

HEMIFUMARATO DE TENOFOVIR ALAFENAMIDA

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los EE. UU N.º 61/524.224, presentada el 16 de agosto de 2011, cuyo contenido se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Descripción del arte relacionada

La Patente de los EE. UU. N.º 7.390.791 y 7.803.788 (cuyos contenidos se incorporan a modo de referencia en la presente en su totalidad) describen ciertos profármacos de análogos de nucleótidos de fosfonato, que son útiles en tratamientos. Uno de dichos profármacos es 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina. Este compuesto también se conoce por el nombre Abstracto Químico L-alanina, N-[(S)-[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-metiletoxi]metil]fenoxifosfinil]-, 1-metiletil éster. La Patente de los EE. UU. N.º 7.390.791 y 7.803.788 también divulgan una forma de monofumarato de este compuesto y su método de preparación (ver, p. ej., el Ejemplo 4).

SÍNTESIS DE LA INVENCION

Se describe una forma de hemifumarato de 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina. El nombre para 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]-adenina es tenofovir alafenamida. También se hace referencia a la presente a la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida como hemifumarato de tenofovir alafenamida.

En una realización, se provee un método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida que comprende someter una solución que comprende un solvente adecuado; ácido fumárico; tenofovir alafenamida y opcionalmente una o más semillas de hemifumarato de tenofovir alafenamida a condiciones que proveen la cristalización del ácido fumárico y de tenofovir alafenamida. En una realización, el solvente comprende acetonitrilo. En otra realización, la solución se somete a una temperatura en el rango de aproximadamente 0°C a aproximadamente 75°C.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La **FIG. 1** muestra el patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) del hemifumarato de tenofovir alafenamida.

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

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

5 La **FIG. 4** muestra un gráfico del análisis de sorción dinámica de vapores (DVS) del hemifumarato de tenofovir alafenamida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los valores específicos enumerados dentro de la presente descripción para los radicales, sustituyentes y rangos, tienen fines ilustrativos solamente; no excluyen otros
10 valores definidos ni otros valores dentro de los rangos definidos para los radicales y sustituyentes.

En una realización se provee 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 una relación molar) de ácido fumárico con
15 tenofovir alafenamida de $0,5 \pm 0,1$, $0,5 \pm 0,05$, $0,5 \pm 0,01$, o aproximadamente 0,5, o similar.

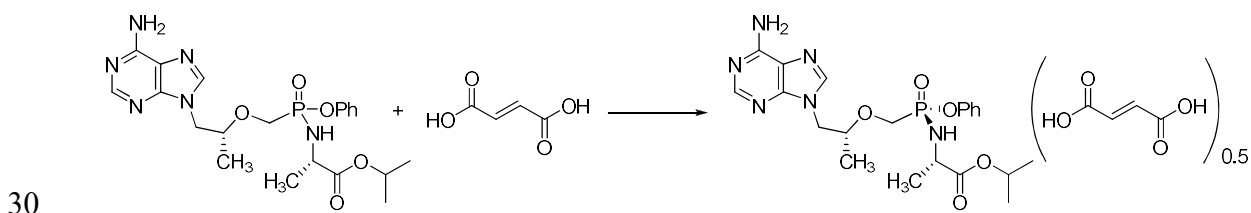
En una realización, el hemifumarato de tenofovir alafenamida tiene un patrón de XRPD que comprende valores de 2theta de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $12,2 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $16,3 \pm 0,2^\circ$, $20,2 \pm 0,2^\circ$, y $20,8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

20 En una realización, el hemifumarato de tenofovir alafenamida tiene una endoterma inicial por DSC de $131 \pm 2^\circ\text{C}$ o $131 \pm 1^\circ\text{C}$.

Tenofovir alafenamida (es decir, el compuesto 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]-metoxi]propil]adenina puede prepararse según se describe en la Patente de los Estados Unidos N.º 7.390.791.

25 **Cristalización selectiva**

En una realización, el hemifumarato de tenofovir alafenamida puede prepararse utilizando cristalización selectiva. Un ejemplo de un esquema para este método de preparación es el siguiente.



El método puede llevarse a cabo sometiendo una solución que comprende: a) un solvente adecuado; b) ácido fumárico; c) tenofovir alafenamida; y, opcionalmente, d) una o más semillas que comprenden hemifumarato de tenofovir alafenamida a condiciones que proveen la cristalización del ácido fumárico y tenofovir alafenamida. La solución de
 5 partida puede contener un único diastereómero de tenofovir alafenamida o una mezcla de tenofovir alafenamida y uno o más de sus otros diastereómeros (p. ej., GS-7339, según se describe en la Patente de los EE. UU. N.º 7.390.791).

La cristalización selectiva puede llevarse a cabo en cualquier solvente adecuado. Por ejemplo, se puede llevar a cabo en un solvente prótico o en un solvente orgánico
 10 aprótico, o en una mezcla del mismo. En una realización, el solvente comprende un solvente prótico (p. ej., agua o isopropil alcohol). En otra realización, el solvente comprende un solvente aprótico orgánico (p. ej., acetona, acetonitrilo (ACN), tolueno, acetato de etilo, acetato de isopropilo, heptano, tetrahidrofurano (THF), 2-metil THF, metil etil cetona, o metil isobutil cetona, o una mezcla de los mismos). En una realización, el
 15 solvente 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, a una temperatura en el rango de desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C. En una realización específica, se lleva a cabo la resolución a una temperatura de aproximadamente 0°C.

Una ventaja principal de la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida sobre la forma de monofumarato es su excepcional capacidad de purgar GS-7339 (es decir, 9-
 20 [(R)-2-[[[(R)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino] fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina, que se describe en la patente de los EE. UU. N.º 7.390.791), que es la mayor impureza diastereomérica en el ingrediente farmacéutico activo. De este modo, la forma de
 25 hemifumarato de tenofovir alafenamida puede separarse más rápida y fácilmente de las impurezas que la forma de monofumarato. Otras ventajas importantes del hemifumarato de tenofovir alafenamida sobre la forma de monofumarato incluyen la mejorada termodinámica y estabilidad química (incluyendo la estabilidad de almacenamiento a largo plazo), la reproducibilidad superior de procesos, la superior uniformidad del contenido del
 30 fármaco y un mayor punto de fusión.

El hemifumarato de tenofovir alafenamida es útil en el tratamiento y/o profilaxis de una o más infecciones virales en seres humanos o animales, incluyendo a las infecciones provocadas por virus ADN. Los virus ARN, herpesvirus (p.ej., CMV, HSV 1, HSV 2, VZV), retrovirus, hepadnavirus (p.ej., HBV), papilomavirus, hantavirus, adenovirus y HIV. La

Patente de los EE. UU. N.º 6.043.230 (incorporada a la presente a modo de referencia en su totalidad) y otras publicaciones describen la especificidad antiviral de los análogos de nucleótidos, tales como tenofovir disoproxilo. Como tenofovir disoproxilo, el tenofovir alafenamida es otra forma de profármaco de tenofovir, y puede utilizarse en el tratamiento y/o profilaxis de las mismas condiciones.

El hemifumarato de tenofovir alafenamida se puede administrar por cualquier vía apropiada para la condición a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (que incluye ocular, bucal, y sublingual), vaginal, y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratraqueal, y epidural). Generalmente, el hemifumarato de tenofovir alafenamida se administra por vía oral, pero puede administrarse por cualquiera de las otras vías indicadas en la presente.

Los siguientes son ejemplos ilustrativos, no limitantes.

Ejemplo 1

Se cargaron sólidos de monofumarato de tenofovir alafenamida (5,0 g) y sólidos de monofumarato de 9-[(R)-2-[(R)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina (GS-7339) (0,75 g) en 35 g 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 recalentó hasta reflujo para disolver los sólidos. La solución resultante se dejó enfriar naturalmente mientras se agitaba. Se formó una suspensión y la suspensión se dejó enfriar aún más en un baño de agua helada. Se aislaron los sólidos mediante filtración y se lavaron con 5 g de ACN. Se secaron los sólidos en un horno al vacío a 40°C durante toda la noche. Se obtuvieron 5,52 g de sólidos blancuzcos. Los sólidos se analizaron por XRPD y se observó que contenían monofumarato de tenofovir alafenamida, monofumarato de GS-7339 y hemifumarato de tenofovir alafenamida.

Ejemplo 2: Preparación de hemifumarato de tenofovir alafenamida mediante cristalización selectiva

Se cargó en un reactor 9-[(R)-2-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina como suspensión en ACN (9,7 kg de suspensión, 13,8% en peso, una mezcla diastereomérica de 1,0 kg (2,10 mol, 1 equiv. en mol) de 9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina, 0,3 kg de 9-[(R)-2-[(R)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina, y se lavó con diclorometano (5 kg). La mezcla se concentró al vacío a aproximadamente 3 L con

temperatura camisa debajo de 40°C. El concentrado luego se coevaporó con ACN (6 kg) al vacío a aproximadamente 3 L con temperatura camisa debajo de 40°C. El concentrado se diluyó con ACN (8,5 kg) y se calentó a 40°C hasta 46°C. La mezcla caliente se filtró en un segundo reactor y el filtrado se refrigeró a 19°C hasta 25°C.

- 5 A la solución anterior se cargó ácido fumárico (0,13 kg, 1,12 mol, 0,542 equiv. de mol) seguido por ACN (1 kg), y la mezcla se calentó a 67°C hasta 73°C. La mezcla caliente se transfirió en un reactor mediante un filtro de pulido, y luego se ajustó a 54°C hasta 60°C. Se cargaron los cristales semilla (5g) de la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida (por ejemplo, la mezcla se puede sembrar con el hemifumarato de tenofovir alafenamida formado en el Ejemplo 1 o una producción posterior), y la mezcla
10 resultante se agitó a 54°C hasta 60°C durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se enfrió durante un mínimo de 4 horas a 0 °C hasta 6 °C, y luego se agitó a 0 °C hasta 6 °C durante un mínimo de 1 hora. La suspensión resultante se filtró y lavó con ACN helado (0 °C hasta 6 °C) (2 kg). El producto se secó al vacío a menos de 45°C hasta satisfacer los límites de pérdida al secado (LOD) y de impurezas volátiles orgánicas (OVI) (LOD ≤ 1,0%, contenido de diclorometano ≤ 0,19%, contenido de acetonitrilo ≤ 0,19%) para lograr el compuesto final de la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida como un polvo blanco a blancuzco (rendimiento típico de 0,95 kg). ¹H NMR (400 MHz, d6 DMSO): 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 (heptet, *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), ³¹P NMR (162 MHz, d6 DMSO): δ 23,3.

Ejemplo 3: Preparación de hemifumarato de tenofovir alafenamida

- 25 A un reactor encamisado equipado con un agitador elevado, se cargó 9–[(R)–2–[[[(S)–[(S)–1–(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]–metoxi]propil]adenina (10 g), ácido fumárico (1,22 g) y ACN (100 mL). La mezcla se calentó a 70 hasta 75°C para disolver los sólidos. Todo particulado no disuelto se eliminó mediante filtración a través de un filtro de cartucho. La solución filtrada se enfrió a 60 hasta 65°C, y se sembró con 1%
30 (en peso) de hemifumarato de tenofovir alafenamida. La suspensión se estacionó durante 30 minutos y se enfrió a 0–5°C durante 2 horas. La temperatura se mantuvo durante 1–18 horas y la solución resultante se filtró y lavó con 2 mL de ACN frío (0–5°C). Los sólidos se secaron al vacío a 50°C para proveer la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida, que se caracterizó según se describe a continuación.

Purgado de la impureza diastereomérica

En la síntesis anterior de tenofovir alafenamida, una de las principales impurezas es por lo general el diasterómero 9-[(R)-2-[(R)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]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 los Estados Unidos N.º 7.390.791). Los datos en 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 de partida, mientras la forma de monofumarato de tenofovir alafenamida (Lote 1) únicamente purgó levemente la impureza diastereomérica.

Tabla 2. Comparación de la capacidad de purgado

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

Todas las publicaciones, patentes y documentos de patente se incorporan a modo de referencia a la presente, como si estuvieran incorporadas de manera individual a modo de referencia. La invención se describió con referencia a distintas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debería entenderse que se pueden realizar muchas variaciones y modificaciones siempre que permanezcan dentro del espíritu y alcance de la invención.