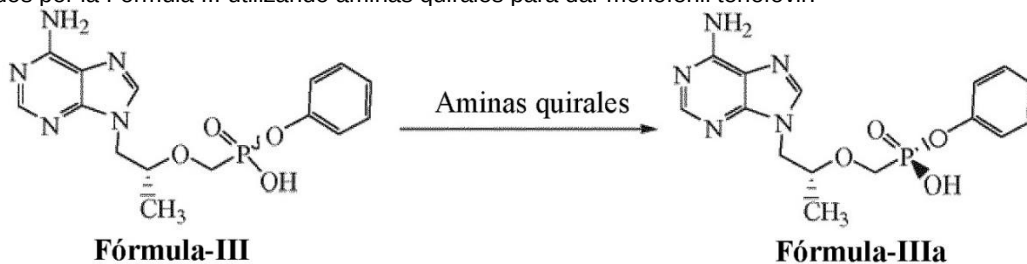
[0009] Un aspecto de la presente descripción proporciona un procedimiento para la purificación de la Fórmula IV, que puede existir como una mezcla de enantiómeros, para dar tenofovir alafenamida, 9-((R)-2-(((R,S)-((S)-1-(isopropoxycarbonyl)etil)amino}fenoxifosfinil)metoxi)propil)adenina.

**Fórmula-IV**

[0010] Una realización de la presente invención proporciona un procedimiento para la resolución de los enantiómeros de Fórmula-IV usando un ácido aquiral seguido de desaltificación de la sal ácida

**Fórmula-IV****Fórmula-IVa**

[0011] Otro aspecto de la presente descripción proporciona un procedimiento para la resolución de los enantiómeros representados por la Fórmula III utilizando aminas quirales para dar monofenil tenofovir.

**Fórmula-III****Fórmula-IIIa**

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

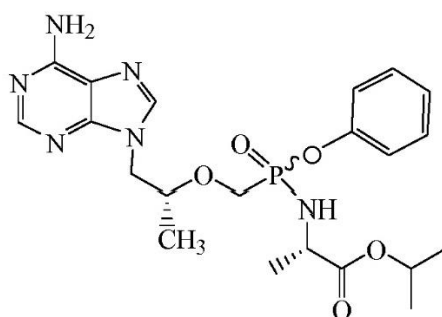
[0012] Otros aspectos de la presente descripción, junto con características adicionales que contribuyen a la misma y ventajas que de allí se derivan serán evidentes a partir de la siguiente descripción de realizaciones que se muestran en las figuras de los dibujos adjuntos donde:

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la sal orato de tenofovir alafenamida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

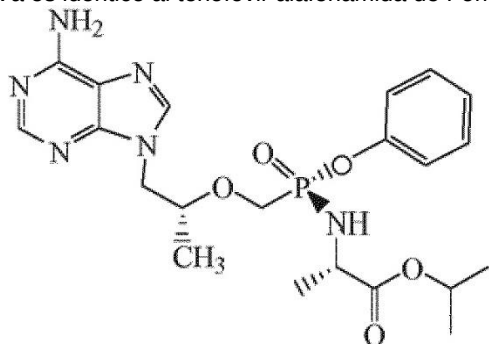
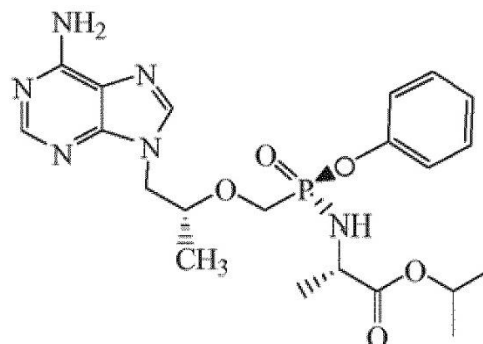
[0013] Se entiende que la descripción de la presente invención se han simplificado para ilustrar elementos que son pertinentes para un claro entendimiento de la invención, mientras se elimina, a efectos de claridad, otros elementos que pueden ser bien conocidos.

[0014] Un aspecto de la presente descripción es proporcionar un procedimiento para la Fórmula IV de purificación enantiomérica usando ácidos. La Fórmula IV se puede hacer reaccionar con un ácido adecuado en presencia de un disolvente adecuado para producir una sal de ácido correspondiente de Fórmula IV. La desaltificación de la sal ácida de Fórmula IV obtenida con una base da tenofovir alafenamida de Fórmula I.

**Fórmula-IV**

[0015] En el contexto de la presente invención, el ácido es aquiral. Ejemplos de ácidos aquirales adecuados incluyen ácido orótico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido p-toluensulfónico, ácido succínico, ácido ortofosfórico y ácido malónico. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, acetato de isopropilo, metil t-butil éter, tolueno, diisopropil éter, hexano, THF y mezclas de los mismos.

[0016] En algunas realizaciones de la presente invención, la Fórmula IV puede existir como una mezcla de dos enantiómeros, que se muestran a continuación como Fórmula IVa y Fórmula IVb. El compuesto representado por la Fórmula IVa es idéntico al tenofovir alafenamida de Fórmula I.

**Fórmula-IVa****Fórmula-IVb**

[0017] En el contexto de la presente invención, el porcentaje de Fórmula-IVa en la mezcla enantiomérica de partida de Fórmula IV puede variar de aproximadamente 0% a aproximadamente 99% antes de la purificación. En alguna realización de la invención, el porcentaje de Fórmula IVa en la mezcla enantiomérica de partida varía desde más de 0% hasta aproximadamente 20%. En otras realizaciones, el porcentaje de Fórmula IVa en la mezcla enantiomérica de partida varía desde aproximadamente un 20% hasta aproximadamente un 99%. En otras realizaciones más, el porcentaje de Fórmula IVa en la mezcla enantiomérica de partida varía de aproximadamente un 50% hasta aproximadamente un 99%. En algunas realizaciones, la Fórmula I, que puede purificarse a partir de la Fórmula IV, contiene menos del 1% de impurezas enantioméricas. En algunas realizaciones particulares, la Fórmula I purificada está sustancialmente libre de cualquier impureza enantiomérica detectable.

[0018] Sales de tenofovir alafenamida de la presente invención se pueden caracterizar por sus patrones de difracción de rayos-X de polvo. Los patrones de difracción de rayos X se midieron en un difractómetro de polvo BRUKER D-8 Discover equipado con un goniómetro de configuración $\theta/2\theta$ y detector Lynx Eye. El tubo de rayos X de ánodo de Cu se hizo funcionar a 40 kV y 30 mA. Los experimentos se realizaron en el intervalo 2θ de $2,0^\circ$ - $50,0^\circ$, tamaño de paso de $0,030^\circ$ y tiempo de paso de 0,4 segundos.

[0019] Un aspecto de la presente invención proporciona la sal de orato de tenofovir alafenamida. La sal orato de tenofovir alafenamida puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos significativos a valores 2θ de 3,7, 9,3, 12,3, 15,6, 18,9, 22,8 y $28,8 \pm 0,2^\circ$.

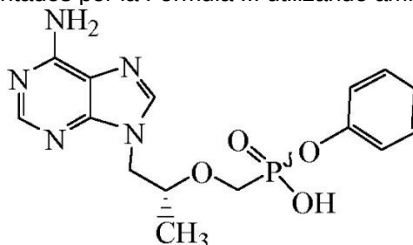
[0020] La sal orato de tenofovir alafenamida se puede caracterizar además por un patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 1.

[0021] Otro aspecto de la presente descripción es proporcionar procedimientos para la cristalización de la Fórmula IV usando disolventes adecuados para dar tenofovir alafenamida sustancialmente pura de Fórmula I.

[0022] En el contexto de la presente invención, los disolventes adecuados pueden ser, por ejemplo, acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, tolueno, éter isopropílico, éter metil terc butílico, agua, disolventes alcohólicos o mezclas de

los mismos. Ejemplos de disolventes alcohólicos adecuados incluyen metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos.

[0023] La presente descripción proporciona además un procedimiento para la resolución de monofenil tenofovir a partir de una mezcla de enantiómeros representados por la Fórmula III utilizando aminas quirales.



Fórmula-III

[0024] Dentro del contexto de la presente descripción, la amina quiral puede ser, por ejemplo, (R)-(+)-1-feniletilamina, (S)-(-)-1-feniletilamina, (R)-(+)-1-(1-naftil)etil amina, o (S)-(-)-1-(1-naftil)etil amina.

[0025] De acuerdo con la presente descripción, la Fórmula III se puede disolver en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, cloroformo, N-metil pirrolidona y dimetilformamida. A continuación, puede añadirse una amina quiral y agitar la mezcla. Ejemplos de aminas quirales adecuadas incluyen R-(+)-1-feniletilamina y (S)-(-)-1-feniletilamina. La masa de reacción a continuación puede ser enfriada y filtrada. A continuación, el material obtenido se puede secar para obtener la sal de R-(+)-1-feniletilamina o la sal de (S)-(-)-1-feniletilamina de Fórmula III. La sal obtenida se puede tratar a continuación con un ácido para obtener un compuesto sustancialmente puro de Fórmula III. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen HCl acuoso, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico y ácido benzoico.

[0026] En algunas realizaciones, el monofenil tenofovir puede a continuación convertirse adicionalmente en tenofovir alafenamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0027] Teniendo presente la descripción anterior, así como las figuras y los ejemplos adjuntos, el experto en la técnica podrá llevar a cabo la invención según lo reivindicado, sin experimentación indebida. Lo anterior se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos que detallan ciertos procedimientos para la preparación de moléculas, composiciones y formulaciones según la presente invención. Todas las referencias hechas a estos ejemplos tienen el propósito de ilustrar. Los siguientes ejemplos no deben considerarse exhaustivos, sino simplemente ilustrativos de solo algunos de los muchos aspectos y realizaciones contemplados por la presente descripción.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Procedimiento para la preparación de hidrocloreto de éster isopropílico de L-alanina.

[0028] Se combinaron L-alanina (100 g) y alcohol isopropílico (600 g) en un matraz de fondo redondo y se agitaron durante 10 a 15 minutos. A continuación se añadió cloruro de trimetilsililo (243,8 g) y se continuó agitando durante 15 minutos. La temperatura de la masa de reacción se elevó a 74 ± 3 °C y se mantuvo durante 4-6 horas. El progreso de la reacción se controló por HPLC. Una vez completada, el alcohol isopropílico se destiló al vacío y a continuación se enfrió a 42 ± 3 °C. Se añadió a continuación metil terc-butil éter (500 ml) y se agitó durante 30 minutos. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se cristalizó. El producto se filtró en atmósfera de nitrógeno, se lavó con metil terc-butil éter (200 ml) y se secó al vacío para obtener hidrocloreto de éster isopropílico de L-alanina.

Ejemplo 2: Procedimiento para la preparación de hidrato de monofenil PMPA

[0029] Se combinaron ciclohexano (800 ml), trietilamina (66 g), e hidrato de PMPA (100 g) en un matraz limpio y la temperatura se elevó a reflujo. La masa de reacción se mantuvo a temperatura de reflujo bajo presión atmosférica, destilando ciclohexano, hasta que se formó un azeótropo. A continuación, se añadieron N-metil-2-pirrolidinona (100 ml), dimetilaminopiridina (44 g) y trietilamina (66 g). A continuación, se añadió lentamente trifenilfosfito (163 g) y la temperatura se elevó a 80 ± 3 °C. Las condiciones de reacción se mantuvieron durante 40 horas y se controló hasta su finalización mediante HPLC. La masa de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente. A continuación se añadió dicloruro de metileno (200 ml) y se agitó durante 30 minutos antes de enfriar a 8 ± 2 °C. Se añadió agua (400 ml) y se agitó durante 10 min. La temperatura se elevó lentamente a 25 ± 3 °C, se agitó durante 30 minutos y a continuación se dejó sedimentar la mezcla. A continuación se separó la capa orgánica inferior. Se añadió dicloruro de metileno (200 ml) a la capa acuosa, se agitó durante 30 minutos y la mezcla se dejó sedimentar de nuevo antes de separar la capa orgánica inferior. Este procedimiento se repitió una vez más, agregando dicloruro de metileno (200 ml), dejando sedimentar la reacción y a continuación separando la capa orgánica. El pH de la capa acuosa se ajustó a continuación a $2,25 \pm 0,25$ con HCl químicamente puro. El producto se filtró, se lavó con agua helada seguido de acetona y se secó para producir hidrato de monofenil PMPA.

Ejemplo 3: Resolución de hidrato de monofenil PMPA

[0030] Se combinaron monofenil PMPA (25 g) y acetonitrilo (250 ml) y la temperatura se elevó 60 °C. A continuación se añadió R(+)-1-feniletilamina y la mezcla de reacción se agitó. La masa de reacción a continuación se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se concentró. El material obtenido se secó para obtener una sal de R(+)-1-feniletilamina de hidrato de monofenil PMPA. La sal obtenida se trató con HCl químicamente puro (5%) en agua para obtener hidrato de monofenil PMPA puro.

Ejemplo 4: Resolución de hidrato de monofenil PMPA

[0031] Se combinaron monofenil PMPA (25 g) y acetonitrilo (250 ml) y se elevó la temperatura a 60 °C. A continuación se añadió (S)-(-)-1-feniletilamina y a continuación se agitó la mezcla. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto se filtró. El material obtenido se secó para obtener la sal de (S)-(-)-1-feniletilamina de hidrato de monofenil PMPA. La sal obtenida se trató con HCl químicamente puro (5%) en agua para obtener hidrato de monofenil PMPA puro.

Ejemplo 5: Procedimiento para la preparación de tenofovir alafenamida

[0032] Se mezclaron ciclohexano (1000 ml) y monofenil PMPA hidrato (100 g) en un matraz limpio y la temperatura de la masa de reacción se elevó a reflujo. La masa de reacción se mantuvo a temperatura de reflujo bajo presión atmosférica, destilando ciclohexano, hasta que se formó un azeótropo. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de tolueno (600 ml), acetonitrilo (150 ml), dimetilformamida (1 ml) y cloruro de tionilo (42,16 g) y la reacción se agitó durante 15 minutos. A continuación se elevó la temperatura de la masa de reacción a 70 ± 3 °C. La masa de reacción se mantuvo a 70 ± 3 °C durante 26 horas y se controló la finalización de la reacción mediante HPLC. El tolueno y el acetonitrilo se eliminaron por destilación al vacío, manteniendo la temperatura por debajo de 70 °C, y a continuación la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se añadieron dicloruro de metileno (1000 ml) y cloruro de trimetilsililo (9,12 g). En un segundo matraz, se mezclaron dicloruro de metileno (1000 ml) e hidroccloruro de éster isopropílico de L-alanina (131,8 g) a temperatura ambiente. A continuación se añadió cloruro de trimetilsililo (9,12 g) y las condiciones de reacción se mantuvieron durante 60 minutos antes de enfriar a 3 ± 2 °C. A continuación se añadió trietilamina (106,2 g) y las condiciones de reacción se mantuvieron durante 60 minutos antes de enfriar nuevamente a -25 ± 3 °C. La mezcla del primer matraz de reacción se añadió luego a la mezcla del segundo matraz de reacción lentamente a -25 ± 3 °C durante 180 minutos, a continuación se agitó durante 120 minutos antes de elevar la mezcla a temperatura ambiente. A continuación se añadió agua y se separaron las capas acuosa y orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución de ortofosfato de dihidrógeno sódico (10%) y las capas se separaron de nuevo. A continuación, la capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de potasio (10%) y las capas se separaron. A continuación, la capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio (10%) y se separó nuevamente. A continuación, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio durante hasta 60 minutos. Después, la solución se filtró para eliminar el sulfato de sodio y la solución se lavó con dicloruro de metileno (50 ml). A continuación, la capa orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo espeso. A continuación se añadió una mezcla de acetonitrilo (150 ml) y tolueno (150 ml) a 45 °C y la temperatura se elevó 60 ± 5 °C, donde se mantuvo durante 30 minutos. A continuación, la temperatura de la masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El producto se filtró, se lavó con una mezcla de acetonitrilo (25 ml) y tolueno (25 ml) y se secó para obtener una base libre de tenofovir alafenamida. Esta base libre de tenofovir alafenamida tenía una pureza del 97,70% y una impureza diastereoisomérica no deseada del 1,50%.

Ejemplo 6: Purificación de tenofovir alafenamida (referencia)

[0033] Se combinaron Fórmula IV (2 g) y ácido (L)-(+)-tartárico (0,56 g) en un matraz y se añadió acetonitrilo (1000 ml). La temperatura de la masa de reacción se elevó a reflujo y se agitó. La masa de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó para obtener la sal del ácido (L)-(+)-tartárico de tenofovir alafenamida con una pureza del 98,97% y una impureza diastereoisomérica no deseada del 0,58%.

Ejemplo 7: Purificación de tenofovir alafenamida (referencia)

[0034] Se mezclaron Fórmula IV (2 g) y ácido (D)-(-)-tartárico (0,56 g) en un matraz y se añadió acetonitrilo (1000 ml). La temperatura de la masa de reacción se elevó a reflujo y se agitó. La masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó para obtener la sal del ácido (D)-(-)-tartárico de tenofovir alafenamida con una pureza del 98,04% y una impureza diastereoisomérica no deseada del 1,33%.

Ejemplo 8: Purificación de tenofovir alafenamida (referencia)

[0035] Fórmula IV (2 g), ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico (0,87 g), acetato de etilo (12 ml) y acetona (1 ml) se mezclaron en un matraz y se calentó a una temperatura de 60 °C y se agitó. La masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener la sal del ácido

(1S)-(+)-10-canforsulfónico de tenofovir alafenamida con una pureza del 97,79% y una impureza diastereoisomérica no deseada del 0,89%.

Ejemplo 9: Purificación de tenofovir alafenamida (referencia)

[0036] Fórmula IV (2 g), ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico (0,87 g), metil t-butil éter (20 ml) y acetona (10 ml) se combinaron en un matraz y se calentaron a una temperatura de 60 °C y se agitó. La masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró, se lavó con metil t-butil éter y se secó para obtener la sal del ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico de tenofovir alafenamida con una pureza del 98,78% y una impureza diastereomérica no deseada del 0,08%.

Ejemplo 10: Purificación de tenofovir alafenamida (referencia)

[0037] Fórmula-IV (2 g), ácido (1S, 3R)-(-)-canfórico (0,75 g), y acetato de etilo (12 ml) se combinaron en un matraz y se calentó a una temperatura de 60 °C y se agitó. La masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener la sal del ácido (1S, 3R)-(-)-canfórico de tenofovir alafenamida con una pureza del 98,94% y una impureza diastereoisomérica no deseada del 0,08%.

Ejemplo 11: Purificación de tenofovir alafenamida (referencia)

[0038] Fórmula IV (2 g), ácido (S)-(+)-mandélico (0,57 g) y acetato de etilo (15 ml) se combinaron en un matraz y se calentaron a una temperatura de 60 °C y se agitaron. La masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener la sal del ácido (S)-(+)-mandélico de tenofovir alafenamida con una pureza del 99,35% y una impureza diastereomérica no deseada del 0,35%.

Ejemplo 12: Purificación de tenofovir alafenamida (referencia)

[0039] Fórmula-IV (2 g), ácido (R)-(-)-mandélico (0,57 g), y acetato de etilo (20 ml) se combinaron en un matraz y se calentaron a una temperatura de 60 °C y se agitaron. La masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo, y se secó para dar la sal del ácido (R)-(-)-mandélico de tenofovir alafenamida con una impureza diastereomérica no deseada de 0,19% y una impureza de 99,49%.

Ejemplo 13: Purificación de tenofovir alafenamida

[0040] Fórmula-IV (2 g), ácido benzoico (0,46 g) y acetona (5 ml) se combinaron en un matraz y se calentaron a una temperatura de 55 °C y se agitaron. La masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró, se lavó con acetona, y se secó para dar la sal benzoato de tenofovir alafenamida con una impureza diastereomérica no deseada de 0,24% y una impureza de 99,43%.

Ejemplo 14: Purificación de tenofovir alafenamida (referencia)

[0041] Fórmula-IV (2 g), ácido L-málico (0,50 g) y acetato de etilo (7,5 ml) se combinaron en un matraz, se calentaron a una temperatura de 65-70 °C, y se agitaron. La masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo, y se secó para dar la sal del ácido L-málico de tenofovir alafenamida con una impureza diastereomérica no deseada de 1,0% y una impureza de 97,92%.

Ejemplo 15: Purificación de tenofovir alafenamida

[0042] Fórmula-IV (2 g), ácido succínico (0,45 g), acetato de etilo (10 ml), y acetona (10ml) se combinaron en un matraz, se calentaron a una temperatura de 60-65 °C, y se agitaron. La masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo, y se secó para dar la sal de ácido succínico de tenofovir alafenamida con una impureza diastereomérica no deseada de 1,16% y una impureza de 97,92%.

Ejemplo 16: Purificación de tenofovir alafenamida

[0043] Fórmula-IV (2 g), ácido oxálico (0,47 g) y metanol (50 ml) se combinaron en un matraz, se calentó a una temperatura de 60-65 °C, y se agitaron. La masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró, se lavó con metanol, y se secó para dar la sal oxalato de tenofovir alafenamida con una impureza diastereomérica no deseada de 0,84% y una impureza de 97,71%.

Ejemplo 17: Purificación de tenofovir alafenamida

[0044] Fórmula-IV (2 g), ácido ortofosfórico (0,35 g), y metanol (15 ml) se combinaron en un matraz y se agitaron para disolución. Se añadió acetona (15 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró, se lavó con acetona, y se secó para dar la sal ortofosfato de tenofovir alafenamida con una impureza diastereomérica no deseada de 1,0% y una impureza de 97,59%.

Ejemplo 18: Purificación de tenofovir alafenamida

5 [0045] Formula-IV (2 g), ácido maleico (0,5 g), y metanol (10ml) se combinaron en un matraz. La temperatura de la masa de reacción se elevó a reflujo y se agitó. El disolvente se destiló al vacío y se añadió acetato de etilo (25 ml). La masa de reacción se enfrió lentamente a 10 °C. La masa de reacción se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó para obtener maleato de tenofovir alafenamida.

Ejemplo 19: Procedimiento para la preparación de fumarato de tenofovir alafenamida

10 [0046] Se combinaron benzoato de tenofovir alafenamida (10 g), dicloruro de metileno (60 ml) y agua purificada (30 ml) en un matraz a temperatura ambiente. La masa de reacción se enfrió a 20 °C y el pH se ajustó a 4-4,5 con una solución de bicarbonato de sodio. Se agitó la masa de reacción y se separaron las capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó con agua, se agitó y las capas se volvieron a separar. A continuación, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio y el dicloruro de metileno se destiló completamente al vacío. Se añadió una mezcla de etanol (35 ml) y ácido
15 fumárico (1,75 g) a la mezcla y la temperatura se elevó a 65 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C. La masa de reacción se filtró, se lavó con etanol helado y se secó para obtener tenofovir alafenamida fumarato.

Ejemplo 20: Procedimiento para la preparación de fumarato de tenofovir alafenamida

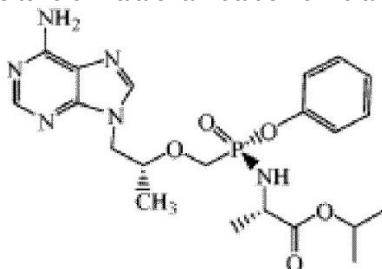
20 [0047] Se combinaron en un matraz tenofovir alafenamida base libre (2 g), ácido fumárico (0,5 g) y metanol (10 ml). La temperatura de la masa de reacción se elevó a reflujo y se agitó. La masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente y a continuación se enfrió más a 0 °C. La masa de reacción se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó para obtener tenofovir alafenamida fumarato.

Ejemplo 21: Procedimiento para la preparación de la sal de orotato de tenofovir alafenamida

25 [0048] Se disolvió la fórmula IV (2,5 g) en una mezcla de acetona (14 ml) y agua (12,5 ml). A continuación, se añadió a esta solución ácido orótico/ácido orótico monohidrato/ácido orótico dihidrato (0,82 g) en una solución de dimetilsulfóxido (8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10-15 minutos y se añadió agua (12,5 ml). La masa de reacción se agitó
30 durante 90 minutos. El producto se filtró de la masa de reacción, se lavó con acetona (12,5 ml) y se secó al vacío para obtener la sal de orotato de tenofovir alafenamida.

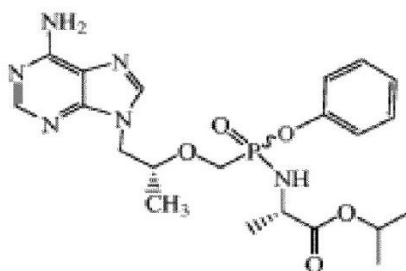
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la purificación de tenofovir alafenamida de Fórmula I, que comprende las etapas de:



Fórmula-I

(a) hacer reaccionar la Fórmula IV con un ácido aquiral para producir una sal ácida; y



Fórmula-IV

(b) desaltificar la sal ácida para obtener tenofovir alafenamida de Fórmula-I.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el ácido aquiral se selecciona de entre el grupo que consiste en ácido orótico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, ácido ortofosfórico y ácido malónico.

3. El procedimiento según la reivindicación 1, donde la etapa de reacción se produce en presencia de un disolvente.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, donde el disolvente se selecciona de entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, acetato de isopropilo, metil t-butil éter, tolueno, diisopropilo éter, hexano, THF y mezclas de los mismos.

5. El procedimiento según la reivindicación 1, donde tenofovir alafenamida se convierte además en una sal farmacéuticamente aceptable de tenofovir alafenamida.

6. Sal de orotato de tenofovir alafenamida.

7. El compuesto de la reivindicación 6, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos significativos a valores 2Θ de 3,7, 9,3, 12,3, 15,6, 18,9, 22,8 y $28,8 \pm 0,2^\circ$.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 con un patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 1.

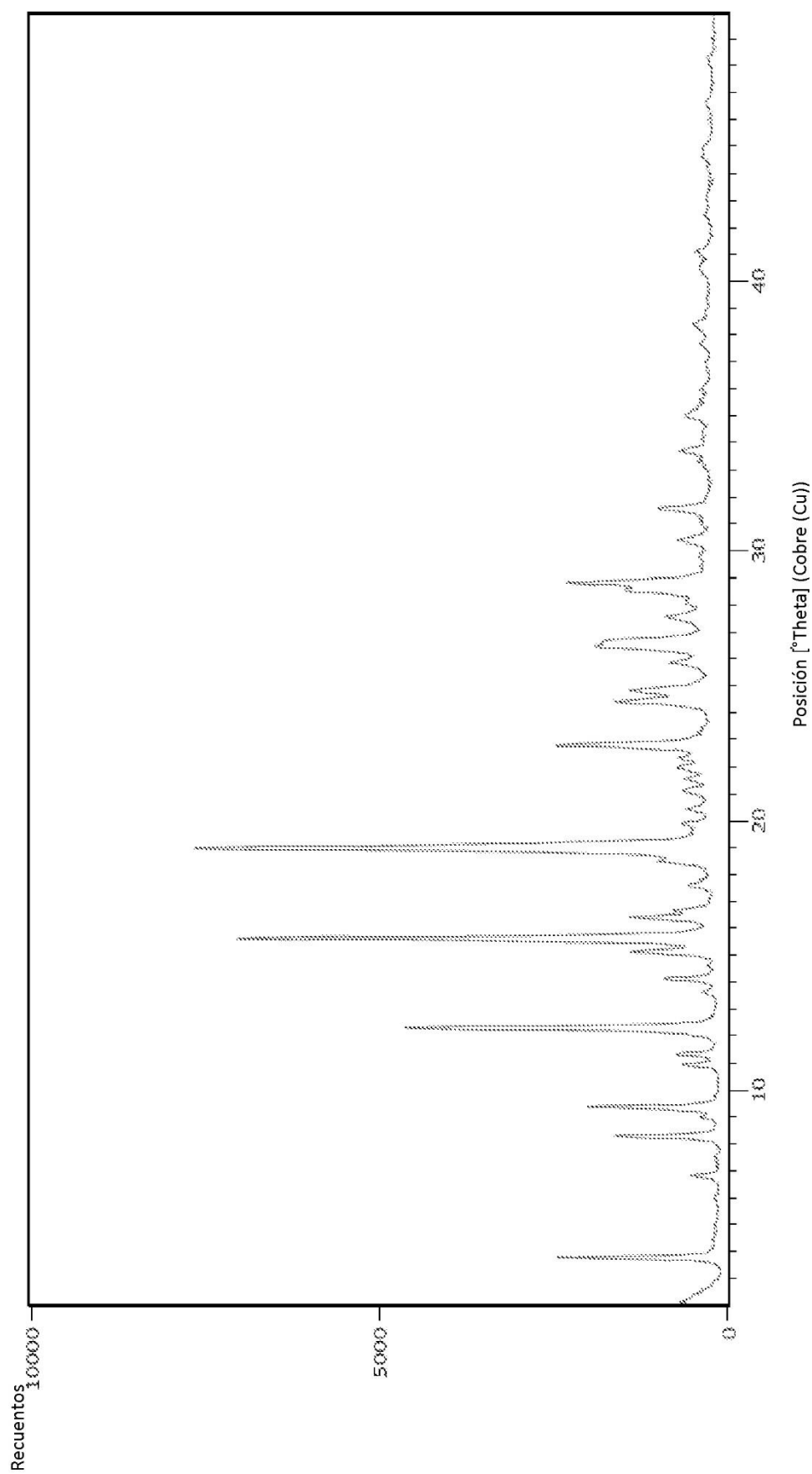


Figura 1 - Patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal orato de Tenofovir alafenamida