

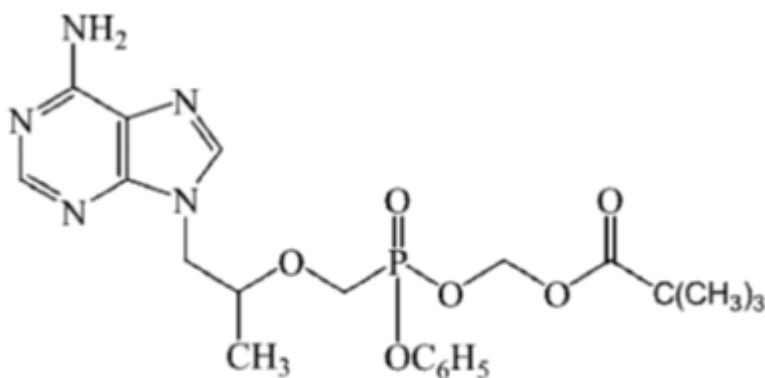
UN PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA LA PREPARACIÓN DE
ANÁLOGOS DE FOSFONATO ANTIVIRALES

Campo de la invención:

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la
 5 preparación de pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-
 iloxi)metil)(fenoxi)fosforiloxi)metilo o sales farmacéuticamente aceptables y
 derivados del mismo, así como a composiciones farmacéuticas que lo
 comprenden, y a métodos para el tratamiento de enfermedades que responden
 a una inhibición de la actividad de la transcriptasa inversa de nucleótidos, tales
 10 como el VIH y/o el SIDA, utilizando el mismo.

Antecedentes relacionados de la técnica:

El compuesto (1) pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-
 iloxi)metil)(fenoxi)fosforiloxi)metilo de fórmula y las sales farmacéuticamente
 aceptables del mismo se divulgan en el documento US 9,227,990 B2.



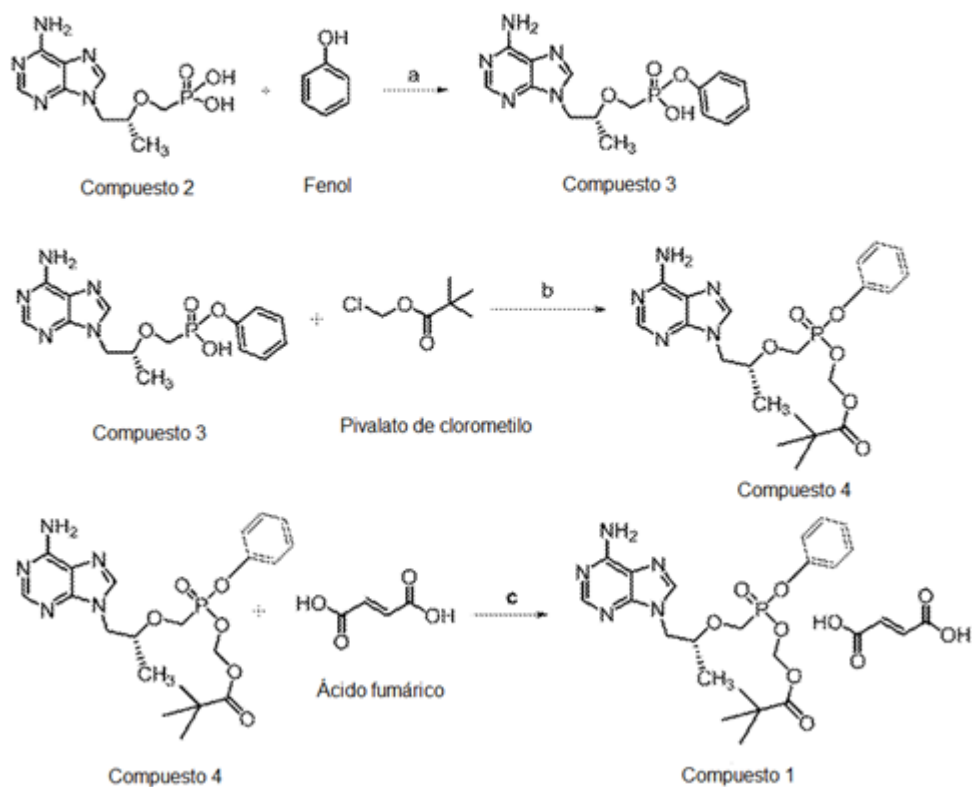
Fórmula 1

El compuesto pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil) (fenoxi) fosforiloxi)metilo de fórmula (I) puede existir como un diastereómero que tiene cualquier configuración (R,R), (S,S), (R,S) o (S,R). Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o la sal de ácido del mismo está en forma de diastereómero (R,R). De acuerdo con lo anterior, las sales de pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil) (fenoxi) fosforiloxi)metilo de fórmula (I) obtenidas mediante el procedimiento de la presente invención también pueden incluir todos los diastereómeros que se encuentran en las sales.

Se atribuyen valiosas propiedades farmacológicas a este compuesto. Puede utilizarse, por ejemplo, como un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleótidos útil en la terapia para enfermedades que responden a la inhibición de la actividad de la proteína cinasa.

La síntesis más antigua conocida del compuesto de fórmula (1), por Phull et al., se describe en el documento US 9,227,990 B2. El método de síntesis empleado en el documento US '990 se representa en el siguiente esquema 1 de la reacción.

Esquema 1



Partiendo de (R)-9-(2-Fosfonometoxipropil)adenina (PMPA), que tiene la estructura del compuesto de fórmula (2), se utilizó un procedimiento de la literatura para preparar el compuesto de fórmula (3) mediante una reacción de

5 acoplamiento utilizando N,N-diciclohexilcarbodimida como agente de acoplamiento y fenol como reactivo en el disolvente N-metilpirrolidona (etapa a). El compuesto de fórmula (3) se aisló y se hizo reaccionar con pivalato de clorometilo en un disolvente, a saber; N-metilpirrolidona, y el compuesto de fórmula (1) se aisló como una sal de fumarato (etapa b).

Si bien la síntesis proporcionada por la Patente EE. UU. No. 9,227,990 B2 es la más conocida hasta la fecha, sin embargo, sufre determinados inconvenientes asociados con la fabricación de una mayor cantidad de este principio farmacéutico activo.

5 Las principales desventajas para la síntesis del compuesto de fórmula (1) que se tuvieron que abordar antes del escalamiento fueron las siguientes:

1. Se utilizó N-metilpirrolidona como disolvente en la etapa a y la etapa b. La N-metilpirrolidona es un disolvente de alto punto de ebullición y se sabe que representa un peligro para el medio ambiente y para los seres humanos, y es
10 difícil de eliminar por completo, por lo que fue necesario reemplazar este disolvente.

2. Se estudiará el mecanismo de reacción para controlar la formación de impurezas y, eventualmente, aumentar el rendimiento.

3. El menor rendimiento en cada fase y la inconsistencia en la conversión
15 de la reacción exigieron un enfoque de calidad por diseño para el escalamiento del compuesto de fórmula (1).

Estos problemas se combinaron para disminuir la eficiencia de los procedimientos a mayor escala. De este modo, existe una necesidad en la técnica de una síntesis mejorada de bajo coste y alto rendimiento del compuesto
20 de fórmula (1), adecuada para escala industrial.

El procedimiento de la presente invención proporciona una síntesis a gran escala del compuesto de fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables

que tienen un alto grado de pureza cromatográfica y diastereomérica y un bajo contenido de disolvente residual. Tales procedimientos mejorados pueden proporcionar mayores rendimientos, ser más fáciles de realizar o utilizar reactivos menos costosos o tóxicos que los procedimientos disponibles en la actualidad.

Objeto de la invención:

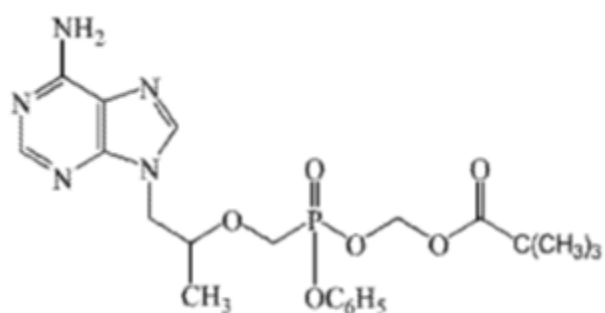
El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de un compuesto de fórmula (1) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente con alta pureza diastereomérica.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para preparar un compuesto de fórmula (3).

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un procedimiento ecológico para la síntesis del compuesto de fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que sea simple, económico y adecuado para su ampliación a escala industrial.

Sumario de la invención:

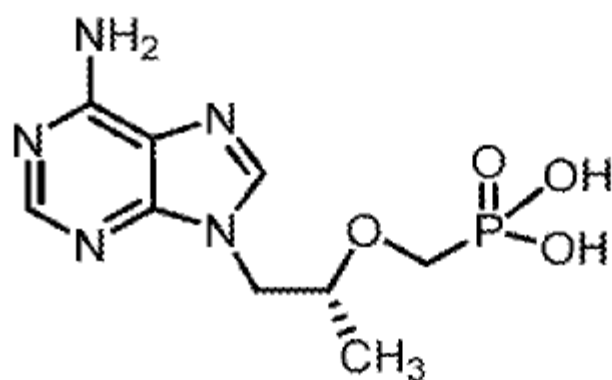
La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de un compuesto de fórmula (1) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;



Fórmula (1)

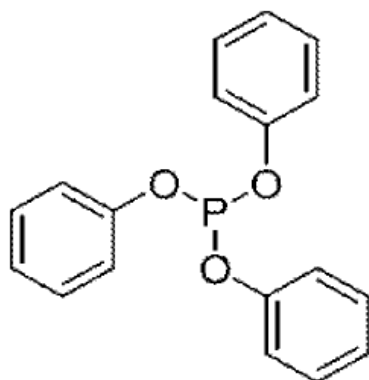
que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2)

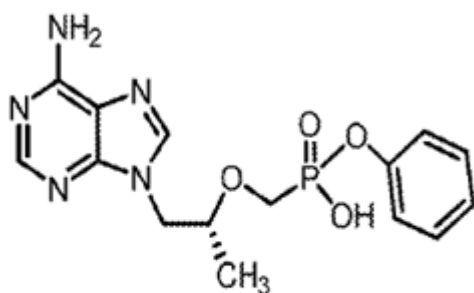


Fórmula (2)

5 con trifenilfosfito

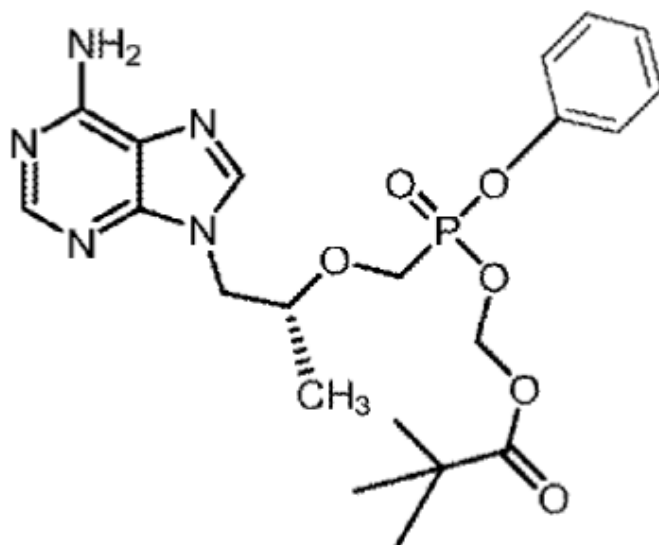


en presencia de una base y un disolvente para formar un compuesto de fórmula (3);



Fórmula (3)

- 5 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (3) con pivalato de clorometilo en presencia de un catalizador de transferencia de fase, una base y un disolvente para formar un compuesto de fórmula (4)



Fórmula (4).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (4) se aísla en forma de una sal, tal como una sal de fosfato o una sal de mesilato. La sal de fosfato o la sal de mesilato del compuesto de fórmula (4) se puede convertir en una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (1). El compuesto de fórmula (4) se puede convertir en la sal de fosfato o la sal de mesilato al reaccionar con un ácido fosfórico o un ácido metanosulfónico para formar la respectiva sal de adición de ácido.

Preferiblemente, la sal de fosfato o la sal de mesilato del compuesto de fórmula (4) se hace reaccionar con una base para formar una base libre del compuesto de fórmula (1). La sal de fosfato o la sal de mesilato del compuesto de fórmula (4) se puede convertir en una sal de adición de ácido del compuesto

de fórmula (1) ya sea aislando primero una base libre del compuesto de fórmula (1) o sin aislar una base libre del compuesto de fórmula (1).

Preferiblemente, la sal de fosfato o sal de mesilato del compuesto de fórmula (4) se hace reaccionar con un ácido para formar una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (1). El compuesto de fórmula (1) puede ya sea
5 aislarse y convertirse en su sal de fumarato, o no aislarse y convertirse en su sal de fumarato, mediante la reacción con un ácido fumárico.

La sal de fumarato del compuesto de fórmula (1) puede contener menos de aproximadamente 0,5 % de impurezas de dipivalato, a saber; un compuesto
10 de fórmula (4a) y un compuesto de fórmula (4b) como se describe a continuación en el presente documento. Preferiblemente, la sal de fumarato del compuesto de fórmula (1) contiene una pureza por HPLC de más del 99 %.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (2) se trata con trifenilfosfito en presencia de trietilamina y dimetilaminopiridina y una mezcla de un disolvente
15 aprótico polar y un disolvente aprótico no polar para formar el compuesto de fórmula (3).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (2) se trata con trifenilfosfito en presencia de trietilamina y dimetilaminopiridina en una mezcla de acetonitrilo y tolueno preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente
20 60 °C a aproximadamente 100 °C, para formar el compuesto de fórmula (3). Preferiblemente, la proporción de volumen de acetonitrilo a tolueno es 1:1.

El compuesto de fórmula (3) se puede hacer reaccionar con pivalato de clorometilo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C, preferiblemente durante aproximadamente 3 horas a aproximadamente 6 horas.

5 Además, la presente invención proporciona pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil) (fenoxi) fosforiloxi)metilo o compuesto de fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preparado según el procedimiento descrito anteriormente, que tiene preferiblemente una pureza de más de aproximadamente 95 %, preferiblemente al menos 99 %, más
10 preferiblemente al menos 99,5 % por HPLC.

De acuerdo con lo anterior, el pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil) (fenoxi) fosforiloxi)metilo o compuesto de fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo obtenido mediante el procedimiento de la presente invención también puede incluir todos los
15 diastereómeros. Preferiblemente, el pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil)(fenoxi)fosforiloxi) metilo o el compuesto de fórmula (I) o la sal de ácido del mismo están en forma del diastereómero (R,R).

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona sal de ácido fumárico de pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil)(fenoxi)fosforiloxi) metilo o sal de ácido fumárico del compuesto de
20 fórmula (I) preparado según el procedimiento de la presente invención,

preferiblemente, que tenga una pureza de más de aproximadamente 95 %, preferiblemente al menos 99 %, más preferiblemente al menos 99,5 % por HPLC.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende:

- 5 (a) pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil) (fenoxi) fosforiloxi)metilo, un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito anteriormente o una sal de ácido del mismo, que puede estar presente en forma cristalina o amorfa, o solvato o hidrato del mismo preparado según el procedimiento de la presente invención; y
- 10 (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el compuesto es la sal de ácido fumárico de pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil)(fenoxi)fosforiloxi) metilo (compuesto de fórmula (1)). Más preferiblemente, el compuesto es la sal de ácido fumárico del compuesto de fórmula (1) en la forma diastereomérica R,R.
- 15 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito anteriormente o una composición farmacéutica que comprende pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil) (fenoxi) fosforiloxi)metilo, o un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito anteriormente junto con uno o más portadores farmacéuticamente
- 20 aceptables para su uso en el tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de la transcriptasa inversa de nucleótidos, tal como VIH y/o SIDA. Preferiblemente, el compuesto es la sal de ácido fumárico del

compuesto de fórmula (1). Más preferiblemente, el compuesto es la sal de ácido fumárico del compuesto de fórmula (1) en la forma diastereomérica R,R.

La presente invención también se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de la transcriptasa inversa de nucleótidos, tal como el VIH y/o el SIDA, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil) (fenoxi) fosforiloxi)metilo), el compuesto de fórmula (1) como se ha descrito anteriormente, o una sal de ácido o un solvato o hidrato del mismo, preparado según el procedimiento de la presente invención. Preferiblemente, la sal de ácido es la sal de ácido fumárico del compuesto de fórmula (1) preparada mediante cualquier método descrito en el presente documento. Más preferiblemente, el compuesto es la sal de ácido fumárico del compuesto de fórmula (1) en la forma diastereomérica R,R.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito anteriormente o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito anteriormente junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de la transcriptasa inversa de nucleótidos, tal como el VIH y/o el SIDA. Preferiblemente, el compuesto es pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil) (fenoxi)

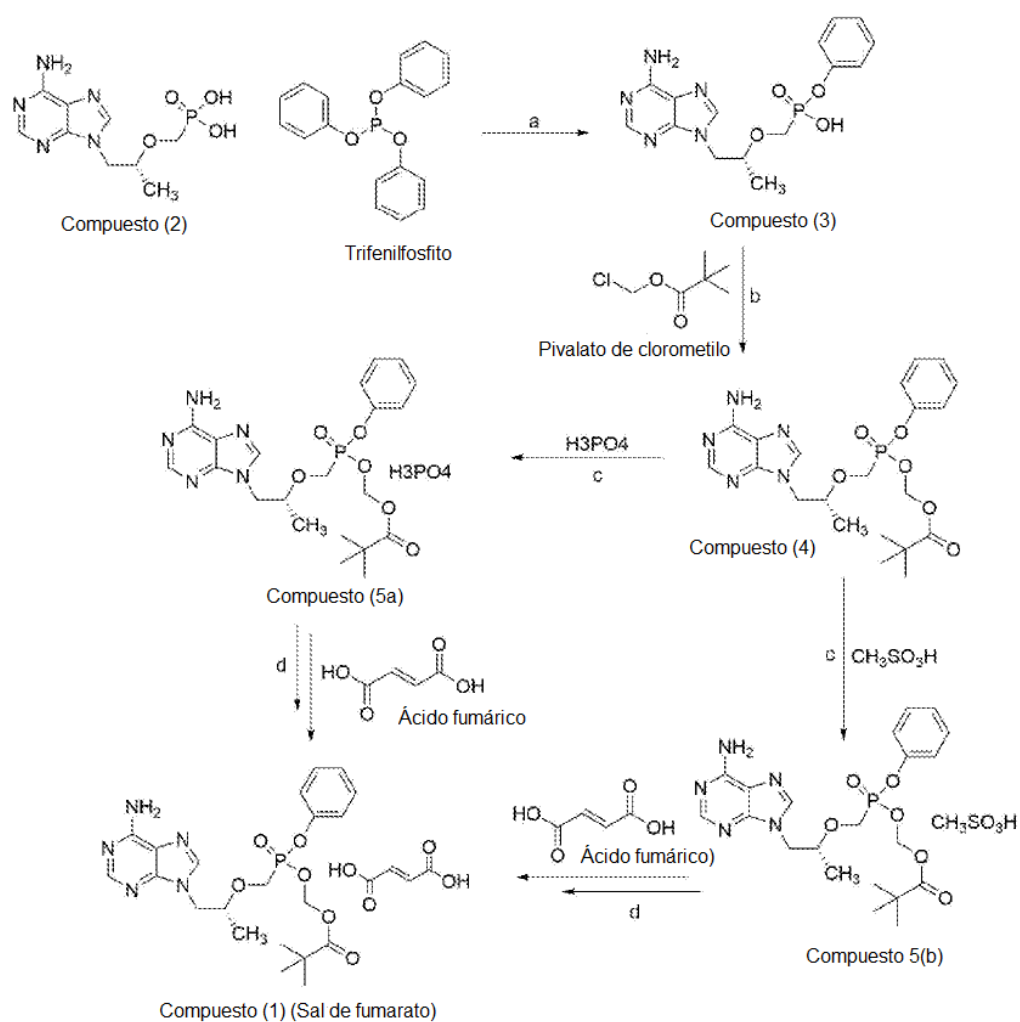
fosforiloxi)metilo. Preferiblemente, el compuesto es la sal de ácido fumárico del compuesto de fórmula (1). Más preferiblemente, el compuesto es el compuesto de la sal de ácido fumárico de fórmula (1) en la forma diastereomérica R,R.

Descripción detallada de la invención:

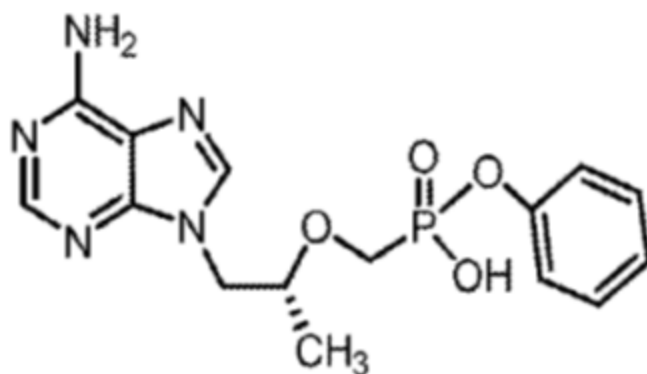
5 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una síntesis mejorada de pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil) (fenoxi) fosforiloxi)metilo (compuesto de fórmula (1)) o sales y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo. El procedimiento de la presente invención puede ser, como se representa a continuación en el esquema 2 de la

10 reacción.

Esquema 2



Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (3), que es un producto intermedio sintético útil para la preparación del compuesto de fórmula (1).



Fórmula (3).

El método para sintetizar un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede implicar las siguientes etapas del procedimiento:

- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) con trifenilfosfito en presencia de una base y un disolvente para formar un compuesto de fórmula (3);
y

- (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (3) con pivalato de clorometilo en presencia de un catalizador de transferencia de fase, una base y
10 un disolvente para formar un compuesto de fórmula (4).

En un aspecto de la presente invención, el isómero (R,R) del compuesto de fórmula (2) puede ser utilizado en la etapa (a).

- Una base adecuada utilizada para la reacción en la etapa (a) puede ser una base orgánica. Las bases orgánicas pueden ser alifáticas o aromáticas y
15 pueden seleccionarse entre, pero sin limitarse a, trietilamina, trietilamina, diisopropilamina, dietil amina, piridina, picolina, piperidina, 2-metilimidazol,

dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-diisopropiletilamina, 1,5-diazobicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diAzabicyclo [5.4.0] undec -7-eno (DBU) o una mezcla de los mismos.

Preferiblemente, la reacción en la etapa a) se lleva a cabo en presencia
5 de una mezcla de bases seleccionadas entre bases amínicas tales como trietilamina, diisopropilamina, dietil amina, y 4N, N-dimetilaminopiridina (DMAP); lo más preferible una mezcla de trietilamina y DMAP.

Preferiblemente, la reacción en la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado entre un disolvente aprótico polar, un disolvente
10 aprótico no polar o una mezcla de los mismos. Preferiblemente, la reacción en la etapa (a) se lleva a cabo en una mezcla de un disolvente aprótico polar y un disolvente aprótico no polar seleccionado entre cetona, nitrilos C₁ a C₅, éteres C₄ a C₇, éteres cíclicos C₅ a C₈, ésteres C₂ a C₇, hidrocarburos halogenados C₁ a C₆ o hidrocarburos aromáticos C₆ a C₁₄.

15 Preferiblemente, el disolvente aprótico polar se selecciona del grupo que consiste en: acetona, metiletilcetona, acetonitrilo, propionitrilo, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y una mezcla de los mismos. Preferiblemente, el disolvente aprótico polar es acetonitrilo, propionitrilo o una mezcla de acetonitrilo y
20 propionitrilo.

Preferiblemente, el disolvente aprótico no polar se selecciona del grupo que consiste en: tolueno, xileno, ciclohexano, diclorometano, cloroformo,

dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil terc-butílico y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente aprótico no polar es tolueno, ciclohexano o una mezcla de tolueno y ciclohexano.

La proporción p/v del compuesto de fórmula (2) al o los disolventes puede estar en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5. Preferiblemente, la proporción p/v del compuesto de fórmula (2) al o los disolventes puede estar en el intervalo de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:3.

Preferiblemente, la proporción p/v del disolvente aprótico polar al disolvente aprótico no polar puede estar en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3.

Preferiblemente, la reacción en la etapa (a) se lleva a cabo en una mezcla de acetonitrilo y tolueno.

La proporción v/v de acetonitrilo a tolueno puede ser 1:1.

Preferiblemente, la reacción en la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 120 °C, más preferiblemente de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 110 °C, y lo más preferible en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 100 °C.

Preferiblemente, la reacción en la etapa (a) se lleva a cabo durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente 50 horas, más preferiblemente,

durante aproximadamente 20 horas a aproximadamente 45 horas, y lo más preferible, durante aproximadamente 30 horas a aproximadamente 40 horas.

Preferiblemente, la reacción en la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente 50 horas. Más preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente 40 °C a aproximadamente 110 °C, durante aproximadamente 20 horas a aproximadamente 45 horas. Lo más preferible es que la reacción se lleve a cabo a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente 60 °C a aproximadamente 100 °C, durante aproximadamente 30 horas a aproximadamente 40 horas.

En un aspecto preferido de la presente invención, el uso de un disolvente bifásico en la reacción tiene determinadas ventajas sobre el procedimiento convencional.

En el procedimiento convencional de preparación de un compuesto de fórmula (1), se utiliza N-metilpirrolidona, que es un disolvente de alto punto de ebullición y conocido por su peligro para el medio ambiente y para los seres humanos. Además, en el procedimiento convencional, los oligoelementos de N-metilpirrolidona son difíciles de eliminar por completo de la masa de reacción, lo que conduce a la pérdida de rendimiento y de por tanto se encontró que la sustitución de este disolvente era ventajosa.

El inventor de la presente invención encontró que llevar a cabo la reacción en una mezcla de disolventes bifásicos no solo conducía a un procedimiento ecológico escalable, sino también económicamente factible. Además, en el procedimiento convencional, después de completarse la reacción, el disolvente se destila a partir de la masa de reacción y luego la masa de reacción se trata de nuevo con disolventes bifásicos. Mientras que en el procedimiento de la presente invención, preferiblemente, después de completarse la reacción, se separan las fases orgánica y acuosa y de este modo se evita la destilación del disolvente como se informaba en la técnica anterior.

Además, en el procedimiento convencional, la fase acuosa se sembraba con 0,05 % del compuesto de fórmula (3), mientras que en el procedimiento de la presente invención no es necesario sembrar con el compuesto de fórmula (3) las fases acuosas.

Preferiblemente, en el procedimiento de la presente invención después de completarse la reacción, las fases acuosas se separan, opcionalmente se lavan con cualquier disolvente orgánico adecuado para eliminar las impurezas orgánicas. La fase acuosa luego se acidifica y el compuesto de fórmula (3) se aísla, por ejemplo, por filtración.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (3) en la etapa (b) se hace reaccionar con pivalato de clorometilo en presencia de un catalizador de transferencia de fase adecuado, una base adecuada y un disolvente, para producir un compuesto de fórmula (4).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) está en forma de base libre. La base libre del compuesto de fórmula (1) se puede preparar haciendo reaccionar una sal de ácido del compuesto de fórmula (4) con una base adecuada.

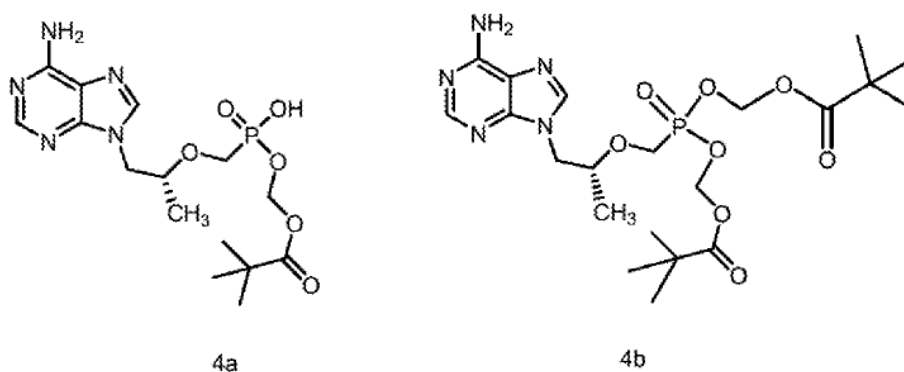
5 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (1) está en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, la sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (1) se puede preparar haciendo reaccionar una sal de ácido del compuesto de fórmula (4) con un ácido adecuado, o convirtiendo el compuesto de base libre de fórmula (1) en la sal de
10 adición de ácido del mismo mediante la reacción con el ácido correspondiente. Por ejemplo, la base libre del compuesto de fórmula (I) o una sal de ácido del compuesto de fórmula (4) se puede hacer reaccionar con ácido fumárico para formar el compuesto correspondiente de fórmula (I) en forma de la sal de adición de ácido fumárico del mismo. Se apreciará que se pueden formar otras sales
15 utilizando métodos análogos.

Preferiblemente, la base libre del compuesto de fórmula (1) se forma ya sea aislando o sin aislar la sal de fosfato o la sal de mesilato del compuesto de fórmula (4) y haciéndolo reaccionar con una base.

La sal de fosfato o la sal de mesilato del compuesto de fórmula (4) se
20 puede convertir en una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (1) ya sea aislando primero el compuesto de base libre de fórmula (1) o sin aislar el compuesto de base libre de fórmula (1).

Preferiblemente, la sal de fosfato o la sal de mesilato del compuesto de fórmula (4) se hace reaccionar con un ácido para formar una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (1). El compuesto de fórmula (1) se puede aislar y convertir en su sal de adición de ácido, tal como una sal de fumarato, o no
5 aislarse y convertirse en su sal de adición de ácido, tal como una sal de fumarato, haciéndolo reaccionar con un ácido fumárico.

Cuando se controló de cerca la reacción en la conversión del compuesto de fórmula (3) al compuesto de fórmula (1), se observó que durante la reacción, el compuesto de fórmula (3) se degradaba de nuevo de forma parcial al
10 compuesto de fórmula (2), que a su vez se acoplaba con el pivalato de clorometilo y conducía a la formación de impurezas de dipivalato, a saber; el compuesto de fórmula (4a) y el compuesto de fórmula (4b), como se representa a continuación.



15 Se descubrió que estas impurezas eran difíciles de eliminar, afectando la tasa de conversión y generando un menor rendimiento.

Además, la técnica anterior instruye el uso de un disolvente aprótico dipolar como la N-metilpirrolidona. La N-metilpirrolidona, al ser un disolvente de alto punto de ebullición, no es ecológico debido a sus efectos perjudiciales para la salud humana y los riesgos para el medio ambiente natural causados por su inevitable toxicidad, así como por las grandes corrientes de aguas residuales y los elevados requerimientos de suministro de energía. Además, resulta difícil eliminar por completo los oligoelementos de N-metilpirrolidona de la masa de reacción, lo que conduce a la pérdida de rendimiento y por tanto que fuera necesario reemplazar este disolvente. Por lo tanto, minimizar y evitar el uso de tales disolventes se ha convertido en una de las facetas más importantes de la química ecológica.

El disolvente para su uso en la etapa (b) puede seleccionarse entre un disolvente orgánico aprótico, agua o una mezcla de un disolvente orgánico aprótico y agua.

Preferiblemente, la reacción en la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico aprótico. El disolvente orgánico aprótico se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en: nitrilos C_1 a C_5 , ésteres C_2 a C_7 , ésteres carbónicos, éteres C_4 a C_7 , éteres cíclicos C_5 a C_8 , agua y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, el disolvente orgánico aprótico se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo, propionitrilo, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, carbonato de dimetilo, carbonato de

etileno, carbonato de propileno, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, agua y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente se selecciona de acetonitrilo, dioxano, carbonato de dimetilo, carbonato de etileno, carbonato de propileno, dimetilacetamida, dimetilformamida y agua o mezclas de los mismos; siendo lo más preferible 5 acetonitrilo, dioxano, carbonato de dimetilo o mezclas de los mismos.

Una base adecuada utilizada para la reacción en la etapa (b) puede ser una base orgánica. Las bases orgánicas pueden ser aminas alifáticas o aromáticas y pueden seleccionarse entre, pero sin limitarse a, trietilamina, 10 diisopropilamina, piridina, picolina, dietilamina, DBU, piperidina, N,N-diisopropiletilamina o mezclas de las mismas. Más preferiblemente, las bases se seleccionan de trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, DBU o mezclas de las mismas. Lo más preferible es que la base orgánica sea N,N-diisopropiletilamina.

La reacción en la etapa (b) se lleva a cabo preferiblemente a una 15 temperatura en el intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 90 °C, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C.

Preferiblemente, la reacción en la etapa (b) se mantiene durante 20 aproximadamente 1 hora o más, por ejemplo, aproximadamente 10 horas o más, o aproximadamente 20 horas o más. Más preferiblemente, la reacción se mantiene durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 8 horas. Lo

más preferible es que la reacción se mantenga durante aproximadamente 3 horas a aproximadamente 6 horas.

Preferiblemente, en la etapa (b) el compuesto de fórmula (3) se hace reaccionar con pivalato de clorometilo mediante una reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

Preferiblemente, el catalizador de transferencia de fase se selecciona del grupo que consiste en: bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de metiltricaprilamonio, cloruro de metiltributilamonio, bromuro de tetrametilamonio, bromuro de trimetilpropilamonio, cloruro de benciltributilamonio, bromuro de tetraetilamonio y una mezcla de los mismos. Lo más preferible es que el catalizador de transferencia de fase sea bromuro de tetrabutilamonio.

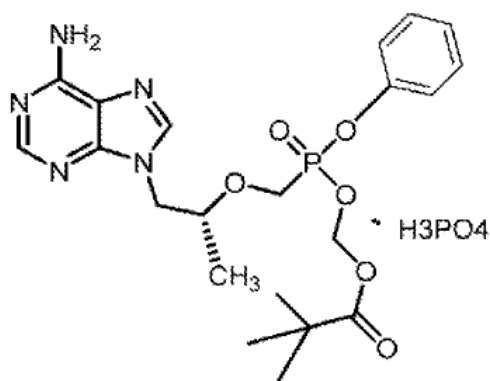
Los inventores de la presente invención descubrieron que al llevar a cabo las reacciones en un disolvente orgánico aprótico o una mezcla de disolventes orgánicos apróticos no solo se conducía a un procedimiento ecológico escalable, sino también económicamente factible.

Además, se encontró que en el procedimiento de la presente invención la cantidad de impurezas de dipivalato, tales como el compuesto de fórmula (4a) y el compuesto de fórmula (4b) se reducían por debajo del límite de detección, lo que conduce a una mejor conversión y a un rendimiento mejorado del compuesto de fórmula (4).

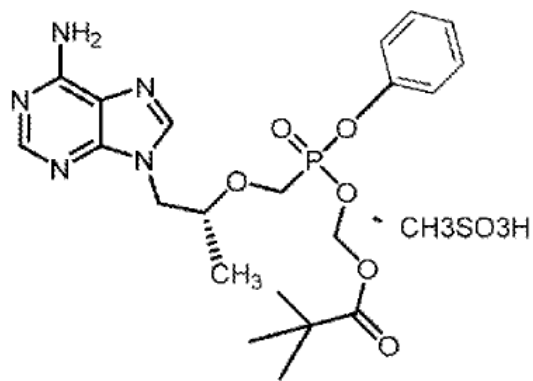
El compuesto de fórmula (4) obtenido mediante el procedimiento de la presente invención se puede convertir en una sal de adición de ácido del compuesto puro de fórmula (1), ya sea aislando primero la base libre del compuesto de fórmula (4) o sin aislar la base libre del compuesto de fórmula (4).

5 En un aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (4) preferiblemente no se aísla, es decir; la base libre del compuesto de fórmula (4) se convierte en un compuesto de sal de ácido de fórmula (1) *in situ*.

En otro aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (4) se aísla preferiblemente como una sal de fosfato (compuesto de fórmula 5a como se representa a continuación). Preferiblemente, el compuesto de fórmula (4) se
10 se aísla como una sal de metanosulfonato (compuesto de fórmula 5b como se representa a continuación).



Compuesto 5a



Compuesto 5b

En un aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (4)
15 puede disolverse en un disolvente adecuado para formar una solución que facilite la formación de la sal de ácido del compuesto de fórmula (4). El disolvente

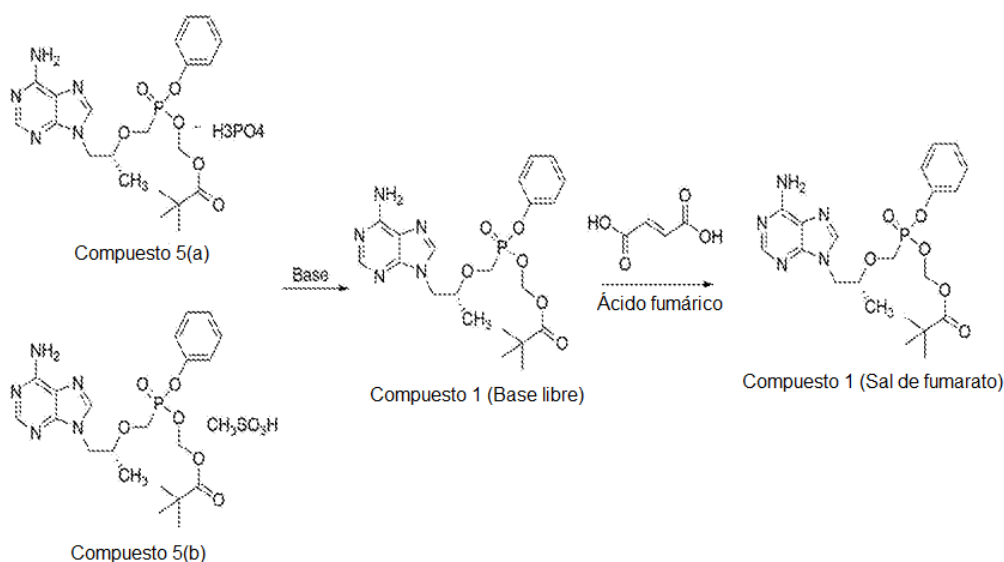
adecuado incluye, pero no se limita a, un disolvente orgánico seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en: cetona, éster C₂ a C₇, éteres C₄ a C₇, alcohol C₁ a C₅, hidrocarburo alifático, hidrocarburos aromáticos sustituidos C₆-C₁₀ hidrocarburos halogenados C₁-C₅ y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en: acetona, metil isobutil cetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, acetato de etilo, tolueno, xileno, diclorometano, cloroformo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, terc-butanol, alcohol terc-amílico y mezclas de los mismos. Los disolventes preferidos son acetona, metil isobutil cetona, N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida, alcoholes o combinaciones de los mismos. Lo más preferible es que el disolvente sea una mezcla de metanol y acetato de etilo o una mezcla de metanol y acetona.

La solución que contiene el compuesto de fórmula (4) puede tratarse con cualquier ácido para formar la sal de adición de ácido correspondiente. Preferiblemente, la solución que contiene el compuesto de fórmula (4) se trata ya sea con ácido fosfórico o ácido metanosulfónico para formar la respectiva sal de adición de ácido. El ácido puede estar en forma de una solución o sólido. La sal de adición de ácido resultante puede aislarse en forma de sólido mediante cualquier técnica conocida, que incluye, pero no se limita a, enfriamiento, refrigeración, destilación total o parcial de disolventes y/o filtración.

Como alternativa, las sales de adición de ácido del compuesto de fórmula (1) pueden prepararse de acuerdo con la presente invención mediante un

método de interconversión de sales, preferiblemente como se representa en el esquema 3.

Esquema 3



Este procedimiento puede implicar la reacción de una sal de ácido del
 5 compuesto de fórmula (4), tal como el compuesto de fórmula 5(a) o 5(b), con una
 base adecuada para formar la base libre del compuesto de fórmula (1), como se
 muestra en el esquema 3 anterior. La base libre del compuesto de fórmula (1)
 puede luego convertirse en una forma de sal de ácido del compuesto de fórmula
 (1), al reaccionar con un ácido, tal como el ácido fumárico, como se muestra en
 10 el esquema 3 anterior.

Ejemplos de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del
 compuesto de fórmula (1) incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos
 inorgánicos, tales como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de
 ácido nítrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido yodhídrico y sal de ácido

fosfórico, sales de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como sal de ácido acético, sal de ácido láctico, sal de ácido cítrico, sal de ácido oxálico, sal de ácido glutámico, sal de ácido málico, sal de ácido tartárico, sal de ácido fumárico, sal de ácido mandélico, sal de ácido maleico, sal de ácido benzoico y sal de ácido ftálico; y sales de ácido sulfónico orgánico tales como sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido etanosulfónico, sal de ácido bencenosulfónico, sal de ácido p-toluenosulfónico y sal de ácido canforsulfónico. Entre estos, el ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido acético, ácido succínico, ácido d(-)tartárico, ácido oxálico y ácido metanosulfónico son los más preferidos, pero la sal de adición de ácido no se restringe a ellos. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (1) se convierte en la sal de fumarato.

Las ventajas del procedimiento de la presente invención son que elimina los materiales de partida que no reaccionaron, así como las impurezas no deseadas formadas en ambas fases (es decir; en la etapa (a) y en la etapa (b)). De este modo, en un aspecto, el procedimiento de la presente invención es ventajoso ya que la sal de ácido aislada del compuesto de fórmula (1) tiene una pureza de más del 98 %. Preferiblemente, la sal de ácido del compuesto de fórmula (1) de la presente invención tiene una pureza de más del 99 %.

Además, las sales y, más específicamente, la sal de fosfato (por ejemplo, el compuesto de fórmula (5a)) y la sal de mesilato (por ejemplo, el compuesto de fórmula (5b)), son fáciles de purificar, manipular y almacenar a gran escala. Por tanto, son adecuadas para la síntesis industrial.

Además, se encontró que las sales aisladas obtenidas mediante el procedimiento de la presente invención no son higroscópicas y son fácilmente solubles en disolventes fisiológicamente aceptables.

Las sales de la presente invención pueden ser cristalinas o no cristalinas.

5 En determinados aspectos, las sales de ácido y las formas polimórficas descritas en el presente documento pueden potencialmente presentar propiedades mejoradas. Por ejemplo, en determinados aspectos, las sales de ácido y las formas polimórficas descritas en el presente documento pueden presentar potencialmente estabilidad mejorada, propiedades farmacocinéticas
10 mejoradas y/o biodisponibilidad potencialmente mejorada. Tal estabilidad mejorada podría tener un impacto potencialmente beneficioso en la fabricación del compuesto de fórmula (1), tal como por ejemplo tener la capacidad de almacenar productos intermedios del procedimiento durante períodos prolongados de tiempo. La estabilidad mejorada también podría beneficiar
15 potencialmente a una composición o composición farmacéutica del compuesto de fórmula (1). En aspectos adicionales, las sales y formas polimórficas descritas en el presente documento también pueden potencialmente derivar en un rendimiento mejorado del compuesto de fórmula (1), o potencialmente derivar en una mejora de la calidad del compuesto de fórmula (1).

20 La configuración (S,S), (R,S), (S,R) o (R,R) del compuesto de fórmula (1) o la sal de ácido del mismo se puede preparar utilizando (S,S), (R,S), (S,R) o (R,R) del compuesto de fórmula (2).

En otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto de fórmula I o sus sales ácidas; y (b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Se puede utilizar cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado conocido en la
5 técnica.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de la transcriptasa inversa de nucleótidos, tales como VIH y/o SIDA que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una
10 cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula I o sus sales ácidas obtenidos mediante los procedimientos de la presente invención o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o sus sales ácidas obtenidas mediante los
15 procedimientos de la presente invención o una composición farmacéutica descrita en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que responden a una inhibición de la actividad de la transcriptasa inversa de nucleótidos, tales como el VIH y/o el SIDA.

Los siguientes ejemplos, que incluyen aspectos preferidos, servirán para
20 ilustrar la práctica de esta invención, entendiéndose que los detalles que se muestran son a modo de ejemplo y con el propósito de una discusión ilustrativa de aspectos preferidos de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación del fosfonato de fenil hidrógeno (((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metilo (compuesto de fórmula (3)):

Se agregaron PMPA (100 g, 0,348 mmol), 1,4-dioxano (350 ml, 1,2 V),
5 fenol (62,2 g, 0,661 mmol) y trietilamina (42,22 g, 0,418 mmol) a un recipiente de
reacción de 2 L equipado con un agitador mecánico. El contenido del reactor se
agitó a 80-85 °C para obtener una solución. A esta solución se le cargó una
solución de N,N-diciclohexil carbodiimida (111,25 g, 0,540 mmol) en 1,4-dioxano
(50 ml, 0,5 V) a 80-85 °C. A continuación, el contenido del reactor se calentó a
10 100-105 °C para obtener una solución completa. El contenido del reactor se agitó
a 100-105 °C durante 5 horas. Se tomó una muestra de la masa de reacción y
se controló mediante HPLC. Una vez completada la reacción, se cargó agua (200
ml) a la solución de reacción para obtener una lechada. La mezcla de reacción
se agitó a 25-30 °C durante 1 hora y se filtró a 25-30 °C para eliminar los
15 componentes inorgánicos. El pH del filtrado transparente se ajustó a 11-12
utilizando una solución de hidróxido de sodio al 25 % (25 ml), y se continuó
agitando durante 15 minutos a 25-30 °C. A esta solución básica, se le agregó
acetato de etilo (200 ml, 2 V) y se agitó durante 15 minutos a 25-30 °C. La capa
acuosa se separó en un reactor de 2 litros y el pH de la capa acuosa se ajustó a
20 2,3-3 utilizando ácido clorhídrico concentrado (30 ml). La mezcla de reacción se
agitó durante 8-10 horas a 25-30 °C para asegurar la precipitación completa. Los
sólidos se aislaron por filtración, se suspendieron en metanol (1000 ml, 10 V) a

25-30 °C, se filtraron y lavaron con metanol (250 ml, 2,5 V). El sólido obtenido se secó a 50-55 °C durante 8-10 horas hasta alcanzar una kf NMT del 1,0% para producir 75 g del compuesto de fórmula (3).

Ejemplo 2: Preparación del fosfonato de fenil hidrógeno (((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metilo (compuesto de fórmula (3)):

Se agregaron PMPA (100 g, 0,348 mmol), acetonitrilo (150 ml, 1,5 V), trifenilfosfito (162,2 g, 0,5226 mmol), 4-N,N-dimetilaminopiridina (42,56 g, 0,3484 mmol), tolueno (150 ml, 1,5 V) y trietilamina (7,05 g, 0,6969 mmol) a un recipiente de reacción de 2 L equipado con un agitador mecánico. A continuación, el contenido del reactor se calentó a 80-85 °C para obtener una solución completa. El contenido del reactor se agitó a 80-85 °C durante 40 horas. Se tomó una muestra de la masa de reacción y se controló por HPLC. Después de completarse la reacción, se cargó tolueno (200 ml, 2 V) y agua (200 ml, 2 V) a la solución de reacción, para obtener una lechada. La mezcla de reacción se agitó a 25-30 °C durante 30 min. La capa acuosa se separó en un reactor de 2 litros y se lavó con tolueno (200 ml, 2 V). La capa acuosa se separó en un reactor de 2 litros y el pH de la capa acuosa se ajustó a 2-2,5 utilizando ácido clorhídrico concentrado (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 25-30 °C para asegurar la precipitación completa, y luego se enfrió a 2-8 °C. Los sólidos se aislaron por filtración, se suspendieron en metanol (1000 ml, 10 V) a 25-30 °C, se filtraron y se lavaron con metanol (250 ml, 2,5 V). El sólido obtenido se

secó a 50-55 °C durante 8-10 horas hasta alcanzar una kf NMT del 1,0 %, obteniéndose 106 g del compuesto de fórmula (3).

Ejemplo 3: Preparación del pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil) (fenoxi)fosforiloxi)metil fosfato (compuesto de fórmula (5a)):

Se cargaron fosfonato de fenil hidrógeno (((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metilo (compuesto de fórmula (3)) (100 g, 0,275 mmol), N,N-diisopropiletilamina (72 ml, 52,12 g, 0,404 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (30 g, 30 %, 0,0930 mmol) y carbonato de dimetilo (500 ml, 5 V) en un matraz de cuatro bocas de 3 L provisto de un termómetro, un embudo de goteo y un agitador mecánico. El contenido se agitó a 25-30 °C para obtener una mezcla en lechada. A esta mezcla se le cargó pivalato de clorometilo (62 g, 0,4133 mmol) a 25-30 °C. A continuación, el contenido del reactor se calentó a 55-60 °C para obtener una solución completa. El contenido del reactor se agitó a 55-60 °C durante 5 horas. Se tomó una muestra de la reacción y se controló mediante HPLC. Los disolventes se evaporaron al vacío para producir 120 g del compuesto de fórmula (4) en forma de aceite. El contenido del reactor se enfrió a 25-30 °C y se disolvió en diclorometano (500 ml, 5 V). La capa orgánica se lavó con dihidrógenoortofosfato de sodio al 10 % (200 ml, 2 V, dos veces). Las capas se sedimentaron y se separaron. La capa orgánica se evaporó al vacío a 40-45 °C para producir el compuesto de fórmula (4) en forma de aceite. El aceite se agitó en alcohol isopropílico (500 ml, 5 V). La camisa del reactor se enfrió a 25-30 °C.

Se cargó ácido O-fosfórico (32,5 g, 0,3316 mmol) en la solución de alcohol isopropílico y el contenido del reactor se agitó a 25-30 °C durante 30 minutos. La camisa del reactor se calentó a 70-75 °C y la mezcla de reacción se agitó a 70-75 °C durante 15 minutos para obtener una solución transparente. La camisa del reactor se enfrió a 25-30 °C, la solución de reacción se agitó a 25-30 °C durante 2 horas para obtener una lechada. El contenido del reactor se filtró y la torta se lavó con alcohol isopropílico (100 ml, 1 V). La torta húmeda (160 g) se utilizó como tal para la purificación. En un reactor de 2 litros, se cargó la torta húmeda junto con metanol (200 ml) y acetona (500 ml) a 25-30 °C. La camisa del reactor se calentó a 65-70 °C y la mezcla de reacción se agitó a 65-70 °C durante 15 minutos para obtener una solución transparente. Luego, la camisa del reactor se enfrió a 25-28 °C y se agitó durante 2 horas a 25-28 °C. El sólido se aisló por filtración, se lavó con acetona (100 ml, 1 V) y se secó en una bandeja de secado al vacío a una temperatura inferior a 45 °C para producir 100 g del compuesto de fórmula (5a).

El análisis del compuesto de fórmula (4) en HPLC mostró impurezas del compuesto de fórmula (4a) y del compuesto de fórmula (4b) inferiores al 0,5 %.

Ejemplo 4: Preparación del pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil) (fenoxi) fosforiloxi)metil metanosulfonato (compuesto de fórmula (5b)):

El compuesto 5a (20 g, 0,034 mmol) junto con diclorometano (200 ml) y agua (100 ml) se cargaron en un reactor de 2 L de cuatro bocas con agitador

mecánico y la mezcla de reacción se dejó agitar a 20-25 °C para obtener una solución transparente. Se cargó amoníaco líquido (20 ml, 1 V) a la solución de reacción a 25 °C bajo agitación. Después de agitar la solución durante 30 minutos, se dejó que las capas se separaran. El producto se extrajo en una capa de diclorometano orgánico; descartándose la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con una solución de dihidrógeno fosfato de sodio al 10 % (40 ml, 2 V), se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó al vacío por debajo de 40 °C para obtener el aceite. El aceite residual se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml, 5 V) y se enfrió a 15-20 °C. A esta solución, se cargó ácido metanosulfónico (3,5 g, 0,0364 mmol) y la lechada se agitó inicialmente a 15-2 °C y luego a 25-30 °C durante 30 minutos. Los sólidos se aislaron por filtración a 25-30 °C, se lavaron con acetato de etilo (20 ml, 1 V) y se secaron en un horno de vacío por debajo de 40 °C durante 5 horas, para producir 15 g del compuesto de fórmula (5b), que tenía una pureza por HPLC: 99,5 % y LOD: < 1 %.

Ejemplo 5: Preparación del pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil) (fenoxi) fosforiloxi) metil fumarato (sal fumarato del compuesto de fórmula (1)):

El compuesto de fórmula (5a), (100 g, 0,173 mmol) junto con diclorometano (500 ml) y agua (200 ml) se cargaron en un reactor de 2 L de cuatro bocas con agitador mecánico y la mezcla de reacción se dejó agitar a 20-25 °C para obtener una solución transparente. Se cargó amoníaco líquido (100

ml, 1 V) a la solución de reacción a 25 °C en agitación. Después de agitar la solución durante 30 minutos, se dejó que las capas se separaran. El producto se extrajo en una capa de diclorometano orgánico; descartándose la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con una solución de dihidrogenofosfato de sodio al 10 % (200 ml, 2 V), se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente al vacío por debajo de 40 °C para obtener el aceite. El aceite residual se disolvió en una mezcla de alcohol isopropílico (500 ml, 5 V) y agua (1000 ml, 2 V). A esta solución se le agregó ácido fumárico (18,15 g, 0,156 mmol) y la lechada obtenida se calentó a 45-50 °C con agitación durante 30 minutos. La solución se enfrió aún más a 0-5 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Los sólidos se aislaron por filtración a 0-5 °C, se lavaron con agua (200 ml, 2 V) y se secaron aún más en un horno de vacío a menos de 45 °C durante 5 horas, para obtener 60 g del compuesto de fórmula (1) con una pureza por HPLC: 99,5 % y LOD: < 1 %.

Ejemplo 6: Preparación del pivalato de (((1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-iloxi)metil) (fenoxi)fosforiloxi)metil fumarato (sal fumarato del compuesto de fórmula (1)):

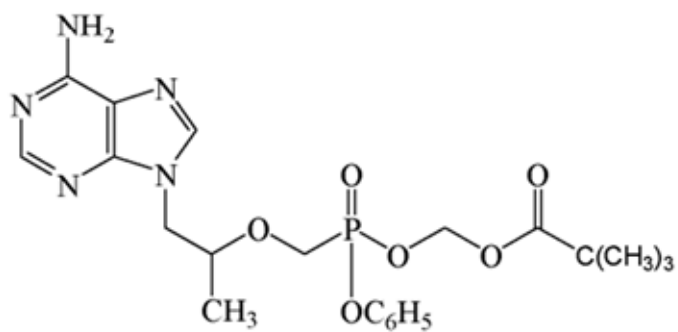
El compuesto de fórmula (5b), (100 g, 0,173 mmol) junto con diclorometano (500 ml) y agua (200 ml) se cargaron en un reactor de 2 L de cuatro bocas con agitador mecánico y la mezcla de reacción se dejó agitar a 20-25 °C para obtener una solución transparente. Se cargó amoníaco líquido (100 ml, 1 V) a la solución de reacción a 25 °C en agitación. Después de agitar la

solución durante 30 minutos, se dejó que las capas se separaran. El producto se extrajo en una capa de diclorometano orgánico; la capa acuosa se descartó. La capa orgánica se lavó con una solución de dihidrógeno fosfato de sodio al 10 % (200 ml, 2 V), se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío el disolvente por debajo de 40 °C para obtener el aceite. El aceite residual se disolvió en una mezcla de alcohol isopropílico (500 ml, 5 V) y agua (1000 ml, 2 V). A esta solución se le agregó ácido fumárico (18,15 g, 0,156 mmol) y la lechada obtenida se calentó a 45-50 °C con agitación durante 30 minutos. La solución se enfrió aún más a 0-5 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Los sólidos se aislaron por filtración a 0-5 °C, se lavaron con agua (200 ml, 2 V) y se secaron adicionalmente en un horno de vacío por debajo de 45 °C durante 5 horas, para producir 60 g del compuesto de fórmula (1) con una pureza por HPLC: 99,5 % y LOD: < 1 %.

Divulgación adicional

Las siguientes son características específicas no limitantes de acuerdo con la presente divulgación:

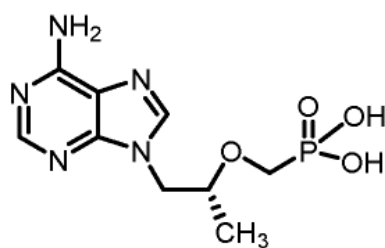
Característica A: Un procedimiento de preparación del compuesto (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;



Compuesto (1)

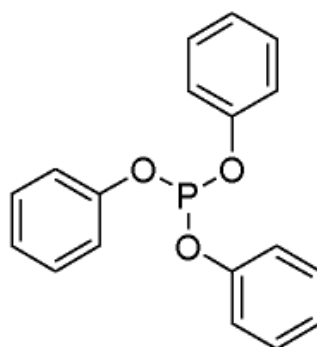
que comprende

a. hacer reaccionar el compuesto 2



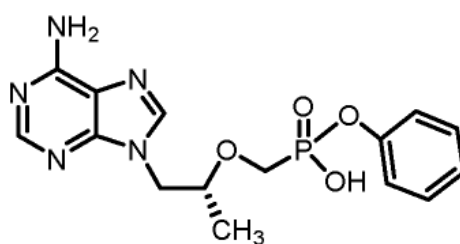
Compuesto (2)

5 con trifenilfosfito



Trifenilfosfito

en presencia de una base adecuada, en un disolvente aprótico polar o disolventes apróticos no polares o en una mezcla de los mismos para producir el compuesto (3)



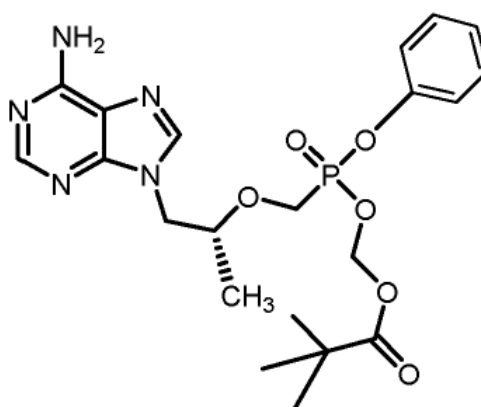
Compuesto 3

;

5

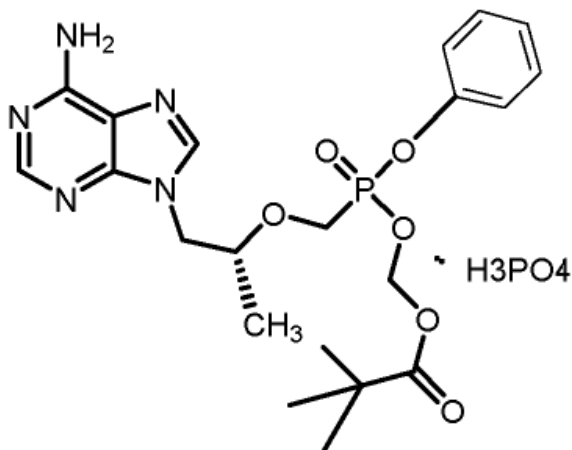
b. hacer reaccionar el compuesto (3) con pivalato de clorometilo en presencia de un catalizador de transferencia de fase adecuado y una base orgánica adecuada en un disolvente orgánico aprótico, o agua o en una mezcla de disolvente orgánico aprótico o agua de los mismos para producir el compuesto

10 (4)



Compuesto 4

c. opcionalmente, aislar el compuesto (4) como una sal de fosfato (compuesto 5a)



Compuesto 5a

y;

d. opcionalmente, convertir la sal de fosfato del compuesto (5a) en una sal de adición del ácido del compuesto (1), ya sea aislando primero la base libre del compuesto (1) o sin aislar la base libre del compuesto (1).

Característica B: El procedimiento según la característica A, en el que el compuesto (1) tiene una pureza de más de aproximadamente 95 %, preferiblemente al menos 99 %, más preferiblemente al menos 99,5 % por HPLC.

Característica C: El procedimiento según la característica A, en el que el compuesto (2) se trata con trifenilfosfito en presencia de trietilamina y dimetilaminopiridina en una mezcla adecuada de un disolvente aprótico polar o disolvente aprótico no polar para proporcionar el compuesto (3).

Característica D: El procedimiento según la característica A, en el que la proporción de volumen del compuesto (2) al disolvente varía desde 1:1 a 1:5.

Característica E: El procedimiento según la característica C, en el que el compuesto (2) se trata con trifenilfosfito en presencia de trietilamina y dimetilaminopiridina en una mezcla de acetonitrilo y tolueno a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 100 °C, para proporcionar el compuesto (3).

Característica F: El procedimiento según la característica E, en el que la proporción de volumen de acetonitrilo a tolueno es 1:1.

10 Característica G: El procedimiento según la característica A, en el que el disolvente orgánico aprótico se selecciona entre acetonitrilo, propionitrilo, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, carbonato de dimetilo, carbonato de etileno, carbonato de propileno, dioxano, tetrahidrofurano, imetilacetamida, dimetilformamida y dimetilsulfóxido.

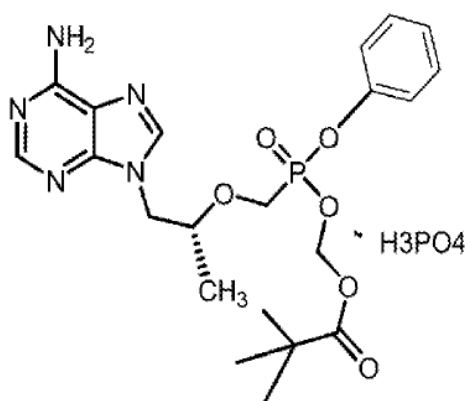
15 Característica H: El procedimiento según la característica G, en el que el disolvente orgánico aprótico se selecciona entre acetonitrilo, dioxano y carbonato de dimetilo.

20 Característica I: El procedimiento según la característica A, en el que la base orgánica se selecciona entre, pero no se limita a, trietilamina, diisopropilamina, piridina, picolina, dietilamina, DBU, piperidina, N,N-diisopropiletilamina.

Característica J: El procedimiento según la característica A, en el que un catalizador de transferencia de fase se selecciona entre bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de metiltricaprilamonio, cloruro de metiltributilamonio, bromuro de tetrametilamonio, bromuro de trimetilpropilamonio, cloruro de benciltributilamonio y bromuro de tetraetilamonio o una mezcla de los mismos.

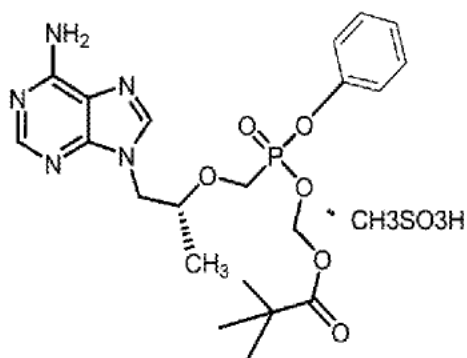
Característica K: El procedimiento según la característica A, en el que el compuesto (3) se trata con pivalato de clorometilo a aproximadamente 55 °C hasta aproximadamente 65 °C, durante aproximadamente 3 horas a aproximadamente 6 horas.

Característica L: El procedimiento según la característica A, en el que el compuesto (4) se convierte en sal de fosfato (compuesto 5a)



Compuesto 5a

Característica M: El procedimiento según la característica A, en el que el compuesto (4) se convierte en sal de mesilato (compuesto 5b).

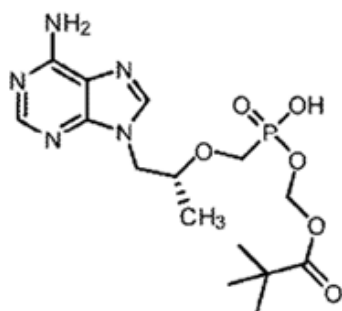
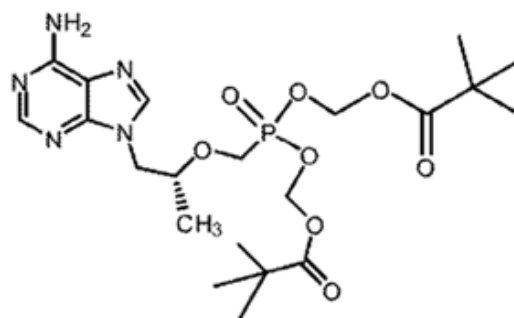


Compuesto 5b

Característica N: El procedimiento según la característica L o la característica M, en el que la sal de fosfato resultante (compuesto 5a) o la sal de mesilato (compuesto 5b) se extrae y se basifica para proporcionar una solución
5 de compuesto (1) puro.

Característica O: El procedimiento según la característica N, en el que el compuesto (1) no se aísla y se convierte en la sal de fumarato.

Característica P: El procedimiento según la característica N, en el que la sal de fumarato del compuesto de fórmula (1) contiene menos de
10 aproximadamente 0,5 % de impurezas de dipivalato, a saber, compuesto de fórmula (4a) y compuesto de fórmula (4b).

**Fórmula (4a)****Fórmula (4b)**

Característica Q: El procedimiento según la característica P, en el que la sal de fumarato del compuesto de fórmula (1) contiene una pureza por HPLC de más del 99 %.

- 5 Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones se incluyen en el ámbito del alcance de las reivindicaciones adjuntas.