



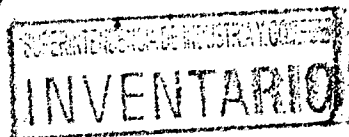
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-159887

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159887-00000-0000

Fecha: 2010-12-20 17:23:30
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 98

54. TITULO "SALES DE COMPUESTOS INHIBIDORES
DE VIH."

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07H 19/20

71. SOLICITANTE GILEAD SCIENCES, INC

DOMICILIO FOSTER CITY, ESTADO DE CALIFORNIA,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 20 DIC 2010

08-02-2011

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159887-00000-0000

Fecha: 2010-12-20 17:23:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **GILEAD SCIENCES, INC.**

Dirección: 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Foster City, Estado de California, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **GRAETZ, Benjamin, R. y POLNIASZEK, Richard, P.**

Dirección: 2925 Isabelle Avenue, San Mateo, CA 94403 y 112 Monaco Drive, Redwood City, CA 94065.

Nacionalidad: Estados Unidos de América.

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/049838

Fecha: 07/07/09

Publicación Internacional No. WO 2010/005986 A1

Fecha: 14/01/10

⑥ Título (54)

"SALES DE COMPUESTOS INHIBIDORES DE VIH"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07H 19/20

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

08/07/08

Fv. 08-02-2011

(31) Número de Solicitud

61/078,989

⑨

Comprobante de Pago No. 10-96,716

Fecha: 16-11-2010

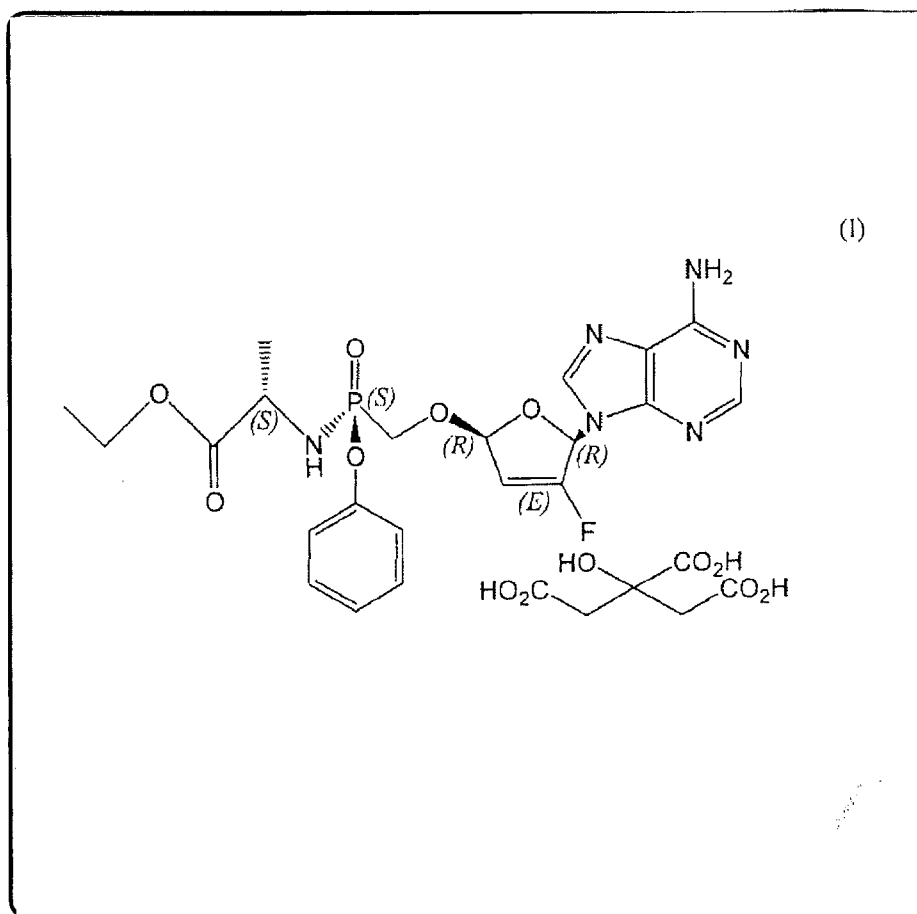
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 96,716
FECHA : NOVIEMBRE 16 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159887- -00000-0000

Fecha: 2010-12-20 17:23:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

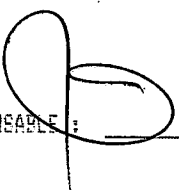
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383647106	16/11/2010	27,050,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE: 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

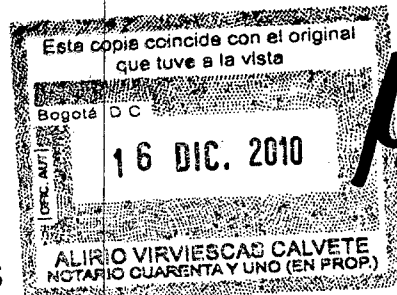
El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE.

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-03-18-131
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES



Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789638
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)

El Gran Sello del Estado de California
SECRETARIO DE ESTADO
BOGOTÁ D.C.
Cuya firma aparece en el documento de respaldo

Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

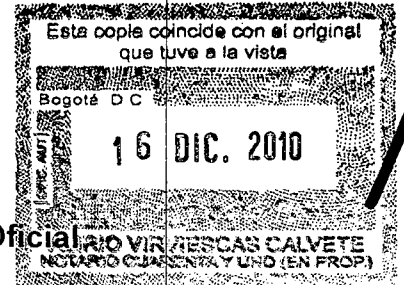
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
100647

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:52
JEFE DE LEGALIZACIONES

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Gilead Sciences, Inc.

Certificado de Término de Cargo Oficial



Yo, Brett A. Pletcher, por el presente certifico que la persona que aparece a continuación tiene un cargo en Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware (la "Sociedad"), indicado frente a su nombre en dicha fecha y que la firma que aparece frente a su nombre es la firma auténtica de dicha persona.

Nombre	Cargo	Firma
Frank P. Grassler	Vicepresidente, Propiedad Intelectual	(ilegible)

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este certificado este día 26 de febrero de 2010.

Por: (firma: ilegible)

Nombre: Brett A. Pletcher

Cargo: Vicepresidente, Asesor Legal General

Yo, Gregg H. Alton, Vicepresidente Ejecutivo, Asuntos Corporativos y Médicos de la Sociedad, por el presente certifico que Brett A. Pletcher, es un Subsecretario de la Sociedad debidamente elegido, calificado y ejerciendo y que la firma que aparece anteriormente es su firma auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este Certificado de Término de Cargo Oficial este día 2 de marzo de 2010.

Por: (firma: ilegible)

Nombre: Gregg H. Alton

Cargo: Vicepresidente Ejecutivo,
Asuntos Corporativos y Médicos

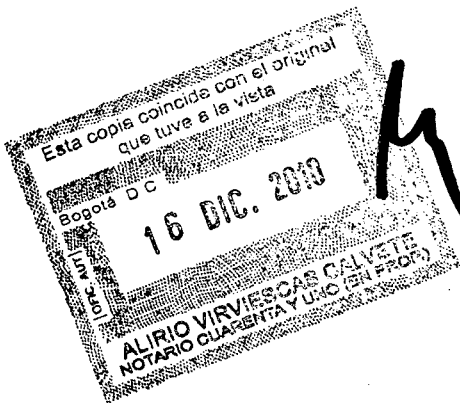
Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

- ☐ Persona Natural
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s):
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: _____

HUELLA PULGAR DERECHO Punta del pulgar acá
--



Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

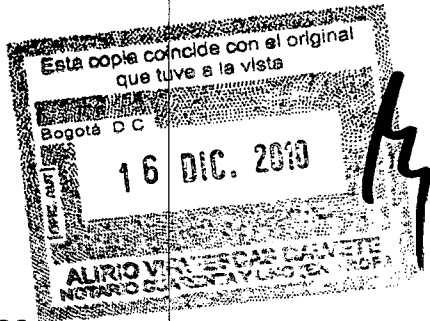
APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
5. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789639
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)



CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
Firma Escobar
010648

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.
JEFE DE LEGALIZACIONES
2010 MAR 23 A 10:53

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

☒ Ver Documento Adjunto (el Notario debe tachar las líneas 1-6 a continuación)

☐ Ver la Declaración a Continuación (Las líneas 1-5 deben completarse únicamente por el signatario(s) del documento, *no* el Notario)

This image shows a standard piece of primary-ruled notebook paper. It features six evenly spaced horizontal lines across its width. On the left side, each line is preceded by a number from 1 to 6, starting at the top. The numbers are printed in a simple, sans-serif font. The paper itself is white and appears slightly aged or off-white. There are no other markings, text, or illustrations on the page.

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

(1) Brett A. Pletcher,
quien me demostró con base en evidencia
satisfactoria ser la persona quien
compareció ante mí (.) (.)

(2)

Firma del Notario Público

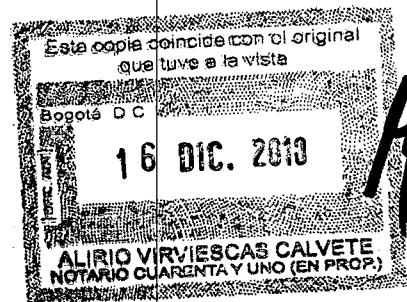
Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista

Bogotá D C

16 DIC. 2010

ALIRIO VIRVIESCA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

Estado de California
Secretario de Estado



Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Angela Macedo
3. actuando como Notario Público, Estado de California
6. lleva el sello/timbre de Angela Macedo, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789640
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010649
Anita Escobar

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.
2010 MAR 23 A 10:53
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Certificado de Término de Cargo Oficial

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

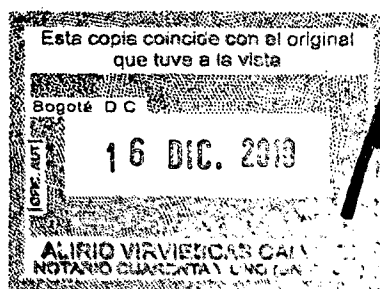
Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: Frank P. Grassler y Gregg H. Alton

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá



APOSTILLA

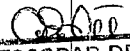
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por Jeffrey W. Bullock
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el día 1 de marzo, A.D. de 2010
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0408025
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Oficina del Secretario de Delaware

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
f. 10650

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:53
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

CERTIFICADO DEL NOTARIO DE CALIFORNIA

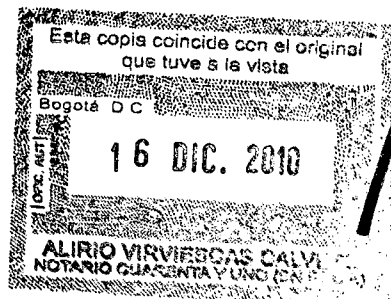
Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 2 de marzo de 2010, por Gregg H. Alton, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí.

(firma (ilegible))

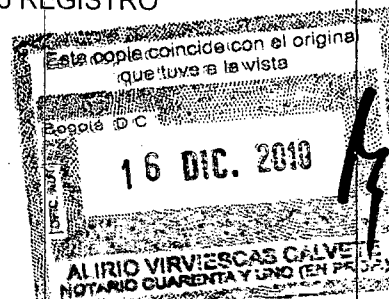
Angela Macedo, Notario Público

Angela Macedo
Comisión # 1787932
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 27 de enero de 2012



Estado de Delaware
Secretario de Estado
División de Sociedades
Entregado 03:09 PM 05/08/2008
REGISTRADO 03:00 PM 05/08/2008
SRV 080521394 - 2129876 REGISTRO

**CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.**



John C. Martin y Gregg H. Alton por el presente certifican lo siguiente:

Primero: El nombre original de la sociedad era Oligogen, Inc. y la fecha del Certificado de Constitución original ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware fue el 22 de junio de 1987.

Segundo: Ellos son el Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y Secretario debidamente elegidos y ejerciendo, respectivamente, de Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware.

Tercero: El Certificado de Constitución Modificado de la sociedad, en la forma adjunta al presente como Anexo A, ha sido adoptado de conformidad con las disposiciones de las Secciones 228, 242 y 245 de la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware por la Junta Directiva y los accionistas de la sociedad.

Cuarto: El Certificado de Constitución Modificado así adoptado lee en su totalidad según se expresa en el Anexo A adjunto al presente y por el presente se incorpora por referencia.

DELAWARE

PAGINA 1

EL PRIMER ESTADO

YO, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GILEAD SCIENCES, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA OCHO DE MAYO, A.D. DE 2008, A LAS 3 P.M.

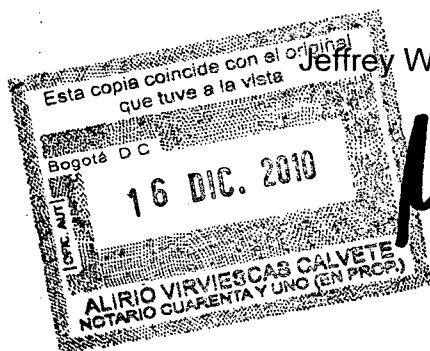
Sello

(firma: ilegible)

Jeffrey W. Bullock, Secretario de Estado

2129876 81

100228125



AUTENTICACION: 7840196

FECHA: 03-01-10

ANEXO A
CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.

I.

El nombre de la Sociedad es Gilead Sciences, Inc.

II.

La dirección de la oficina registrada de la Sociedad en el Estado de Delaware es 1209 Orange Street, en la Ciudad de Wilmington, Condado de New Castle, 19801, y el nombre del agente registrado de la Sociedad en el Estado de Delaware en dicha dirección es The Corporation Trust Company

III.

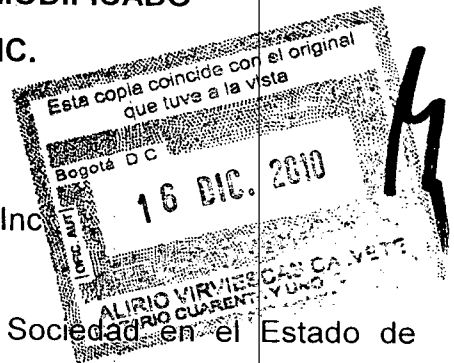
El propósito de la Sociedad es comprometerse en cualquier acto o actividad legítima para el cual una Sociedad pueda organizarse bajo la Ley General de Sociedades de Delaware.

IV.

A. La responsabilidad de los directores de la Sociedad por daños monetarios será eliminada hasta donde sea permitido bajo la ley de Delaware.

B. La Sociedad está facultada para proporcionar indemnización de agentes (según se define en la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware) por violación del deber para con la Sociedad y sus accionistas a través de disposiciones de estatutos, a través de acuerdos con los agentes y/o a través de resoluciones de los accionistas, o de lo contrario, en exceso de la indemnización de lo contrario permitida por la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware, sujeta a las limitaciones sobre dicha indemnización en exceso indicada en la Sección 102 de la Ley General de Sociedades de Delaware.

C. Cualquier revocación o modificación de este Artículo IV será posible y no afectará los derechos bajo este Artículo IV vigente en el momento de la



EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Gilead Sciences, Inc. ha ocasionado que este Certificado de Constitución Modificado sea firmado por su Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y afirmado por su Secretario este día 8 de mayo de 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

Por: (firma: ilegible)

JOHN C. MARTIN

Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo

ATESTA:

(firma: ilegible)

GREGG H. ALTON

Secretario

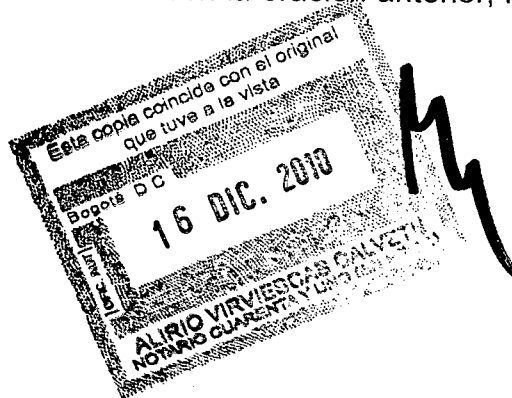


supuesta ocurrencia de un acto u omisión en actuar dando origen a la responsabilidad o indemnización.

V.

A. Esta Sociedad está facultada para emitir dos clases de acciones que serán designadas, respectivamente, "Acciones Ordinarias" y "Acciones Preferenciales". El número total de acciones que la sociedad está facultada para emitir es dos billones ochocientos cinco millones (2,805,000,000) de acciones. Dos billones ochocientos millones (2,800,000,000) de acciones serán Acciones Ordinarias, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001). Cinco millones (5,000,000) de acciones serán Acciones Preferenciales, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001).

B. Las Acciones Preferenciales pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está facultada, presentando un certificado según la Ley General de Sociedades de Delaware, para fijar o alterar de tiempo en tiempo la designación, poderes, preferencias y derechos de las acciones de cada serie y las salvedades, limitaciones o restricciones de ellas, incluyendo sin limitación los derechos de dividendos, tasa de dividendos, derechos de conversión, derechos de votación, derechos y términos de redención (incluyendo disposiciones del fondo de amortización), precio o precios de redención, y preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Preferenciales, y a establecer de tiempo en tiempo el número de acciones que constituyen una de las series y la designación de ella., o una de ellas (una "Designación de Acciones Preferenciales"); y a aumentar o disminuir el número de acciones de una serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de una serie sea disminuido de conformidad con la oración anterior, las acciones que



(JLLCCO: 216566.DOC v.1) 15

constituyen dicha disminución reasumirán el estado que tenían antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

VI.

Para la administración del negocio y para la conducción de los asuntos de la Sociedad, y en definición, limitación y regulación adicional de las facultades de la Sociedad, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según el caso, además se dispone que:

SECCION 1. JUNTA DIRECTIVA.

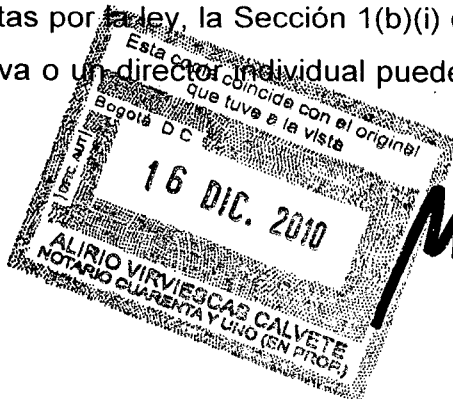
(a) Administración de la Sociedad. La administración del negocio y la conducción de los asuntos de la Sociedad se fijará en su Junta Directiva. El número de directores que conformarán la Junta Directiva será fijado exclusivamente por una o más resoluciones adoptadas de tiempo en tiempo por la Junta Directiva.

No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución, cada director servirá hasta que su sucesor haya sido debidamente elegido y habilitado hasta su muerte, renuncia o remoción. Ninguna disminución en el número de directores que conforman la Junta Directiva acortará el término de un director en el cargo.

(b) Remoción.

(i) Antes de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Junta Directiva, o un director individual, puede ser removido del cargo en cualquier momento, con o sin causa, por el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público (según se define a continuación).

(ii) En o después de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Sección 1(b)(i) de este Artículo VI ya no aplicará y la Junta Directiva o un director individual puede ser removido del

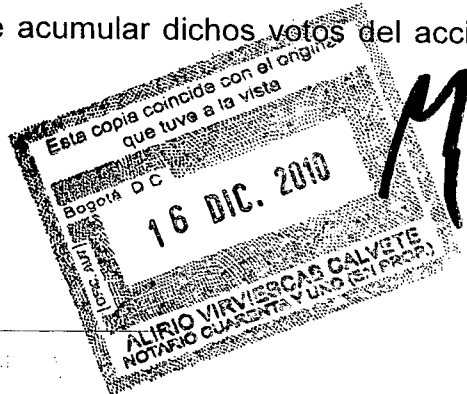


cargo en cualquier momento (A) con causa con el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público; o (B) sin causa con el voto afirmativo de los titulares de al menos 66-2/3% de las Acciones Votantes en manos del público.

(c) Vacantes. Una vacante en la Junta Directiva que resulte de la muerte, renuncia, inhabilitación, remoción u otra causa será llenada con (i) el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes que votan juntas como una sola clase; o (ii) con el voto afirmativo de una mayoría de los directores restantes entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Los directorios recientemente creados que resulten del aumento en el número de directores serán, a menos que la Junta Directiva determine por resolución que un voto afirmativo de los directorios recientemente creados sea llenado por los accionistas, será llenado únicamente con el voto afirmativo de los directores entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Un director elegido de conformidad con la oración anterior estará en el cargo durante el resto del término completo de la clase de directores en la cual el nuevo directorio fue creado o la vacante ocurrió y hasta que dicho sucesor del director haya sido elegido y habilitado.

SECCION 2. VOTACION ACUMULATIVA.

(a) Antes de la fecha en la cual la Sociedad ya no esté sujeta a la Sección 2115 del Código de Sociedades de California (la "Fecha de Registro Habilitante"), cada accionista facultado para votar en una elección de directores de la Sociedad puede acumular dichos votos de los accionistas y darle a un candidato un número de votos igual al número de directores que serán elegidos multiplicado por el número de votos al cual las acciones del accionista están de lo contrario facultados, o distribuir los votos del accionista en el mismo principal entre tantos candidatos según dicho accionista lo considere apropiado. Ningún accionista, sin embargo, puede acumular dichos votos del accionista para uno o



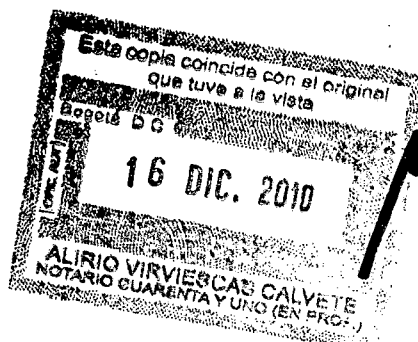
(JLLCCO: 216566.DOC v.1) 17

más candidatos a menos que (i) los nombres de dichos candidatos hayan sido colocados apropiadamente en nominación, de conformidad con los Estatutos de la Sociedad, antes de la votación, (ii) el accionista ha dado notificación por anticipado a la Sociedad de su intención de acumular votos de conformidad con los Estatutos, y (iii) el accionista ha dado notificación apropiada a los otros accionistas en la asamblea, antes de la votación, de la intención de dicho accionista de acumular dichos votos del accionista. Si un accionista ha dado notificación apropiada, todos los accionistas pueden acumular sus votos para cualquier candidato que haya sido nominado apropiadamente. Los candidatos que reciban el mayor número de votos de las acciones facultadas para votar por ellos hasta el número de directores que serán elegidos por dichas acciones será declarado elegido.

(b) En o después de la Fecha de Registro Habilitante, la votación acumulativa ya no estará disponible a los accionistas de la Sociedad.

SECCION 3. GENERAL.

(a) Los Estatutos pueden ser alterados o modificados o pueden adoptarse nuevos Estatutos por el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes. En adelante y no en limitación de la facultad conferida por estatuto, la Junta Directiva está expresamente facultada para adoptar, modificar, complementar o revocar los Estatutos. La Junta Directiva puede de tiempo en tiempo hacer, modificar, complementar o revocar los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen un Estatuto adoptado por la Junta Directiva con el voto afirmativo requerido de los accionistas según indican los Estatutos; y, siempre y cuando, además, que ninguna modificación o complemento a los Estatutos adoptado por la Junta Directiva variará o entrará en conflicto con una modificación o complemento así adoptado por los accionistas.



(b) No es necesario que los directores de la Sociedad sean elegidos por voto escrito a menos que los Estatutos así lo dispongan.

(c) Ninguna acción será tomada por los accionistas de la Sociedad excepto en una asamblea de accionistas anual o especial convocada de conformidad con los Estatutos, y los accionistas no tomarán ninguna acción por consentimiento escrito.

(d) Se dará notificación por anticipado de las nominaciones de los accionistas para la elección de directores y de los asuntos que los accionistas propondrán para discutir antes de una asamblea de accionistas de la Sociedad de la manera dispuesta por los Estatutos de la Sociedad.

VII.

Ningún titular de acciones de las acciones de la Sociedad tendrá un derecho de prioridad u otro, excepto si dichos derechos están expresamente dispuestos por contrato, para comprar o suscribir o recibir acciones de una clase, o serie de ellas, de las acciones de la Sociedad, ya sea que estén autorizados ahora o posteriormente, o garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones; pero dichas acciones adicionales de las acciones y dichas garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones pueden ser emitidas o traspasadas por la Junta Directiva a dichas personas, y en dichos términos y por dicha consideración legítima, según en su discreción lo considere aconsejable o según la Sociedad lo haya acordado por contrato.

VIII.

La Sociedad tendrá existencia perpetua.

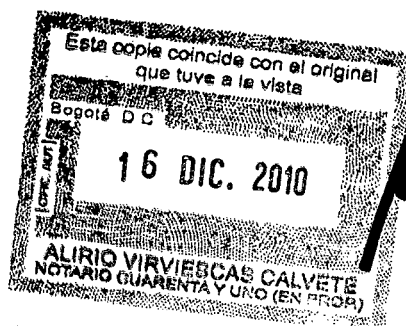
IX.



A. La Sociedad se reserva el derecho de modificar, alterar, cambiar o revocar una disposición contenida en este Certificado de Constitución, de la manera ahora o posteriormente prescrita por estatuto, excepto según se dispone en el párrafo (b) de este Artículo IX, y todos los derechos conferidos a los accionistas en el presente se otorgan sujeto a esta reserva.

B. No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución o una disposición de ley que de lo contrario permita un voto inferior o ningún voto, pero además de un voto afirmativo de los titulares de una clase o serie particular de las Acciones Votantes requeridas por ley, este Certificado de Constitución o una Designación de las Acciones Preferentes, el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes, que votan juntas como una sola clase, será requerido para alterar, modificar o revocar el Artículo VI, el Artículo VII o el Artículo IX.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de marzo de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

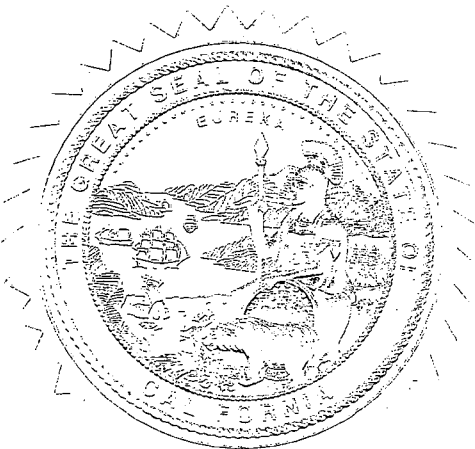
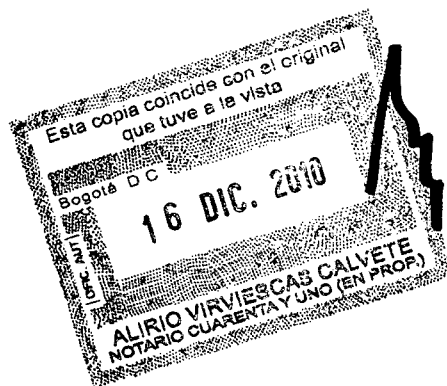
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Angela Macedo*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Angela Macedo, Notary Public, State of California*
5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789640*
9. *Seal/Stamp:*

CERTIFIED

10. Signature



Jana Bowen
Secretary of State

BY *[Signature]*

CALIFORNIA JURAT

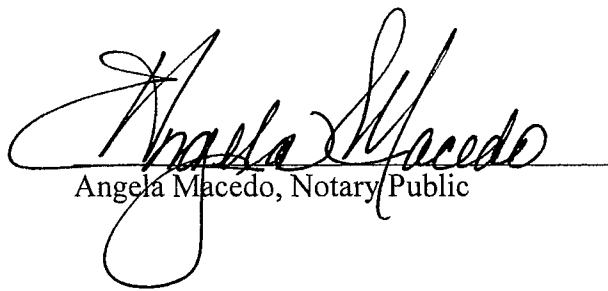
State of California

}ss.

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this 2nd day of March, 2010, by
Gregg H. Alton proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who
appeared before me.




Angela Macedo, Notary Public



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Jeffrey W. Bullock

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

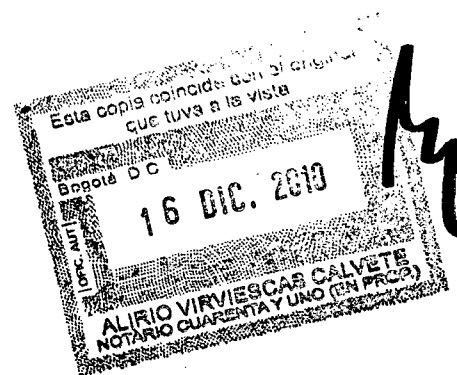
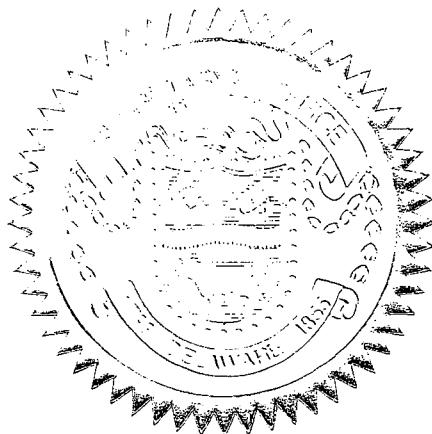
5. at Dover, Delaware

6. the first day of March, A.D. 2010

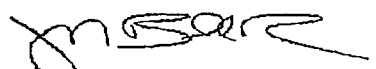
7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0408025

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

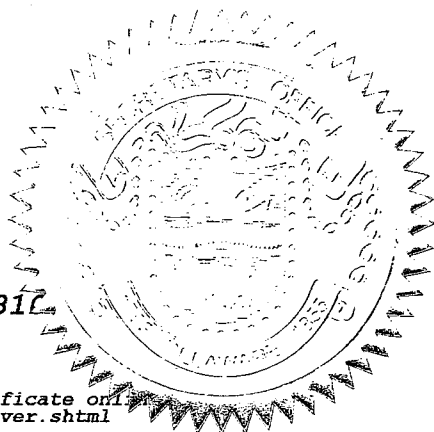

Secretary of State

Delaware

PAGE 1

The First State

I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GILEAD SCIENCES, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE EIGHTH DAY OF MAY, A.D. 2008, AT 3 O'CLOCK P.M.



2129876 817

100228125

You may verify this certificate online
at corp.delaware.gov/authver.shtml


Jeffrey W. Bullock, Secretary of State
AUTHENTICATION: 7840196

DATE: 03-01-10

**RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.**

JOHN C. MARTIN AND GREGG H. ALTON hereby certify as follows:

FIRST: The original name of the corporation was Oligogen, Inc. and the date of filing of the original Certificate of Incorporation with the Secretary of State of the State of Delaware was June 22, 1987.

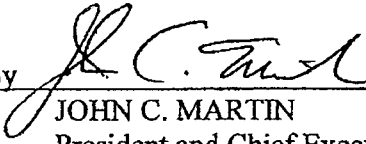
SECOND: They are the duly elected and acting President and Chief Executive Officer and Secretary, respectively, of Gilead Sciences, Inc., a Delaware corporation.

THIRD: The Restated Certificate of Incorporation of the corporation, in the form attached hereto as Exhibit A, has been duly adopted in accordance with the provisions of Sections 228, 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware by the Board of Directors and stockholders of the corporation.

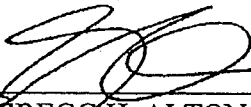
FOURTH: The Restated Certificate of Incorporation so adopted reads in full as set forth in Exhibit A attached hereto and hereby incorporated by reference.

IN WITNESS WHEREOF, Gilead Sciences, Inc. has caused this Restated Certificate of Incorporation to be signed by its President and Chief Executive Officer and attested to by its Secretary this 8th day of May, 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

By 
JOHN C. MARTIN
President and Chief Executive Officer

ATTEST:


GREGG H. ALTON
Secretary

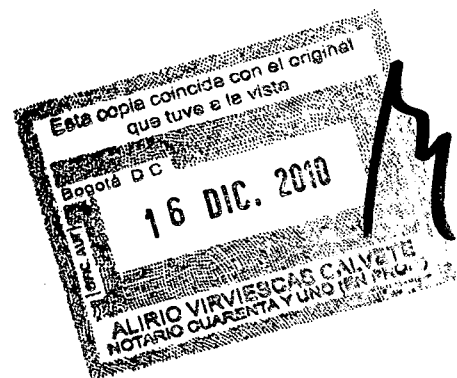


EXHIBIT A
RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.



I.

The name of the Corporation is Gilead Sciences, Inc.

II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is 1209 Orange Street, in the City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19801, and the name of the registered agent of the Corporation in the State of Delaware at such address is The Corporation Trust Company.

III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a Corporation may be organized under the General Corporation Law of Delaware.

IV.

A. The liability of the directors of the Corporation for monetary damages shall be eliminated to the fullest extent permissible under Delaware law.

B. The Corporation is authorized to provide indemnification of agents (as defined in Section 145 of the Delaware General Corporation Law) for breach of duty to the Corporation and its stockholders through bylaw provisions, through agreements with the agents, and/or through stockholder resolutions, or otherwise, in excess of the indemnification otherwise permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, subject to the limitations on such excess indemnification set forth in Section 102 of the Delaware General Corporation Law.

C. Any repeal or modification of this Article IV shall be prospective and shall not affect the rights under this Article IV in effect at the time of the alleged occurrence of any act or omission to act giving rise to liability or indemnification.

V.

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the corporation is authorized to issue is two billion eight hundred and five million (2,805,000,000) shares. Two billion eight hundred million (2,800,000,000) shares shall be Common Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001). Five million (5,000,000) shares shall be Preferred Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001).

B. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, by filing a certificate pursuant to the Delaware General Corporation Law, to fix or alter from time to time the designation, powers, preferences and rights of the shares of each such series and the qualifications, limitations or restrictions thereof, including without limitation the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), redemption price or prices, and the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and to establish from time to time the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them (a "Preferred Stock Designation"); and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issuance of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be decreased in accordance with the foregoing sentence, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

VI.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

SECTION 1. BOARD OF DIRECTORS.

(a) **Management Of Corporation.** The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed exclusively by one or more resolutions adopted from time to time by the Board of Directors.

Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation, each director shall serve until his successor is duly elected and qualified or until his death, resignation or removal. No decrease in the number of directors constituting the Board of Directors shall shorten the term of any incumbent director.

(b) Removal.

(i) Prior to the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, the Board of Directors, or any individual director, may be removed from office at any time, with or without cause, by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock (as hereinafter defined).

(ii) On and after the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, Section 1(b)(i) of this Article VI shall no longer apply and the Board of Directors or any individual director may be removed from office at any time (A) with cause by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock; or (B) without cause by the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the outstanding Voting Stock.



(c) **Vacancies.** Any vacancies on the Board of Directors resulting from death, resignation, disqualification, removal or other causes shall be filled by either (i) the affirmative vote of the holders of a majority of the Voting Stock voting together as a single class; or (ii) by the affirmative vote of a majority of the remaining directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Newly created directorships resulting from any increase in the number of directors shall, unless the Board of Directors determines by resolution that any such newly created directorship shall be filled by the stockholders, be filled only by the affirmative vote of the directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Any director elected in accordance with the preceding sentence shall hold office for the remainder of the full term of the class of directors in which the new directorship was created or the vacancy occurred and until such director's successor shall have been elected and qualified.

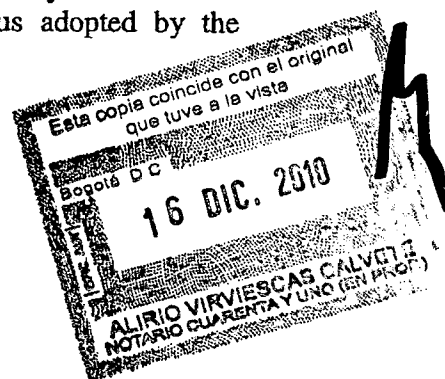
SECTION 2. CUMULATIVE VOTING.

(a) Prior to the date upon which the Corporation is no longer subject to Section 2115 of the California Corporations Code (the "Qualifying Record Date"), every stockholder entitled to vote in any election of directors of the Corporation may cumulate such stockholder's votes and give one candidate a number of votes equal to the number of directors to be elected multiplied by the number of votes to which the stockholder's shares are otherwise entitled, or distribute the stockholder's votes on the same principle among as many candidates as such stockholder thinks fit. No stockholder, however, may cumulate such stockholder's votes for one or more candidates unless (i) the names of such candidates have been properly placed in nomination, in accordance with the Bylaws of the Corporation, prior to the voting, (ii) the stockholder has given advance notice to the Corporation of the intention to cumulate votes in accordance with the Bylaws, and (iii) the stockholder has given proper notice to the other stockholders at the meeting, prior to voting, of such stockholder's intention to cumulate such stockholder's votes. If any stockholder has given proper notice, all stockholders may cumulate their votes for any candidates who have been properly placed in nomination. The candidates receiving the highest number of votes of the shares entitled to be voted for them up to the number of directors to be elected by such shares shall be declared elected.

(b) On and after the Qualifying Record Date, cumulative voting shall no longer be available to the stockholders of the Corporation.

SECTION 3. GENERAL.

(a) The Bylaws may be altered or amended or new Bylaws adopted by the affirmative vote of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock. In furtherance and not in limitation of the power conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to adopt, amend, supplement or repeal the Bylaws. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the requisite affirmative vote of stockholders as set forth in the Bylaws; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders.



(b) The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

(c) No action shall be taken by the stockholders of the Corporation except at an annual or special meeting of stockholders called in accordance with the Bylaws, and no action shall be taken by the stockholders by written consent.

(d) Advance notice of stockholder nominations for the election of directors and of business to be brought by stockholders before any meeting of the stockholders of the Corporation shall be given in the manner provided in the Bylaws of the Corporation.

VII.

No holder of shares of stock of the Corporation shall have any preemptive or other right, except as such rights are expressly provided by contract, to purchase or subscribe for or receive any shares of any class, or series thereof, of stock of the Corporation, whether now or hereafter authorized, or any warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any share of any class, or series thereof, of stock; but such additional shares of stock and such warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any shares of any class, or series thereof, of stock may be issued or disposed of by the Board of Directors to such persons, and on such terms and for such lawful consideration, as in its discretion it shall deem advisable or as the Corporation shall have by contract agreed.

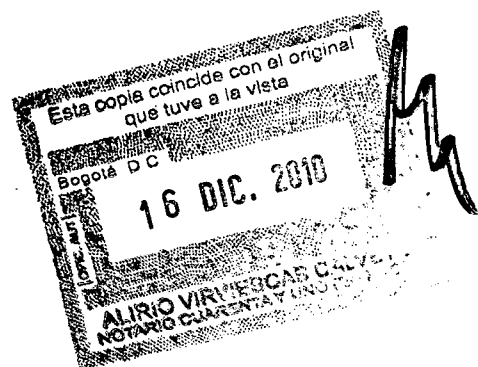
VIII.

The Corporation is to have perpetual existence.

IX.

A. The Corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, except as provided in paragraph (b) of this Article IX, and all rights conferred upon the stockholders herein are granted subject to this reservation.

B. Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation or any provision of law which might otherwise permit a lesser vote or no vote, but in addition to any affirmative vote of the holders of any particular class or series of the Voting Stock required by law, this Certificate of Incorporation or any Preferred Stock Designation, the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock, voting together as a single class, shall be required to alter, amend or repeal Article VI, Article VII or Article IX.



Los abajo firmados,

Gilead Sciences, Inc.

con domicilio en

333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, Estados Unidos de America.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

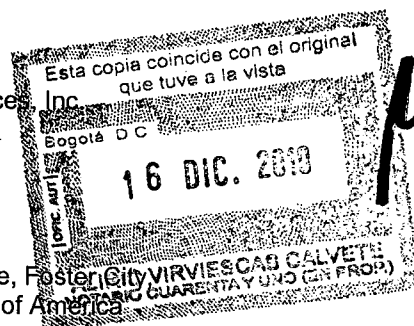
Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

26 de Febrero de 2010.

The undersigned, Gilead Sciences, Inc.

domiciled at 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America



hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 26TH day of

February, 2010.

Frank P. Grassler
Frank P. Grassler
Vice President, Intellectual Property

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

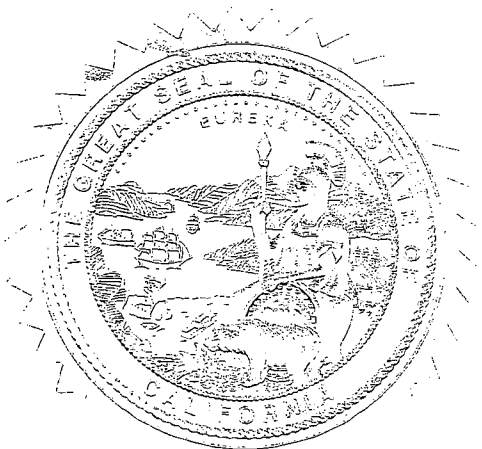
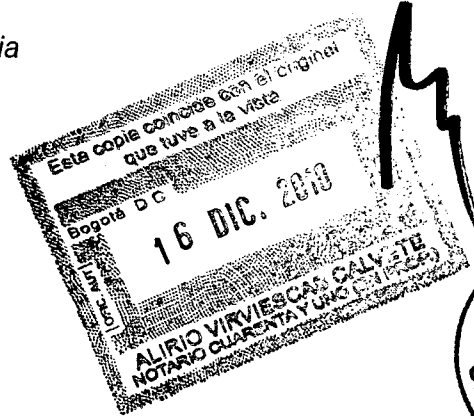
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Robin Torres*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public, State of California*
5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789638*
9. Seal/Stamp:

CERTIFIED



10. Signature

John Bowen
Secretary of State

BY *[Signature]*

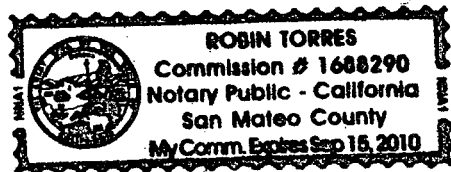
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo

On February 26, 2010 before me, Robin Torres Notary Public

personally appeared Frank P. Grassler



who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal

Signature Robin Torres

Signature of Notary Public

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney

Document Date: February 26, 2010

Number of Pages: 1

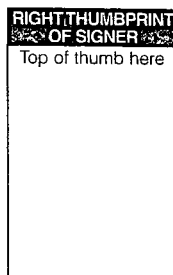
Signer(s) Other Than Named Above: —

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: _____

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

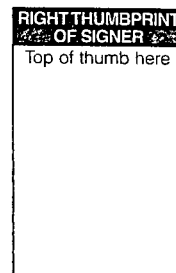
Signer Is Representing: _____



Signer's Name: _____

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____



GILEAD SCIENCES, INC.

CERTIFICATE OF INCUMBENCY

I, Brett A. Pletcher, do hereby certify that the person listed below holds the office in GILEAD SCIENCES, INC., a Delaware corporation (the "Company"), indicated opposite his name on the date hereof and that the signature appearing opposite his name is the genuine signature of such person.

Name

Office

Signature

Frank P. Grassler

Vice President,
Intellectual Property

Frank P. Grassler

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this certificate as of this 26th day of February, 2010.

By: Brett A. Pletcher

Name: Brett A. Pletcher

Title: Vice President, General Counsel

I, Gregg H. Alton, Executive Vice President, Corporate and Medical Affairs of the Company, do hereby certify that Brett A. Pletcher, is the duly appointed, qualified and acting Assistant Secretary of the Company and that the signature above is his genuine signature.

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this Certificate of Incumbency as of this 2nd day of March, 2010.

By: Gregg H. Alton

Name: Gregg H. Alton

Title: Executive Vice President,
Corporate and Medical Affairs



State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

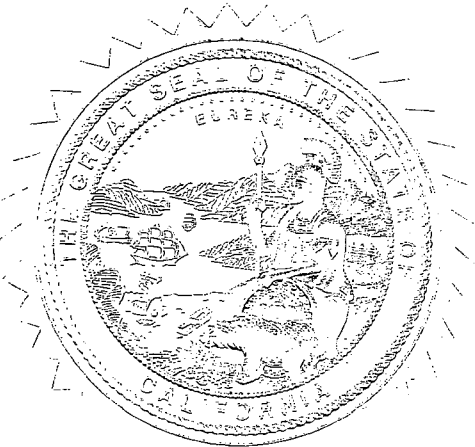
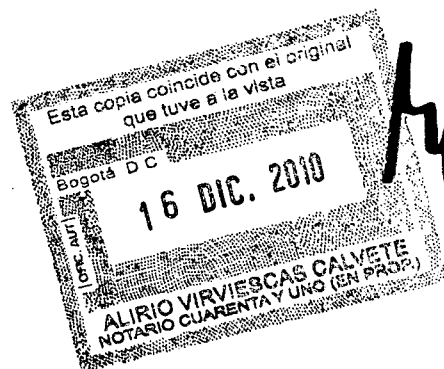
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Robin Torres*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public, State of California*
5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789639*
9. *Seal/Stamp:*

CERTIFIED



10. Signature

Jana Bowen
Secretary of State

BY *CAJ*

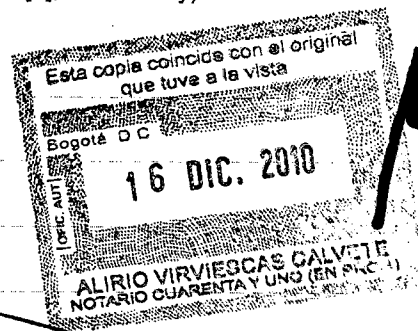


CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

- ☒ See Attached Document (Notary to cross out lines 1-6 below)
☐ See Statement Below (Lines 1-5 to be completed only by document signer[s], *not* Notary)

1 _____
2 _____
3 _____
4 _____
5 _____
6 _____

Signature of Document Signer No. 1 _____ Signature of Document Signer No. 2 (if any) _____



State of California

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this

26th day of February, 2010, by
Date Month Year

(1) Brett A. Fletcher
Name of Signer

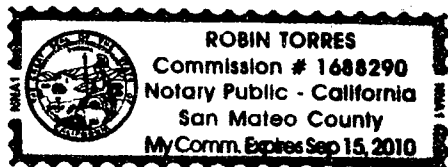
proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person who appeared before me (.) (.)

(and

(2) _____
Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person who appeared before me.)

Signature Robin Torres
Signature of Notary Public



Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove
valuable to persons relying on the document and could prevent
fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Further Description of Any Attached Document

Title or Type of Document: Certificate of Incumbency

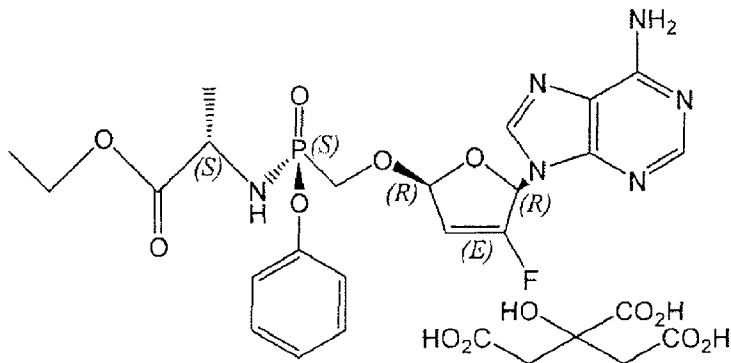
Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: Frank P. Grosser and
Gregg H. Alton

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER #1
Top of thumb here

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER #2
Top of thumb here

(I)



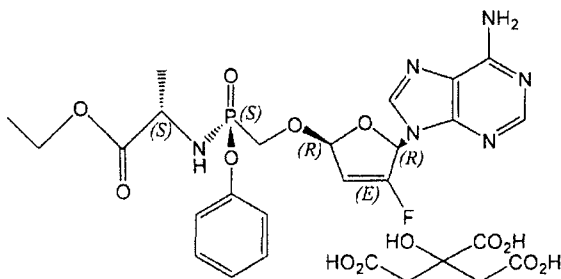
		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 20-12-10 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/078.989 08-07-08 US		(51) Int Cl: C07H 19/20 (71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC. (72) Inventor(es): GRAETZ, Benjamin, R. y POLNIASZEK, Richard, P. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 08-02-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 07-07-09 No. de solicitud: PCT/US2009/049838		(87) Publicación internacional Fecha: 14-01-10 No. publicación: WO 2010/005986 A1	
(54) Titulo: SALES DE COMPUESTOS INHIBIDORES DE VIH.			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Una sal de citrato de fórmula I o un hidrato de la misma.

(I)





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 20-12-10

(51) Clasificación Internacional: C07H 19/20

(71) Solicitante(s): **GILEAD SCIENCES, INC.**

(72) Inventor(es): GRAETZ, Benjamin, R. y POLNIASZEK, Richard, P.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

61/078.989

08/07/08

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-02-11

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **14-01-10**

Fecha de presentación de la solicitud: 07-07-09

No. publicación: **WO 2010/005986 A1**

No. de solicitud: **PCT/US2009/049838**

(54) Título: **SALES DE COMPUESTOS INHIBIDORES DE VIH.**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 20-12-10

(51) Clasificación Internacional: C07H 19/20

(71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC.

(72) Inventor(es): GRAETZ, Benjamin, R. y POLNIASZEK, Richard, P.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/078.989	08/07/08	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-02-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 07-07-09

No. de solicitud: **PCT/US2009/049838**

(87) Publicación internacional

Fecha: **14-01-10**

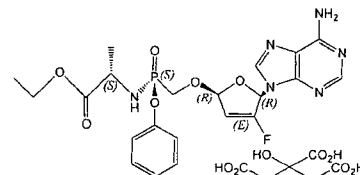
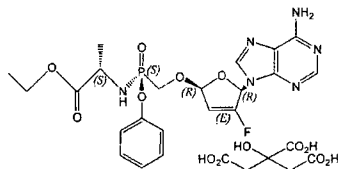
No. Publicación: **WO 2010/005986 A1**

(54) Título: **SALES DE COMPUESTOS INHIBIDORES DE VIH.**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Una sal de citrato de fórmula I o un hidrato de la misma.



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 762 . PF	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2009/049838	International filing date (day/month/year) 07/07/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/07/2008
Applicant GILEAD SCIENCES, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/049838

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07H19/20 A61K31/7076 A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ✓	WO 2006/015261 A (GILEAD SCIENCES INC [US]; BOOJAMRA CONSTANTINE G [US]; LIN KUEI-YING []) 9 February 2006 (2006-02-09) page 14, pages 126-128; compounds 57,58,69; figure 4 -----	16, 20-24, 28-32



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 September 2009

Date of mailing of the international search report

08/10/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Nikolai, Joachim

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/049838

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006015261	A	09-02-2006	AR 051922 A1	21-02-2007
			AU 2005267800 A1	09-02-2006
			AU 2005330489 A1	19-10-2006
			BR PI0512683 A	01-04-2008
			BR PI0512690 A	27-11-2007
			CA 2574121 A1	09-02-2006
			CA 2574514 A1	19-10-2006
			CN 101031306 A	05-09-2007
			CN 101027062 A	29-08-2007
			EA 200700362 A1	29-08-2008
			EP 1778249 A2	02-05-2007
			EP 1778251 A2	02-05-2007
			HR 20070078 A2	31-05-2007
			HR 20070079 A2	31-05-2007
			IS 8594 A	23-01-2007
			IS 8595 A	23-01-2007
			JP 2008508291 T	21-03-2008
			JP 2008508315 T	21-03-2008
			KR 20070043867 A	25-04-2007
			KR 20070053722 A	25-05-2007
			US 2009202470 A1	13-08-2009
			US 2009012037 A1	08-01-2009
			WO 2006110157 A2	19-10-2006
			ZA 200701465 A	25-09-2008

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 January 2010 (14.01.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/005986 A1

(51) International Patent Classification:

C07H 19/20 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/049838

(22) International Filing Date:

7 July 2009 (07.07.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/078,989 8 July 2008 (08.07.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
GILEAD SCIENCES, INC. [US/US]; 333 Lakeside
Drive, Foster City, CA 94404 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GRAETZ, Ben-
jamin, R. [US/US]; 2925 Isabelle Avenue, San Mateo,
CA 94403 (US). POLNIASZEK, Richard, P. [US/US];
112 Monaco Drive, Redwood City, CA 94065 (US).

(74) Agents: KUTZENCO, Allan, N. et al.; 333 Lakeside
Drive, Foster City, CA 94404 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SALTS OF HIV INHIBITOR COMPOUNDS

(57) Abstract: The invention is related to salts of anti-viral compounds, compositions containing such salts, and therapeutic meth-
ods that include the administration of such salts, as well as to processes and intermediates useful for preparing such salts.



WO 2010/005986 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2009/049838

International filing date (day/month/year)
07.07.2009

Priority date (day/month/year)
08.07.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07H19/20 A61K31/7076 A61P31/18

Applicant
GILEAD SCIENCES, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Nikolai, Joachim

Telephone No. +49 89 2399-2832



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15,17-19,25-27</u>
	No: Claims	<u>16,20-24,28-32</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15,17-19,25-27</u>
	No: Claims	<u>16,20-24,28-32</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-32</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: WO 2006/015261 A (GILEAD SCIENCES INC [US]; BOOJAMRA CONSTANTINE G [US]; LIN KUEI-YING, 9 February 2006

For claims 13, 15, 23 and 31 the patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

1. Novelty (Art. 33(1) and 33(2) PCT)

D1 discloses the free bases of stereoisomer "B" (compound 57) and stereoisomer "A" (compound 59) of the nucleoside derivative according to present invention (cf. D1, p. 126-128). With regard to p. 140 of D1 it is seen that the notation "Isomer A" and "Isomer B" refer to stereoisomers of the nucleoside derivative which can be either (R) or (S) at the phosphorous atom.

Page 14 of D1 provides a list of possible organic carboxylic acids to prepare salts of the compounds disclosed in D1. It mentions malonic acid and succinic acid.

Thus, D1 discloses the succinate and the malonate salt of formulae (II) and (III) according to present claims 16 and 24.

The compounds according to D1 are used in the preparation of pharmaceutical compositions for use in the treatment of HIV.

D1 is therefore considered to be prejudicial for the novelty of claims 16, 20-24 and 28-32.

2. Inventive Step (Art. 33(1) and 33(3) PCT)

For claims 1-15, 17-19 and 25-27 D1 one may be seen as the closest prior art.

D1 does not disclose the citrate salt according to present claim 1. D1 does not disclose crystalline forms of the succinate salt or the malonate salt according to claims 17 and 25.

The problem to be solved may be seen in the provision of physically more stable forms of the nucleoside derivative (cf. p. 2, lines 18-22).

With regard to table 3 (p. 33) it can be seen that the salts according to present invention are more stable upon storage at 40 °C at 75% relative humidity than the free base of the nucleoside derivative.

Having regard to D1 the skilled person has no incentive to provide the salts according to present claims 1, 17 and 25 in order to solve the problem.

The solution according to claims 1-15, 17-19 and 25-27 therefore appears to be non-obvious and to involve an inventive step.

3. Industrial Applicability (Art. 33(1) and 33(4) PCT)

The invention appears to be industrially applicable.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

SALES DE COMPUESTOS INHIBIDORES DE VIH**RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

5

La invención se relaciona con sales de compuestos anti-virales, composiciones que contienen dichas sales, y métodos terapéuticos que incluyen la administración de dichas sales, así como con procesos e intermediarios útiles para preparar dichas sales.

10

SALES DE COMPUESTOS INHIBIDORES DE VIH

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La invención se relaciona generalmente con sales de compuestos con actividad antiviral y más específicamente con propiedades anti-VIH.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

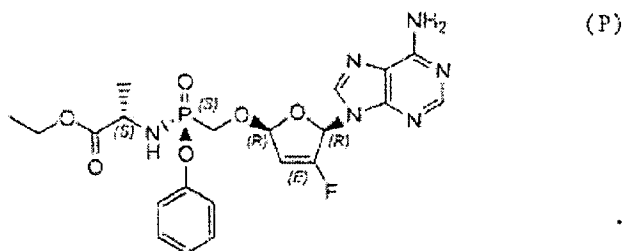
- 10 El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un retro-virus que induce al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), una condición en los humanos en la cual el sistema inmune es debilitado, dando así espacio para la irrupción de infecciones oportunistas que ponen en riesgo la vida del paciente. Los inhibidores del VIH son útiles para tratar la infección de VIH en un mamífero (e.g., se reduce y se limita el posicionamiento y progresión de la infección de la que es responsable el
- 15 VIH) del mismo modo que en pruebas para el VIH. Las posibilidades de emplear con amplitud los inhibidores actualmente disponibles en el mercado de VIH está limitada en razón a su toxicidad y otros efectos colaterales. De allí que exista una necesidad por nuevos agentes terapéuticos para el VIH.

- 20 Una formulación farmacéutica de un agente terapéutico debe ser reproducible y consistente en la emisión del agente terapéutico para un paciente en necesidad de este. Esta consistencia en el suministro puede alcanzarse, al menos parcialmente, a partir de la incorporación de formas de solubilidad, estabilidad y en presentación a manera de sólido del agente terapéutico dentro de la preparación farmacéutica. Más aún, la síntesis de la forma de deseado estado sólido del agente terapéutico debe
- 25 ser técnica y económicamente factible; y paralelamente debe ser accesible en una escala amplia de producción comercial.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 30 N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-yl]oxi)metil]fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo es un inhibidor de la transcriptasa reversa que bloquea la replicación de los virus de VIH, in vivo e in vitro, y posee

limitados efectos colaterales indeseables para ser administrado a seres humanos. La estructura de N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil]fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo se muestra en la Fórmula P:



5 N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil]fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo es un sólido con un bajo punto de fusión, amorfo, que es difícil de separar, purificar, almacenar por largos periodos y se formula como una composición farmacéutica. N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil]fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo es
10 también una base débil que es capaz de formar sales con ácidos. De manera correspondiente, en un aspecto, la presente invención proporciona sales estables de N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil]fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo que son físicamente más estables y más fácilmente separables, y formulables, que la forma de base libre del compuesto.

15 Las sales de la presente invención son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de pacientes infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (cadenas of VIH-1 o VIH-2) que causan SIDA. Las sales de la presente invención son útiles, por ejemplo, para preparar un medicamento para el tratamiento del VIH o desórdenes asociados al mismo. Las sales de la presente invención también son útiles para la
20 inhibición de de la replicación del virus de VIH in vitro, por lo que se les puede emplear a su vez para pruebas biológicas como un compuesto de control que permita identificar otros inhibidores de transcriptasa reversa, o para la investigación de los mecanismos de acción de las transcriptasa reversa de VIH y su inhibición.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención ofrece sales citrato, succinato y malonato de N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil]fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo y los métodos de
25 obtención de las referidas sales. En algunas realizaciones, las sales de la presente invención son anhidras, en tanto que en otras realizaciones las sales están mínima y

parcialmente hidratadas. En algunas realizaciones las sales de la presente invención existen como formas cristalinas.

Es de esta manera que la presente invención comprende sales citrato, succinato y malonato del compuesto de Fórmula P, e igualmente los hidratos a partir de este. Los hidratos inventivos pueden estar en estado parcial (e.g., hemi-hidrato) o totalmente hidratados (e.g., mono-hidrato). La presente invención también comprende las sales objetivo en estados anhidro o esencialmente anhidro. De manera similar, las sales inventivas y los hidratos de estas involucran formas en estado anhidrido y cristalino, también como estado que relacionan ambas características. Como se usa aquí, "cristalino" significa que un material posee una estructura molecular ordenada en un rango extenso. En contraste, se entiende por "amorfo" a los materiales que no poseen aquel rango extenso. Se entiende que los materiales cristalinos son más estables termodinámicamente que las formas amorfas de la misma sustancia. Por consiguiente, con algunas notables excepciones, preferimos materiales cristalinos en aplicaciones farmacéuticas. Una manera para ponderar el grado de cristalinidad de los compuestos logrados puede ser apreciada, por ejemplo, en la agudeza de las bandas de absorción (picos) DSC y XRPD, (por sus siglas en inglés). A mayor grado de agudeza del pico resulta ser mayor su grado de cristalinidad. De manera inversa a mayor base del pico es menor el grado de cristalinidad.

Como se describe más completamente en el Ejemplo 12 aquí, en realizaciones específicas, una sal citrato de N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo se caracteriza por bandas de absorción, obtenidas a partir de un patrón de difracción de rayos X, como espaciado d de 4.48, 3.12 y 6.05 angstroms; una sal succinato de N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo se caracteriza por bandas de absorción obtenidas de un patrón de difracción de rayos X, como espaciado d de 3.57, 4.80 y 4.99 angstroms; y una sal malonato de N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo se caracteriza por bandas de absorción obtenidas de un patrón de difracción de rayos X, como espaciado d de 4.99, 5.93 y 4.72 angstroms. En otra realización específica, la presente invención provee una sal citrato de N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo que tiene un punto de fusión de desde 142°C hasta 150°C.

N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihydrofuran-2-yl]oxy)methyl]phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate de etilo es un profármaco amidato que sufre reacción con y descomposición en solventes próticos. La tasa de reacción depende del pH y la temperatura. En consecuencia, la formación de una sal estable entre el profármaco amidato y el ácido cítrico, ácido succínico y/o ácido malónico, en donde cada uno contiene fragmentos nucleofílicos capaces de reaccionar con el profármaco (e.g. reacción con el fragmento amidato del profármaco) es un resultado sorprendente e inesperado.

En otro aspecto, la presente invención provee composiciones farmacéuticas donde cada una incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de la presente invención y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir un agente terapéutico adicional, tal como un agente antiviral, antibacteriano, antifúngico o anticáncer. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en formas de dosis unitaria, tales como tabletas o cápsulas. Las formas de dosis unitaria proveen típicamente una dosis diaria efectiva de una sal de la presente invención a un ser humano necesitado de la misma. Dosis diarias efectivas de las sales de la presente invención son típicamente de 1 mg a 100mg, tales como de 10mg a 30mg.

En otro aspecto, la presente invención provee métodos para hacer las sales citrato, succinato y malonato de la presente invención. Por consiguiente, por ejemplo, la presente invención provee un proceso para preparar una sal citrato de N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihydrofuran-2-yl]oxy)methyl]phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate de etilo, en donde el proceso incluye poner en contacto aproximadamente un equivalente de la base libre de N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihydrofuran-2-yl]oxy)methyl]phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate de etilo en un solvente apropiado (e.g., acetonitrilo) con desde aproximadamente un equivalente hasta aproximadamente 1.2 equivalentes de ácido cítrico a una temperatura en el rango de aproximadamente 55°C hasta aproximadamente 75°C.

La presente invención también provee un proceso para preparar una sal succinato de N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihydrofuran-2-yl]oxy)methyl]phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate de etilo, en donde el proceso incluye poner en contacto aproximadamente un equivalente de la base libre de N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihydrofuran-2-yl]oxy)methyl]phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate de etilo en un solvente apropiado (e.g., 2-butanona) con desde aproximadamente un equivalente hasta aproximadamente 1.2 equivalentes de ácido succínico a una

temperatura en el rango de rango de desde aproximadamente 60°C hasta aproximadamente 70°C C para formar la sal succinato de N-[(S)({(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo.

5 Adicionalmente, la presente invención provee un proceso para preparar una sal malonato de N-[(S)({(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo, en donde el proceso incluye el paso de poner en contacto aproximadamente un equivalente de la base libre de N-[(S)({(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-
10 il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo en un solvente apropiado (e.g., 2-butanona) con desde aproximadamente un equivalente hasta aproximadamente 1.2 equivalentes de ácido malónico a una temperatura en el rango de desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 70°C para formar la sal malonato de N-[(S)({(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-
15 il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo.

En un aspecto adicional, la presente invención provee métodos de tratamiento o prevención profiláctica de SIDA, en donde los métodos incluyen el paso de administrar a un humano que está sufriendo de SIDA una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de la invención o un hidrato de la misma.

20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIGURA 1 muestra un trazado de una calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) para la sal malonato de N-[(S)({(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo.
25

La FIGURA 2 muestra un trazado de DSC para la sal succinato de N-[(S)({(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo.

La FIGURA 3 muestra un trazado de DSC para la sal citrato de N-[(S)({(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo.
30

La FIGURA 4 muestra un patrón de difracción de rayos X característico (XRPD, por sus siglas en inglés) para la sal malonato de N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo.

5 La FIGURA 5 muestra un patrón de XRPD característico para la sal succinato de N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo.

10 La FIGURA 6 muestra un patrón de XRPD característico para la sal citrato de N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo.

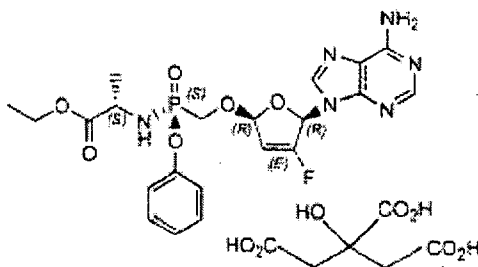
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES EJEMPLARES

15 Cuando se usen aquí nombres comerciales, los solicitantes intentan incluir independientemente el producto de nombre comercial y el(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto de nombre comercial.

Sales de N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo

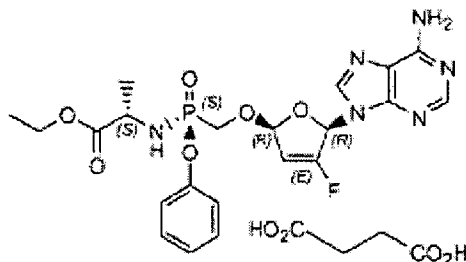
20 En un aspecto, la presente invención provee sales citrato, succinato y malonato de N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi} metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo.

La sal citrato se muestra en la Fórmula I:



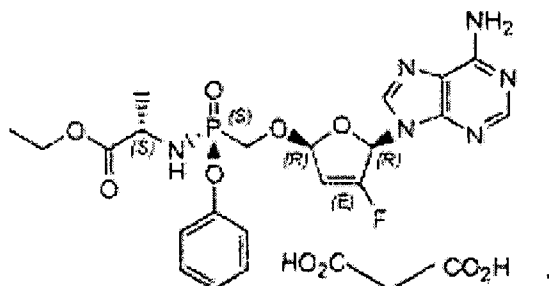
La sal succinato se muestra en la Fórmula II:

II



La sal malonato se muestra en la Fórmula III:

III



5

Un método para sintetizar N-[(S)-({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo se describe en el Ejemplo I aquí. Los métodos para preparar las sales malonato, succinato y citrato del N-[(S)-({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo se describen en los Ejemplos 3, 4 y 5, respectivamente, aquí. Algunas propiedades físicas de las sales anteriores se describen en el Ejemplo 6 aquí y demuestran, por ejemplo, que cada una de estas sales es físicamente estable cuando se almacena a 40°C y una humedad relativa de 75%.

Las sales citrato, succinato y malonato de N-[(S)-({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo son útiles, por ejemplo, para inhibir la replicación de VIH in vitro e in vivo. Respecto a esto, como se explica más completamente en el Ejemplo 8 aquí, N-[(S)-({[(2R,5R)-5-

(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo es un profármaco que se metaboliza en el cuerpo humano para producir un compuesto padre, que, a su vez, se fosforila dentro del cuerpo para producir el metabolito activo que inhibe la replicación de VIH. El Ejemplo 8 aquí muestra que el N-[(S)({(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo causa una mayor acumulación que del compuesto padre, del metabolito activo en los glóbulos blancos, que son las células que transportan el virus de VIH. Posteriormente, el Ejemplo 9 aquí presenta datos in vitro que muestran que N-[(S)({(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo es un fármaco anti VIH más potente que el compuesto padre como se evalúa en un ensayo in vitro. Adicionalmente, el Ejemplo 10 aquí provee datos que muestran que una tableta que contiene la sal citrato del N-[(S)({(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo provee este fármaco a la corriente sanguínea de perros Beagle con farmacocinética similar a una preparación líquida del fármaco suministrada oralmente. Por consiguiente, la sal citrato del N-[(S)({(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo es una composición físicamente y químicamente estable de materia que se puede administrar oralmente a un sujeto viviente, para proveer una cantidad terapéuticamente efectiva de N-[(S)({(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo, que es un agente anti VIH más efectivo que el compuesto padre.

Composiciones Farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención provee composiciones farmacéuticas, también referidas como formulaciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de una o más sales de la invención, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Mientras que es posible que las sales de la invención se administren solas, es típicamente preferible administrarlas como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan con portadores y excipientes convencionales, que se seleccionan de acuerdo con la práctica ordinaria. El(los) portador(es) deben ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos al receptor del(de los) mismo(s). Las tabletas que contienen componentes tales como excipientes,

deslizantes, agentes de relleno, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se trata de administrar por una vía diferente a administración oral generalmente son isotónicas. Todas las formulaciones contienen opcionalmente excipientes tales como aquellos establecidos en Handbook of
 5 Pharmaceutical Excipients (R.C. Rowe et al., Pharmaceutical Press, 5th ed., 2006). Los Excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agents quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero es ordinariamente
 10 aproximadamente 7 a 10.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria (e.g., tableta) y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton,
 15 PA). Dichos métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con los portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dándole forma al producto.

Las Formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar cualquier forma apropiada para el método de administración pretendido. Cuando es para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar tabletas, pastas, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral se
 25 pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes preservantes, con el propósito de proveer una preparación apetecible. Las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla
 30 con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son apropiadas para la fabricación de tabletas son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o sodio, agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes
 35 aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o

talco. Las tabletas pueden estar no recubiertas o recubiertas mediante técnicas que incluyen microencapsulación para retardar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proveer una acción sostenida durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solos o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina suaves en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tales como aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de las sales de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes apropiados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes pueden incluir un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes de dispersión o humidificantes tales como un fosfátido de ocurrencia natural (e.g., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (e.g., polioxietileno estearato), un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (e.g., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (e.g. monooleato de polioxietileno sorbitan). La suspensión acuosa también puede contener uno o más preservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes endulzantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tales como cera de abejas, parafina dura o cetilalcohol. Se pueden adicionar agentes endulzantes, tales como los indicados anteriormente, y agentes saborizantes para proveer una preparación oral apetecible. Estas composiciones se pueden preservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proveen el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humidificantes, un agente de suspensión, y uno o más preservantes. Agentes dispersantes o humidificantes apropiados se ejemplifican con los mencionados anteriormente. También pueden estar presente excipientes adicionales, por ejemplo agentes endulzantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsificantes apropiados incluyen gomas de ocurrencia natural, tales como goma acacia y goma tragacanto, fosfátidos de ocurrencia natural, tales como lecitina de soya, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitan, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno sorbitan. La emulsión también puede contener agentes endulzantes y saborizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes endulzantes tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un preservante o un agente saborizante o colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación estéril inyectable, tal como una solución acuosa u oleaginosas estéril inyectable. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con el arte conocido utilizando aquellos agentes dispersantes o humidificantes y agentes de suspensión mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución inyectable estéril o una suspensión en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparado como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, los aceites fijos estériles se pueden utilizar convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite blando fijo se puede emplear incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, se pueden utilizar del mismo modo ácidos grasos como ácido oleico en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material portador para producir una forma de dosis unitaria dependerá, por ejemplo, del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación en el tiempo pretendida para administración oral en humanos puede contener aproximadamente 3 a 1000mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de la composición total (peso:peso).

Las formulaciones apropiadas para administración ocular incluyen gotas de ojos en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador apropiado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo.

Las formulaciones apropiadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en base saborizada, tal como sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido apropiado.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base apropiada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones apropiadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el rango de 0.1 a 500 micras (incluyendo tamaños de partícula en un rango entre 0.1 y 500 micras en incrementos de micras tales como 0.5, 1, 30 micras, 35 micras, etc.). que se administra mediante inhalación rápida a través del pasaje nasal o mediante inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares. Formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones apropiadas para administración en polvo o aerosol se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos utilizados aquí anteriormente en el tratamiento o profilaxis de condiciones asociadas con actividad de VIH.

Las formulaciones apropiadas para administración vaginal se pueden presentar como formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aspersores que contienen adicionalmente al ingrediente activo tales portadores como se conocen apropiados para el arte.

Las formulaciones apropiadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles de inyección acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del recipiente esperado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agente espesantes.

Las formulaciones se presentan en contenedores de dosis unitaria o de dosis múltiple, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición liofilizada que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente. Formulaciones de dosis unitaria preferida son aquellas que contienen una dosis diaria o una sub dosis diaria unitaria o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo. Por consiguiente, por ejemplo, una dosis diaria de una sal de la presente invención se puede proveer en una tableta sencilla, o en tabletas múltiples (e.g., dos o tres tabletas).

Se entenderá que adicionalmente a los ingredientes particularmente mencionados anteriormente las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en el arte respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos apropiados para administración oral pueden incluir agente saborizantes.

Las formulaciones farmacéuticas que también están dentro del alcance de la invención proveen liberación controlada del ingrediente activo para permitir dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del ingrediente activo. En concordancia, la invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden una o más sales de la invención formuladas para liberación sostenida o controlada.

Una dosis efectiva de una sal de la presente invención depende, por ejemplo, de si la sal se está usando profilácticamente (típicamente una dosis inferior se requiere en comparación con el uso terapéutico de la misma sal), el método de administración, y la formulación farmacéutica y se determinará por el médico utilizando estudios de escalamiento de dosis convencionales. Se espera que una dosis efectiva sea desde aproximadamente 0.0001 mg/kg de peso corporal al día

hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Típicamente, desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente mg/kg de peso corporal al día. Más típicamente, desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día. Más típicamente, desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis diaria para un adulto humano de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará típicamente desde 1 mg hasta 1000 mg, preferiblemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis sencillas o múltiples. A manera de ejemplo, la dosis de una sal de la presente invención en una formulación de dosis unitaria para administrar una vez al día puede ser desde 1 mg hasta 100 mg, tales como desde 30mg hasta 60mg, tales como una dosis diaria de 30mg o una dosis diaria de 60mg

Terapia de combinación

Cada una de las sales citrato, succinato y malonato de N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil]fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo se pueden utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento o profilaxis del SIDA y/o una o más enfermedades presentes en un sujeto humano que sufre de SIDA (e.g., infecciones bacterianas y/o fúngicas, otras infecciones virales tales como hepatitis B o hepatitis C, o cánceres tales como sarcoma de Kaposi). El(los) agente(s) terapéutico(s) adicionales se pueden coformular con una o más sales de la invención (e.g., coformulados en una tableta).

Ejemplos de dichos agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes que son efectivos para el tratamiento o profilaxis de infecciones virales, parasitarias o bacterianas, o condiciones asociadas, o para el tratamiento de tumores o condiciones relacionadas, incluyen 3'-azido-3'-deoxitimidina (zidovudina, AZT), 2'-deoxi-3'-tiacitidina (3TC), 2',3'-dideoxi-2',3'-didehidroadenosina (D4A), 2',3'-dideoxi-2',3'-didehidrotimidina (D4T), carbovir (2',3'-dideoxi-2',3'-didehidroguanosina carbocíclica), 3'-azido-2',3'-dideoxiuridina, 5- fluorotimidina, (E)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxiuridina (BVDU), 2- clorodeoxiadenosina, 2-deoxicoformicina, 5-fluorouracilo, 5-fluorouridina, 5-fluoro-2'- deoxiuridina, 5-trifluorometilo-2'-deoxiuridina, 6-azauridina, ácido 5-fluoroorotico, metotrexato, triacetiluridina, 1 -(2'-deoxi-2'-fluoro- 1-β-arabinosil)-S-yodocitidina (FIAC), tetrahidro-imidazo(4,5, 1 -jk)-(1,4)-benzodiazepin-2(1H)-tione (TIBO), 2'-GMP-norcíclico, 6-metoxipurina arabinósido (ara-M), 6-metoxipurina arabinósido 2'-O-valerato; citosina arabinósido (ara-C). 2',3'-dideoxinucleósidos tales como 2',3'- dideoxicitidina (ddC), 2',3'-dideoxiadenosina

(ddA) y 2',3'-dideoxiinosina (ddI); nucleósidos acíclicos tales como aciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, HPMPC, PMEA, PMEG, PMPA, PMPDAP, FPMPA, HPMPA, HPMPDAP, (2R, 5R)-9- >tetrahidro-5-(fosfonometoxi)-2-furaniloadenina, (2R,5R)-9-tetrahidro-5-(fosfonometoxi)-2-furanilimidina; otros
 5 antivirales incluyendo ribavirina (adenina arabinósido), 2-tio-6-azauridina, tubercidina, ácido aurintricarboxílico, 3- deazaneoplanocin, neoplanocin, rimantidina, adamantina, y foscarnel (fosfonoformiato trisódico); agentes antibacterianos que incluyen fluoroquinolonas bactericidas (ciprofloxacina, pefloxacina y similares); antibióticos aminoglicósidos bactericidas (estreptomicina, gentamicina, ampicilina y similares);
 10 inhibidores de β -lactamasa (cefalosporinas, penicilinas y similares); otros antibacterianos incluyendo tetraciclina, isoniazid, rifampin, cefoperazona, claritromicina y azitromicina, agentes antiparasitarios o antifúngicos que incluyen pentamidina (1,5-bis(4'-aminofenoxi)pentano), 9-deaza-inosina, sulfametoxazol, sulfadiazina, quinapiramina, quinina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol,
 15 Amfotericina B, 5-fluorocitosina, clotrimazol, hexadecilfosfocolina y nistatina; inhibidores de excreción renal; tales como probenidol; inhibidores del transporte de nucleósidos tales como dipiridamol, dilazep y nitrobenziltioinosina, inmunomoduladores tales como FK506, ciclosporina A, timosina α -1; citoquinas incluyendo TNF y TGF- β ; interferones incluyendo IFN- α , IFN- β , e IFN- γ ; interleucinas
 20 incluyendo varias interleucinas, factores estimulantes de colonias de macrófagos/granulocitos incluyendo GM-CSF, G-CSF, M-CSF, antagonistas de citoquinas incluyendo anticuerpos anti-TNF, anticuerpos antileucinas, receptores solubles de interleucinas, inhibidores de la proteína quinasa C y similares.

Ejemplos de agentes terapéuticos activos o ingredientes apropiados que se
 25 pueden combinar con las sales de la invención, y que tienen actividad contra VIH, incluyen 1) inhibidores de la proteasa de VIH, e.g. amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, daranavir, TMC- 126, TMC- 114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L- 756423, RO0334649, KNI-272, DPC-
 30 681, DPC-684, y GW640385X, DG 17, PPL-100, 2) un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa de VIH, e.g., capravirina, emvirine, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolide A, etravirine, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-L20, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa, e.g.,
 35 zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MTV-210, racivir (-FTC), D- d4FC, emtricitabina, fósfatido, fozivudina tidoxilo, fosalvudina tidoxilo, apricitibina (AVX754), amdoxovir.

KP- 1461, abacavir + lamivudina, abacavir +- lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa de VIH, e.g., tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina, fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina +- efavirenz, y adefovir, 5) un inhibidor de la integrasa de VIH, e.g., curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, fenetil éster del ácido cafeico, derivados del fenetil éster del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK.-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) un inhibidor de gp41, e.g., enfuvirtida, sifuvirtide, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX, y REP 9, 7) un inhibidor de CXCR4, e.g., AMD-070, 8) un inhibidor de la entrada, e.g., SPOI A, TNX-355, 9) un inhibidor de gp120, e.g., BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de G6PD y de NADH-oxidasas, e.g., Immunitin, 10) un inhibidor de CCR5, e.g., aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCRSmAb004, y maraviroc, 11) un interferón, e.g., γ IFN-alfa 2b, γ IFN alfa 2a pegilado, γ IFN-alfa 2b, IFN-alfa 2b XL, γ IFN-alfa 2a, IFN alfa consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, reaferon, intermax alfa, γ IFN - beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, y albuferon, 12) análogos de ribavirina, e.g., rebetol, copegus, levovirina, VX-497, y viramidina (taribavirina) 13) inhibidores de NS 5a, e.g., A-831 y A- 689. 14) inhibidores de la polimerasa NS5b, e.g., NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (RI 656), VIH-796, BILB 1941. MK-0608, NM-107, R7128. VCH-759, PF-S68554, GSK625433, y XTL-2125, 15) inhibidores de la proteasa NS3, e.g., SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-I 91. y BILN-2065, 16) inhibidores de alfa-glucosidasa 1, e.g., MX-3253 (celgosivir) y UT-231B, 17) hepatoprotectores, e.g., IDN-6556, ME 3738. MitoQ, y LB-84451, 18) inhibidores no nucleósidos de VIH, e.g., derivados de benzimidazol derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de fenilalanina, 19) otros fármacos para tratar VIH, e.g., zadaxin, nitazoxanide (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-4] OC, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02O03002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribina), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, y NIM 811, 19) potenciadores farmacocinéticos, e.g., BAS-100 y SPI452, 20) inhibidores de la RNAsa H, e.g., ODN-93 y ODN-112, 21) otros agentes anti VIH, e.g., VGV-I , PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, cytolin, polymun, VGX-410, KD247, AM2 0026, CYT 99007. A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBSI 19, ALG889, y PA-1050040.

Otra vez a manera de ejemplo, la siguiente lista revela antivirales para VIH ejemplares, con sus correspondientes números de Patente de E.U. que se pueden combinar con las sales de la presente invención.

5 Antivirales para VIH ejemplares y Números de Patente

Ziagen (sulfato de Abacavir, US 5,034,394)

Epzicom (sulfato de Abacavir/lamivudina, US 5,034,394)

Hepsera (dipivoxilo de Adefovir, US 4,724, 233)

Agenerasa (Amprenavir, US 5,646,180)

10 Reyataz (sulfato de Atazanavir, US 5,849,911)

Rescriptor (mesilato de delaviridina, US 5,563,142)

Hivid (Dideoxicitidina; Zalcitabina, US 5,028,595)

Videx (Dideoxiinosina, Didanosina, US 4,861,759)

Sustiva (Efiravenz, US 5,519,021)

15 Emtriva (Emtricitabina, US 6,642,245)

Lexiva (Fosamprenavir calcio, US 6,436,989)

Virudin; Triapten; Foscavir (Foscarnet sódico, US 6,476,009)

Crixivan (sulfato de Indinavir, US 5,413,999)

Epivir (Lamivudina, US 5,047,407)

20 Combivir (Lamivudina/Zidovudina, US 4,724,232)

Aluviran (Lopinavir)

Kaletra (Lopinavir/ritonavir, US 5,541,206)

Viracept (mesilato de nelfinavir, US 5,484,926)

Viramune (Nevirapina, US 5,366,972)

25 Norvir (Ritonavir, US 5,541.206)

Invirase; Fortovase (mesilato de Saquinavir, US 5,196,438)

Zerit (Estavudina, US 4,978,655)

Truvada (fumarato de disoproxilo de Tenofovir/emtricitabina, US 5,210,085)

Aptivus (Tipranavir)

Retrovir (Zidovudina; Azidotimidina, US 4,724,232)

Métodos de inhibición de VIH

5 En un aspecto adicional, la presente invención provee métodos para tratar Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), en donde cada método incluye el paso de administrar a un ser humano que sufre de SIDA una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de la invención, o un hidrato de una sal de la invención. El tratamiento de SIDA incluye el mejoramiento de al menos un síntoma

10 de SIDA, y/o desacelerar o prevenir la progresión de la enfermedad. Típicamente la cantidad terapéuticamente efectiva de la sal se administra a un ser humano en la forma de una composición farmacéutica, como se describe bajo el acápite "Composiciones Farmacéuticas". Típicamente, la composición farmacéutica se administra por vía oral, por ejemplo en la forma de una tableta. Ejemplos de dosis

15 diarias terapéuticamente efectivas de una o más sales de la invención, o hidratos de las mismas, son de 1 mg a 100 mg, tales como de 10 mg a 30 mg. Las sales de la invención pueden administrarse diariamente, por ejemplo en la forma de una o más tabletas que incluyen una cantidad de sal que provee una cantidad efectiva, tales como 10 mg o 30mg o 60 mg, de la base libre cuando la sal se disocia en un medio

20 acuoso dentro del cuerpo humano.

Vías de Administración

Uno o más sales de la invención se administran mediante cualquier vía apropiada a la condición a ser tratada. Vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal,

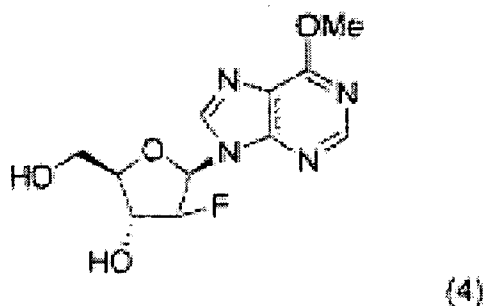
25 tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del recipiente. Una ventaja de las sales de la presente invención es que son oralmente biodisponibles y pueden ser dosificadas oralmente.

30

Ejemplos y Realizaciones Ejemplares

El compuesto (3) se sintetizó de acuerdo con los esquemas sintéticos revelados en Ma et. al., J. Med. Chem., 1997, Vol. 40, pg. 2750; Marquez et. al, J. Med. Chem., 1990, Vol. 33, pg. 978; Hildebrand et. al., J. Org. Chem., 1992, Vol. 57, pg. 1808 y Kazimierzczuk et. al., JACS, 1984, Vol. 106, pg. 6379.

- 5 A una suspensión de NaH (14 g, 60%) en Acetonitrilo (900 mL), se adicionó 6-cloropurina (52.6 g) en 3 porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se adicionó gota a gota una solución de **2** (258 mmol) en Acetonitrilo (300 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se detuvo con Ácido acético (3.5 mL), se filtró y concentró a presión
- 10 reducida. El residuo se dividió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se trató con CH₂Cl₂ y luego EtOH (~1 :2 en total) para precipitar el producto **3** deseado como un sólido amarillo (83 g, 65% a partir de **1**).

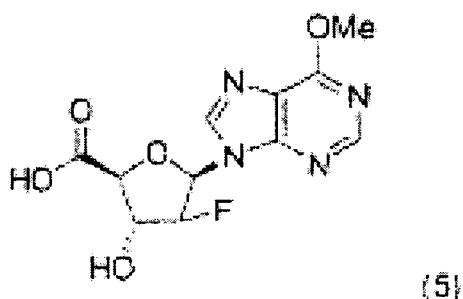


15

2-deoxi-2-fluoro -β-D-arabinofuranosil-6-metoxiadenina (4)

- Se adicionó NaOMe (25% wt, 76 mL) a una suspensión de **3** (83 g, 167 mmol) en Metanol (1 L) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se detuvo la reacción con Ácido acético (~11 mL, pH~7). La mezcla se
- 20 concentró a presión reducida y el residuo resultante se dividió entre hexano y agua (aproximadamente 500 mL de hexano y 300 mL de agua). Se separó la capa acuosa y la capa orgánica se mezcló con agua una vez más (aproximadamente 300 mL). Se combinaron las fracciones acuosas y se concentró a presión reducida hasta ~100 mL. El producto, **4**, se precipitó y fue recolectado por filtración (42 g, 88%).

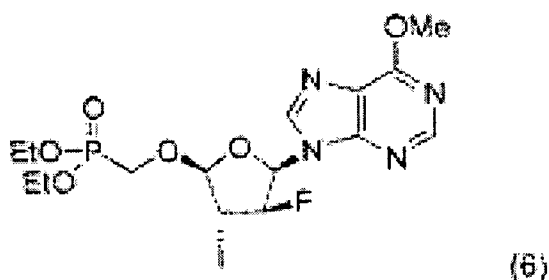
25



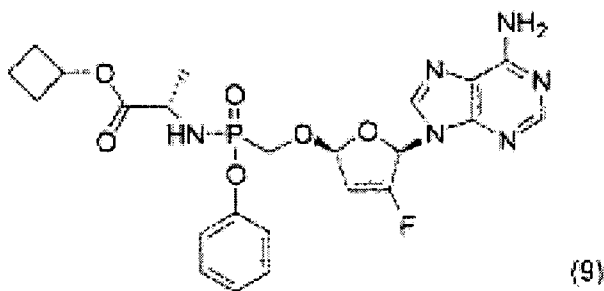
2-deoxi-2-fluoro-5-carboxi-β-D-arabinofuranosil-6-metoxiadenina (5)

El compuesto (5) se sintetizó de acuerdo con los esquemas sintéticos revelados en Moss et, al., J, Chem. Soc, 1963, pg. 1149.

- 5 Una mezcla de Pt/C (10%, 15 g (20-30% mol equiv.) como una lechada acuosa) y NaHCO₃ (1.5 g, 17.94 mmol) en H₂O (500 mL) se agitó a 65°C bajo H₂ durante 0.5 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, se colocó bajo vacío y se purgó con N₂ varias veces para remover completamente todo el H₂. Se adicionó entonces el compuesto 4 (5.1 g, 17.94 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción
- 10 se agitó a 65°C bajo O₂ (globo) hasta que la reacción fue completa según CL-EM (típicamente 24-72h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El Pt/C se lavó extensivamente con H₂O. Los filtrados combinados se concentraron a ~ 30 mL, y se acidificó (pH 4) mediante la adición de HCl (4N) a 0°C. Precipitó un sólido negro el cual fue recolectado mediante filtración. El producto crudo se disolvió en una
- 15 cantidad mínima de Metanol y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (eluyendo con Metanol). El filtrado se concentró y cristalizó desde agua para dar el compuesto 5 (2,5 g) como un sólido blanco.

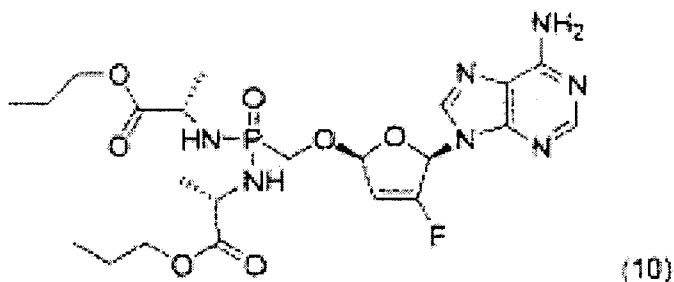


(2'R,3'S,4'R,5'R)-6-metoxi-9-[tetrahidro-4-yodo-3-fluoro-5-(dietoxifosfinil)metoxi-2-furanil]purina (6)



Ejemplo de Preparación de Monoamidato (9)

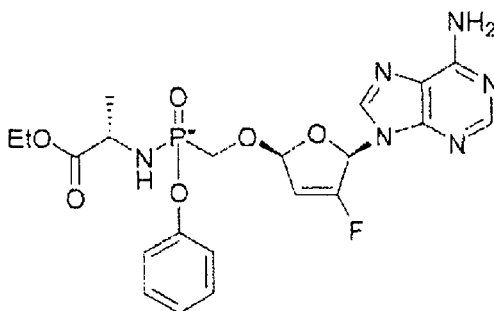
Se mezclaron la sal disódica **8** (25 mg, 0.066 mmol), clorhidrato del éster de (S)-Ala-O-ciclobutilo (24 mg, 2 eq., 0.133 mmol) y fenol (31 mg, 0.333 mmol) en piridina anhidra (1 mL). Se adicionó Trietilamina (11 1 µL, 0.799 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C bajo nitrógeno. En un matraz separado, se disolvieron 2'-Aldritiol (122 mg, 0.466 mmol) y trifenilfosfina (103 mg, 0.466 mmol) en piridina anhidra (0.5mL) y la solución amarilla resultante se agitó por 15-20 min. La solución luego se adicionó a la solución de **8** en una porción. La mezcla combinada se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 16 h para dar una solución de color amarillo claro a café tenue. La mezcla luego se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente lineal de MeOH 0 a 5% en CH₂Cl₂) para dar un aceite. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo y agua y se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente lineal, acetonitrilo 5-95% en agua). Se combinaron las fracciones puras y se liofilizaron para dar el monoamidato **9** como un polvo blanco.



Ejemplo de preparación de bis amidato (10)

Se mezclaron la sal disódica **8** (12 mg, 0.032 mmol) y clorhidrato del éster de (S)-Ala-O-n-Pr (32 mg, 6 eq., 0.192 mmol) en piridina anhidra (1 mL). Se adicionó

Trietilamina (53 μ L, 0.384 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C bajo nitrógeno. En un matraz aparte, se disolvieron 2'-Aldritiol (59 mg, 0.224 mmol) y trifenilfosfina (49 mg, 0.224 mmol) en piridina anhidra (0.5 mL) y la solución amarilla resultante se agitó durante 15-20 min. La solución luego se adicionó a la solución de 8 en una porción. La mezcla combinada se agitó a 60°C bajo nitrógeno por 16 h para dar una solución de color amarillo claro a café tenue. La mezcla luego se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en CH_2Cl_2 y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente lineal de MeOH 0 a 5% en CH_2Cl_2) para dar un aceite. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo y agua y se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente lineal, acetonitrilo 5-95% en agua). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para dar bis amidato como un polvo blanco.



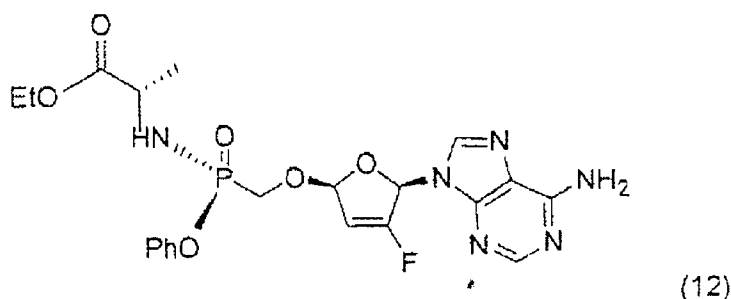
Ejemplo de la preparación de Monoamidato (11)

Se mezcló el compuesto 8 (1.5 g, 4 mmol) con la sal HCl del éster etílico de alanina (1.23 g, 8 mmol) y fenol (1.88 g, 20 mmol). Se adicionó piridina anhidra (35 mL) seguida de TEA (6.7 mL, 48 mmol). La mezcla se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 15-20 min. En un matraz aparte se mezcló 2'-Aldritiol (7.3 g) con trifenilfosfina (6.2 g) en piridina anhidra (5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 10-15 min para dar una solución amarilla clara brillante. Posteriormente se adicionó la solución a la mezcla anterior y se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar la piridina. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 veces), y después con solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en diclorometano y se cargó en una columna seca CombiFlash, 40g, eluyendo con un gradiente lineal de 0-5% de metanol en diclorometano durante 10 min y luego 5% de metanol en diclorometano durante 7-10 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión

reducida para dar una espuma. La espuma se disolvió en acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 11 (0.95 g).

Se disolvió 11 (950 mg) en una pequeña cantidad de acetonitrilo y se permitió que permaneciera a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo. El filtrado se redujo al vacío y luego se cargó en una columna Chiralpak AS-H equilibrada en amortiguador A, 2% de etanol en acetonitrilo. El isómero A, 12, se eluyó con amortiguador A a 10mL/min durante 17 mins., después de lo cual se usó el Amortiguador B, 50% de metanol en acetonitrilo, para eluir por separado el isómero B, 13, de la columna en 8 mins.

Se removió todo el solvente y luego se disolvió nuevamente por separado en acetonitrilo y agua. Las muestras se liofilizaron por separado (Masa — 348 mg). El isómero 12 se muestra a continuación



Ejemplo 2. Análisis de las Formas de Sales de N-[(S)-((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosinoil]-L-alaninato de etilo

Se analizaron los siguientes ácidos para determinar si formaban sales cristalinas adecuadas de N-[(S)-((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}-metil)fenoxifosinoil]-L-alaninato de etilo: Ácidos minerales (HX, en donde X = halógeno; H₃PO₄); ácidos sulfónicos orgánicos (RSO₃H, en donde R = Me, Et, Ph, ácido (+)-alcanfor-10-sulfónico; ácido naftalen-2-sulfónico; ácido naftalen-1,5-disulfónico); ácidos monocarboxílicos (RCO₂H, en donde R = H, Me, Et, Ph, *trans*-PhCH=CH, Cl₂CH, PhCONHCH₂), y ácidos dicarboxílicos (malónico, succínico, fumárico, adípico, oxálico, maleico).

Se obtuvieron sólidos con tres de los ácidos anteriores al mezclarlos con N-[(S)-((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosinoil]-L-alaninato de etilo: ácido trifluoroacético, ácido malónico, y

ácido succínico. El ácido trifluoroacético no es considerado como farmacéuticamente aceptable.

El N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo es un profármaco amidato que sufre descomposición en solventes próticos bajo condiciones ácidas o básicas. Por esta razón, no se incluyeron los ácidos con fragmentos potencialmente nucleofílicos en la ronda inicial de análisis.

Posteriormente, se evaluaron el ácido cítrico, el ácido glicólico, el ácido (S)-(+)-láctico, el ácido salicílico, el ácido (S)-(-)-málico, ácido (S)-(+)-mandélico y ácido (S)-(+)-glutámico. El N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo formó de manera inesperada una sal cristalina estable con el ácido cítrico. Esto fue un resultado inesperado porque el ácido cítrico incluye un grupo hidroxilo que puede actuar como un nucleófilo para el fragmento amidato del N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo y potencialmente sufrir una reacción con este en la que se forma un enlace covalente entre el N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo y el grupo hidroxilo del ácido cítrico con la expulsión de éster etílico o fenólico de la alanina.

Ejemplo 3. Síntesis de la Sal Malonato de N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo

La forma de base libre del N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo se disolvió en 2-butanona tibia (15 partes), y se adicionó ácido malónico (0.26 partes) para formar una solución con agitación. Se adicionó heptano (5 partes) a la solución la cual se enfrió lentamente hasta aproximadamente 5°C, se recolectó y se lavó con 2-butanona/heptano frío. La sal malonato del N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo resultante se produjo con un rendimiento de aproximadamente 80% ,

El espectro RMN de la sal malonato tenía las siguientes características: RMN ^1H (400MHz, CLOROFORMO-d) ppm = 8.27 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.32 - 7.20 (m, 3 H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 6.78 (m, 1 H), 5.88 (br. s., 1 H), 5.78 (s, 1 H), 4.17 (m, 2 H), 4.15 - 4.07 (m, 3 H), 3.85 (dd, J = 8.0, 8.0, 1 H), 3.38 (s, 2 H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)

RMN ^{31}P (162 MHz, CLOROFORMO-d) ppm = 20.64 (s)

RMN ^{19}F (376 MHz, ACETONITRILLO-d3) ppm = -135.19 (s)

Ejemplo 4. Síntesis de la Sal Succinato del N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo.

- 5 La forma de base libre del N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo se disolvió en 2-butanona tibia (15 partes), y se adicionó ácido succínico (0.28 partes) para formar una solución con agitación. La solución se enfrió lentamente a aproximadamente 5°C, se recolectó, y se lavó con 2-butanona fría, dando de esta manera la sal
- 10 succinato del N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo con un rendimiento del 80%.

El espectro RMN de la sal succinato tenía las siguientes características: RMN ^1H (400MHz, ACETONITRILLO-d3) ppm = 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.78 (m, 1 H), 6.17 (br s, 1H), 5.89 (m, 2 H), 4.12 - 3.95 (multipletes solapados, 6 H), 2.53 (s, 4 H), 1.24 (d, J = 6.8, 3 H), 1.18 (t, J = 7.2, 3 H).

15

RMN ^{31}P (162 MHz, Acetonitrilo-d3) ppm = 21.60 (s)

RMN ^{19}F (376 MHz, Aceionitrilo-d3) ppm = -135.19 (s)

- Ejemplo 5.** Síntesis de la Sal Citrato de N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo.
- 20

Se disolvió la forma de base libre del N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo (aproximadamente 30g) en acetonitrilo caliente (16 partes) y se adicionó ácido cítrico (0.38 partes) con agitación. La solución resultante se enfrió lentamente a

25 aproximadamente 5°C, se recolectó y se lavó con acetonitrilo frío, y se secó, dando de esta manera la sal citrato de N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo con un rendimiento de aproximadamente 84%.

El espectro RMN de la sal citrato tenía las siguientes características: RMN ^1H (400MHz, DMSO-d6) ppm = 8.20 (s, 2H), 7.45 (2H, br s), 7.29 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz 2H), 7.13 (dd, J = 7.2 Hz, J = 7.2 Hz 1 H), 7.12 (dd, J = 8.0 Hz, J = 8.0 Hz 2 H), 6.86

30

(d, J= 2.4 Hz, 1 H), 6.14 (s, 1H). 5.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 12.2, 10.4 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 2.76 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 2.66 (d, J= 15.6 Hz, 2H), 1.16 (d, J= 7.2 Hz, 1H).

RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d6) ppm = 22.29 (s)

5 RMN ¹⁹F (376 MHz, ACETONITRILLO-d3) ppm = - 133.88 (s)

HRMS: m/z. 507.1561 ; Calculado para C₂₁H₂₄FN₆O₆P: 507.1557.

Anal. Calculado para C₂₁H₂₄FN₆O₆P: C: 46.42; H: 4.62; N: 12.03; P: 4.43; F: 2.72; Encontrado: C: 45.83; H: 4.74; N: 11.81 ; P: 4.45; F: 2.80.

Ejemplo 6. Propiedades fisicoquímicas de las Sales de N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo

Se prepararon lotes representativos de las sales malonato, succinato, y citrato de N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo. Se determinaron los puntos de fusión de estas sales y sirvieron como una medida aproximada de la estabilidad, donde un mayor punto de fusión indica un mayor nivel de estabilidad. Como se muestra en la Tabla 1, la sal citrato tuvo el mayor punto de fusión. Adicionalmente, en la Tabla 1 se muestra el calor de fusión ($\Delta H_{(fusión)}$) de cada una de estas tres sales. La sal citrato tuvo el mayor calor de fusión lo que indica un grado de cristalinidad de estado sólido mayor que para las otras dos sales.

Tabla 1. Temperaturas de Fusión y Calor de Fusión de las Sales Succinato, Malonato y Citrato del N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo

Sal	Peso Molecular	$\Delta H_{(fusión)}$ J/g	T _f (°C)
Sal Succinato	624.52	58.85	138.06
Sal Malonato	610.49	66.10	120.13
Sal Citrato	698.56	127.59	149.76

La forma de base libre del N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo es amorfa, higroscópica y químicamente inestable al ser almacenada en condición abierta a

40°C y 75% de humedad relativa (HR). Como se muestra en la Tabla 2, las sales succinato, malonato y citrato correspondientes no eran higroscópicas a temperatura ambiente al ser expuestas a una humedad relativa del 92% durante varios días.

5 Tabla 2. Higroscopicidad del Estado Sólido de las Formas de Sal de N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo a Temperatura Ambiente

Sal	Tiempo (Días)	20-25°C/92% RH
Sal Succinato	0	0.01
	13	0.01
Sal Malonato	0	0.02
	13	0.12
Sal Citrato	0	0.01
	25	0.02

10 Se examinó la estabilidad química de estado sólido de la base libre, las sales succinato, malonato y citrato del N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo a condiciones abiertas a 40°C y 75% de humedad relativa. Como se muestra en la Tabla 3, la sal citrato mostró una estabilidad química superior en comparación con las sales succinato y malonato.

15 Tabla 3. Estabilidad de Estado Sólido de la Forma de Base Libre del N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo, y las Sales Succinato, Citrato y Malonato correspondientes a 40°C/75% de Humedad Relativa a Condiciones Abiertas

Forma	Tiempo (días)	Base Libre (%)	Otras impurezas (%)
Base libre	0	99.01	0.99
	7	82.95	17.05
	14	66.89	33.11

	22	55.90	44.10
Sal Succinato	0	98.95	1.05
	9	95.15	4.85
	16	92.47	7.53
	22	90.43	9.57
	30	85.92	14.08
Sal Malonato	0	97.82	2.18
	9	94.66	5.34
	16	92.97	7.03
	22	93.48	6.52
	30	85.84	14.16
Sal Citrato	0	98.00	2.00
	4	97.27	2.73
	12	97.20	2.80
	17	95.86	4.14
	27	94.59	5.41

Ejemplo 7. Composición de Tabletas que Proveen el Equivalente a 10 mg y 30 mg de N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil]fenoxifosfinoil]-L-alaninato de Etilo Base Libre

Se formuló la sal citrato de N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil]fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo en tabletas de 10 mg y 30 mg usando el proceso de compactación con rodillos. Primero se mezclaron el ingrediente activo, lactosa anhidra, celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio y luego se lubricó la mezcla con un tercio de la cantidad total de estearato de magnesio, posteriormente se compactó con rodillos seguido de molienda. Los gránulos resultantes se lubricaron con la cantidad restante de estearato de magnesio y se comprimieron en tabletas.

La Tabla 4 muestra la composición de las tabletas que incluyen la sal citrato de N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil]fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo, y que proveen ya sea 10 mg o 30 mg de la forma de base libre del compuesto cuando la sal citrato se disocia en un medio acuoso.

Tabla 4.

Componentes	% p/p	Fórmula de la Unidad de Tableta (mg/unidad)		Referencia farmacopéica	Función
		10 mg	30 mg		
Sal Citrato	13.79 ^a	13.79 ^{a,b}	41,37 ^{a,c}	HSE	Ingrediente Activo
Lactosa Anhidra ^d	66.00	66.00	198.00	NF	Diluyente /Relleno
Celulosa Microcristalina	15.21	15.21	45.63	NF	Aglutinante /Relleno
Croscarmelosa de Sodio	3.50	3.50	10.50	NF	Desintegrante
Estearato de Magnesio	1.50	1.50	4.50	NF	Lubricante
Total	100.00	100.00	300.00		

^a Equivalente a 10% 2/2 de la forma de base libre del compuesto. El peso real de la sustancia fármaco será ajustada según la pureza de la sustancia fármaco.

^b Equivalente a 10 mg de la forma de base libre del compuesto.

^c Equivalente a 30 mg de la forma de base libre del compuesto.

5 ^d La cantidad de sustancia fármaco ajustada será sustraída de la cantidad de lactosa anhidra.

^e La abreviatura NF significa vademécum nacional (del inglés “national formulary”), y la abreviatura HSE significa referencia farmacopeica interna (del inglés “House Compendial Reference”) que es el estándar interno usado en Gilead Sciences

10 **Ejemplo 8.** Comparación de la Carga de Linfocitos del Metabolito Activo Tras la Administración a Linfocitos de N-[(S){[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil]fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo (Profármaco) o Compuesto Padre.

15 El N-[(S){[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil]fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo es un profármaco que es hidrolizado en el cuerpo humano para dar un producto de hidrólisis al que se hace referencia de

aquí en adelante como "el compuesto padre". El compuesto padre es fosforilado dentro del cuerpo humano para producir un producto fosforilado biológicamente activo (de aquí en adelante "el metabolito activo") el cual inhibe la actividad de la enzima transcriptasa reversa.

5 Para caracterizar el metabolismo intracelular del profármaco y del compuesto padre, se trataron células de linfocito con ya sea el profármaco 1 μM o el compuesto padre 100 μM durante 2, 6, y 24 horas. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMCs, por las siglas en inglés de peripheral blood mononuclear cells) a partir de capas leucoplaquetarias humanas (Stanford Blood Bank, Palo Alto, CA) usando centrifugación en Ficoll Paque Plus (GE Healthcare, Piscataway, NJ) de acuerdo con el procedimiento del fabricante. Las PBMCs aisladas a partir de 3 a 4 donadores independientes se mantuvieron en medio RPMI-1640 con suero fetal bovino 20% y antibióticos (estado inactivo) o se activaron en presencia de interleucina 2 (20 unidades/mL, Roche Biochemicals, Indianapolis, IN) y 10 fitohemaglutinina PHA-P (1 $\mu\text{g/mL}$, Sigma) durante 3 a 4 días antes de iniciar los experimentos.

Se obtuvieron células T CCRF-CEM humanas transformadas de *The American Type Culture Collection* (Manassas, VA) y se cultivaron en medio RPMI-1640 suplementado con FBS 10% y antibióticos. Se recolectó una alícuota de células 20 ($2-3 \times 10^6$ células) en cada punto de tiempo, se contaron y se sedimentaron mediante centrifugación, se resuspendieron en 0.5 mL del medio de tratamiento original y se pusieron sobre 0.5 mL de aceite Nyosil M25. Las muestras se centrifugaron en una microcentrífuga durante 20 segundos a la velocidad máxima (aproximadamente 800 x g). Se removió la capa superior del medio y la capa de aceite se lavó dos veces 25 con 0.8 mL de solución salina amortiguada con fosfato. El amortiguador de lavado y la capa de aceite se removieron con cuidado, el sedimento de células se resuspendió en 0.5 mL de metanol 70% y se incubó durante toda la noche a -70°C para facilitar la lisis celular. Los lisados de células se centrifugaron, los sobrenadantes se recolectaron, se secaron al vacío y se resuspendieron en 10 μL de acetato de 30 tetrabutilamonio que contenía el difosfato del ácido [5-(6-Amino-purin-9-il)-2,5-dihidro-furan-2-iloximetil]-fosfónico (el análogo no fluorinado del metabolito activo) como un estándar interno.

Se usó cromatografía líquida de alta eficiencia con apareo transitorio de iones acoplada a espectrometría de masas tándem con electrospray de iones positivos 35 (CL/EM/EM) para cuantificar los nucleótidos intracelulares. Los métodos se

adaptaron de aquellos descritos para el fosfonato acíclico análogo de nucleótido adefovir, sus metabolitos fosforilados y nucleótidos naturales (Vela, J.E. et al. Simultaneous quantitation of the nucleotide analog adefovir, its fosforilated anabolites y 2'-deoxyadenosine trifosfate by ion-pairing LC/MS/MS. Journal of Chromatography B Anal. Technol. Biomed. Life Sci., vol. 848, 2007, pp 335-343). Se generaron curvas estándar y muestras de control de calidad para todos los analitos usando extractos de células no tratadas. Las curvas estándar de siete puntos se encontraban por lo general en el rango de 0.03 a 20 pmol/millón de células y tenían una linealidad en exceso de r^2 igual a 0.99 para todos los analitos. Los menores límites de cuantificaciones para todos los analitos se encontraban en el rango de 0.05 a 0.1 pmol/millón de células. Se corrieron muestras de control de calidad de alta y baja concentración (de manera típica 0.2 y 10 pmol/millón de células, respectivamente) con cada analito al inicio y a final de cada corrida analítica para asegurar la exactitud y la precisión en un 20%.

El compuesto padre se incubó a una concentración 100 veces mayor (100 μ M) que la del profármaco (1 μ M) para facilitar el análisis exacto de la acumulación intracelular de metabolitos mucho menor que se observó tras la incubación de linfocitos con el compuesto padre. Como se muestra en la Tabla 5, el profármaco indujo niveles del metabolito activo incrementados 76, 290 y 140 veces con respecto al compuesto padre tras la incubación con CEM-CCRF, PBMCs inactivos y PBMCs activados, respectivamente. Los niveles de metabolito active se normalizaron con base en la concentración extracelular tras las incubaciones con 1 μ M del profármaco o con 100 μ M del compuesto padre.

Tabla 5.

	Dosis Normalizada Concentración del Metabolito Activo ((pmol /millón) / concentración del medios 1 uM)		
	CEM-CCRF	PBMC Inactivo	PBMC Activado
Compuesto Padre	0.087 ±0.014	0.012 ±0.004	0.045 ± 0.004
Profármaco	6.57 ± 1.00	3.52 ±0.96	6.45 ± 1.64
Los valores representan la media ± desviación estándar de tres experimentos independientes realizados por duplicado			

Ejemplo 9. Comparación de la Actividad Anti-VIH del Profármaco y del Compuesto Padre.

Los términos "profármaco" y "compuesto padre" tienen los significados establecidos en el Ejemplo 8.

- 5 Las células MT-2 se mantuvieron en medio RPMI-1640 suplementado con antibióticos y suero fetal bovino 10% (FBS). Las células MT-2 se infectaron con VIH-I IIB a una multiplicidad de infección (moi) de 0.01 y se adicionaron a placas de 96 pozos con diluciones seriales de los compuestos evaluados a una densidad de 20.000 células/pozo. Después de 5 días de incubación, se determinó el efecto
- 10 citopático inducido por virus usando un ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo™ (Promega, Madison, WI) y se expresó como un porcentaje de la señal de las muestras con replicación de virus completamente suprimida tras la sustracción de la señal del control no tratado. Se determinó la concentración de cada fármaco que inhibía el efecto citopático inducido por virus en un 50% (EC₅₀) mediante regresión
- 15 no lineal. Se determinó la actividad contra mutantes resistentes a NRTI en paralelo con virus control de tipo nativo y se calculó el cambio múltiplo en EC₅₀.

- Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de capas leucoplaquetarias de los donadores usando centrifugación en Ficoll Paque Plus y se activaron durante 4-5 días en medio RPMI-1640 con FBS 20%, antibióticos,
- 20 interleucina-2 (20 unidades/mL) y fitohemaglutinina PMA-P (2 µg/mL). Las PBMC activadas se infectaron con VIH-1 BaL durante 3 horas, se lavaron, se sembraron en placas de 96 pozos (250.000 células/pozo) y se incubaron con diluciones seriales de los compuestos evaluados durante 5 días, punto en el cual se recolectaron los sobrenadantes de las células y se determinó la producción de virus usando ELISA
 - 25 VIH-1 p24 comercial (Beckman Coulter, Miami, FL). Se determinó la concentración de cada fármaco que inhibía la producción de antígeno p24 en un 50% (EC₅₀) mediante análisis de regresión.

- Se evaluó el efecto de la adición de pro-fragmentos en la actividad anti-VIH en MT-2 y PBMC estimuladas infectadas con VIH-1. Como se muestra en la Tabla 6, el
- 30 profármaco era 71 y 2.300 más potente que el compuesto padre en MT-2 y PBMC activadas, respectivamente.

Tabla 6. Actividad anti-VIH-1 del profármaco y el compuesto padre en una línea celular derivada de linfoide y células linfoides primarias.

	EC ₅₀ (μM)	
	MT-2	PBMC
Compuesto Padre	10.6 ±2.4	8.5 ± 7.7
Profármacos	0.15 ±0.04	0.0037 ±0.0001
Los valores representan la media ± desviación estándar de al menos dos experimentos dependientes realizados por triplicado.		

Ejemplo 10. Biodisponibilidad Oral de la Sal Citrato de N-[(S){[(2R,5R)5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil]fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo tras la administración en Forma de Tableta a Perros Beagle

El grupo de dosificación consistía de 3 perros Beagle macho que no eran
5 perros sin tratamiento previo. Los animales se sometieron a ayuno durante la noche
previa a la administración de la dosis y hasta 4 horas después de la dosificación. A
los perros se les administró una única tableta que contenía 41.38 mg de la sal citrato
del profármaco (suministrando 30 mg del profármaco por tableta). La tableta
consistía de 13.79% de la sal citrato del profármaco, 66% de lactosa anhidra, 15.21%
10 de celulosa microcristalina, 3.5% de croscamelosa de sodio y 1.5% de estearato de
magnesio en una base peso a peso.

Se obtuvieron muestras de plasma de manera previa a la dosificación (0 hr) y a
0.083, 0.25, 0.50, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 12, 24 horas. Las muestras de sangre se
recolectaron en tubos Vacutainer™ que contenían EDTA-K₃. Las muestras de sangre
15 se centrifugaron a 4°C para separar el plasma. Primero se diluyó una alícuota de 100
μl de cada muestra de plasma con 300 μl de acetonitrilo/agua 80% que contenía
estándar interno 200 nM. Tras la centrifugación del precipitado de proteína, se
removieron 100 μl del sobrenadante y se usaron para análisis. Se prepararon curvas
estándar y de control de calidad en plasma de perro de animales a los que no se les
20 había dosificado el profármaco. Las muestras se analizaron mediante un método
parcialmente validado de cromatografía líquida acoplado a espectrometría de masas
de triple cuadrupolo.

La administración de la sal citrato del profármaco como una tableta resultó en
la rápida absorción del profármaco y el compuesto padre derivado del profármaco.
25 Como se resume en la Tabla 7, la exposición del plasma al profármaco y el
compuesto padre se observó tras la administración. La biodisponibilidad oral del
profármaco intacto fue 11.4%.

Estos resultados no eran marcadamente diferentes a aquellos observados tras la administración oral del profármaco en una formulación en solución, ilustrando la efectividad de las tabletas que contenían la sal citrato del profármaco para administrar el fármaco y sus metabolitos en la circulación sistémica.

5 **Tabla 7.** Parámetros Farmacocinéticos Promedios en Plasma para el Profármaco y el Compuesto Padre tras la Administración Oral de una Formulación en Tableta de la Sal Citrato del Profármaco a una dosis promedio de 3.05 mg/kg equivalentes (Promedio, n=3)

Valor		
Parámetro	Profármaco	Compuesto padre
T _{max} (hr)	0.58	2.33
C _{max} (nM)	1,560	959
AUC _{0-t} (nM□hr)	587	7,600
AUC ₀₋₈ (nM□hr)	608	9,630
t _{1/2} (hr)	0.289	11.7
% F ^a	11.4	No Determinado
^a Calculado con base en una AUC _{0-t} de 818 nM□hr promedio en plasma observada después de 30 minutos de infusión intravenosa de 0.5 mg/kg de GS-9131 a perros beagle.		

10 **Ejemplo 11.** Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) de las Sales Citrato, Malonato y Succinato de N-[(S)([{(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo.

15 La calorimetría de barrido diferencial mide con exactitud las temperaturas y el flujo de calor asociado con las transiciones térmicas en un material. Se generaron curvas DSC (por las siglas en inglés de Differential Scanning Calorimetry) de las sales inventivas de N-[(S)([{(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo usando un Instrumento TA (New Castie, DE) DSC 2010 a una tasa de barrido de 5°C min⁻¹. La Figura 1 muestra la curva DSC característica para la sal malonato del N-[(S)([{(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato

de etilo. El termograma DSC reveló una endoterma simple correspondiente al punto de fusión (120.43°C , $\Delta H_f = 73.72 \text{ J/g}$) seguida de una exoterma simple correspondiente a la descomposición de la sal malonato.

La Figura 2 muestra la curva DSC característica para la sal succinato del N-
 5 [(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo. El termograma DSC de la sal succinato de GS-9131 reveló una endoterma simple correspondiente al punto de fusión (137.44°C , $\Delta H_f = 66.18 \text{ J/g}$) seguida de una exoterma simple correspondiente a la descomposición de la sal.

La Figura 3 muestra la curva DSC característica para la sal citrato de N-
 10 [(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo. El termograma DSC de la sal citrato reveló una endoterma simple que correspondía al punto de fusión (149.41°C , $\Delta H_f = 85.72 \text{ J/g}$) seguida de una exoterma simple que correspondía a la descomposición
 15 de la sal citrato.

La sal citrato tenía un calor de fusión significativamente mayor que las sales malonato y succinato, lo que indica un mayor grado de cristalinidad de estado sólido.

Ejemplo 12. Análisis por Difracción de Rayos X (XRD) de las Sales Citrato, Malonato y Succinato del N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo.
 20

Los patrones de difracción de rayos X (XRPD, por las siglas en inglés de X-ray powder Diffraction) de las sales inventivas del N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo se generaron usando dos métodos. En el primer método, se usó un instrumento
 25 Shimadzu XRD 6000 con los siguientes atributos: tubo de rayos X de Cu, 2.2KW, NF (enfoque normal, por las siglas en inglés de normal focus); monocromador curvo de grafito; goniómetro vertical, radio de 185 mm; rendijas de divergencia: 0.5° , 1.0° , 0.05 mm ; rendijas soller: 0.05° , 1° , 2° ; rendijas receptoras: 0.15 mm , 0.3 mm ; detector de centelleo (NaI) HV 500-1200.

En el segundo método, se usó un instrumento Shimadzu XRD 6000 con los
 30 siguientes atributos: tubo de rayos X con blanco de Cu, 35 kv, corriente 40 ma; barrido continuo, monocromador, rendija de divergencia 1° ; rendija soller 1° , rendija receptora 0.3 mm .

Los datos de XRPD para las sales malonato y succinato se obtuvieron usando el método 1. Los datos de XRPD para la sal citrato se obtuvieron usando el método 2.

Se entiende que las desviaciones experimentales pueden cambiar ligeramente la información de la banda de absorción XRPD (pico). Por ende, los números reportados en esta patente que resultan de patrones XRPD de las sales inventivas serán los mismos o esencialmente los mismos que los números que se presentaran al repetir los ensayos. "Esencialmente los mismos" en este contexto significa que se tienen en cuenta la posición de pico típica y la variabilidad de la intensidad (como se haría normalmente para cualquier técnica analítica). Por ejemplo, una persona versada en la materia apreciará que las posiciones del pico mostrarán alguna variabilidad inter-instrumento. Por ejemplo, las posiciones de pico 2-theta se desviarán de manera típica por mucho 0.1 grados. Adicionalmente, una persona versada en la materia apreciará que las intensidades de pico relativas también presentarán variabilidad debido al grado de cristalinidad, orientación preferida, superficie de la muestra preparada y otros factores conocidos en el arte. Por lo tanto, las intensidades de pico relativas deben tomarse únicamente como una medida cualitativa.

La Figura 4 muestra el patrón XRPD característico para la sal malonato. Los picos principales y característicos que definen esta forma cristalina de la sal malonato se presentan en las Tablas 8A y 8B.

Tabla 8A

Picos PXRD de la Sal Malonato

Picos más Fuertes	2Theta (grados)	d(A)	FWHM (grados)	Int Integrado
1	17.76	4.9912	0.3190	16049
2	14.92	5.9342	0.3023	14513
3	18.80	4.7163	0.6572	21597

Tabla 8B

*** Proceso Básico de datos***

Nombre del Grupo :

Nombre de los Datos : 34984B

Nombre del Archivo : 34984B.PKR

Nombre de la Muestra : Lot # 2587-168-17

Comentario : Sales USP <941>

5 # 3 picos más fuertes

no.	Pico no.	2Teta (grados)	d (A)	I/I1	FWHM (grados)	Intensidad (Conteos)	Int Integrado (Conteos)
1	13	17.7561	4.99119	100	0.31900	947	16049
2	12	14.9168	5.93423	92	0.30230	867	14513
3	15	18.8000	4.71634	80	0.65720	758	21597

Lista de Datos de Picos

Pico no.	2Theta (grados)	d (A)	I/I1	FWHM (grados)	Intensidad (Conteos)	Int Integrado (Conteos)
1	4.7340	18.65124	1	0.16140	9	69
2	5.9215	14.91331	11	0.26490	100	1723
3	7.0000	12.61783	3	0.20660	29	563
4	7.5504	11.69922	29	0.44910	279	6489
5	9.1500	9.65724	8	0.42000	76	1779
6	10.5600	8.37073	4	0.18660	34	468
7	11.0208	8.02175	34	0.29110	323	4468
8	11.1600	7.92200	30	0.56800	287	7708
9	12.6400	6.99756	16	0.35600	147	2545
10	12.8400	6.88901	20	0.27840	191	2234
11	14.5200	6.09549	9	0.16800	87	1282
12	14.9168	5.93423	92	0.30230	867	14513
13	17.7561	4.99119	100	0.31900	947	16049
14	18.3000	4.84405	73	0.40260	692	12656
15	18.8000	4.71634	80	0.65720	758	21597
16	19.2077	4.61714	41	0.36220	387	6608

17	19.5800	4.53018	63	0.34720	593	11731
18	20.0200	4.43159	14	0.15560	130	1783
19	20.7824	4.27071	24	0.54170	223	6510
20	22.0112	4.03499	26	0.47750	250	6040
21	22.4800	3.95190	22	0.45260	211	4333
22	23.3273	3.81023	18	0.29470	171	2718
23	24.1490	3.68242	24	0.51800	232	6302
24	25.3800	3.50653	44	0.43120	413	14100
25	25.8930	3.43821	44	0.27980	419	5539
26	26.2380	3.39378	24	0.79670	227	8510
27	26.8200	3.32144	40	0.61720	363	13675
28	27.3087	3.26310	14	0.49680	130	3097
29	27.7600	3.21107	18	0.42180	175	4291
30	28.9185	3.08501	27	0.54570	258	5924
31	29.3200	3.04367	11	0.30660	104	2021
32	30.3600	2.94173	13	0.65340	119	4194
33	31.1400	2.86980	17	0.56000	159	4356
34	32.0000	2.79461	3	0.14140	25	165
35	32.8233	2.72637	10	0.39330	95	1976
36	33.8725	2.64428	7	0.55500	64	1859

La Figura 5 muestra el patrón XRPD característico para la sal succinato. Los picos principales y característicos que definen esta forma cristalina de la sal succinato se muestran en las Tablas 9A y 9B.

Tabla 9A

5 Picos PXRD de la Sal Succinato

Picos más fuertes	2Theta (grados)	d (Å)	FWHM (grados)	Int Integrado
1	24.91	3.5716	1.1300	40991
2	18.46	4.8024	3.7340	16639
3	17.76	4.9901	3.4162	9106

Tabla 9B

*** Proceso Básico de datos***

Nombre del Grupo :

Nombre de los Datos : 34984A

Nombre del Archivo : 34984A.PKR

Nombre de la Muestra : Lot # 2587-166-27

5 Comentario : Sales USP <941>

3 picos más fuertes

no.	Pico no.	2Theta (grados)	d (A)	I/I1	FWHM (grados)	Intensidad (Conteos)	Int Integrado (Conteos)
1	10	24.9100	3.57161	100	1.13000	590	40991
2	7	18.4600	4.80243	81	0.73400	480	16639
3	6	17.7600	4.99010	79	0.41620	464	9106

Lista de Datos de Picos

Pico no.	2Theta (grados)	d (A)	I/I1	FWHM (grados)	Intensidad (Conteos)	Int Integrado (Conteos)
1	6.0033	14.71029	7	0.64670	43	1492
2	9.4308	9.37032	12	1.24830	69	4432
3	11.7717	7.51169	33	1.08060	195	11923
4	14.7400	6.00500	10	0.60000	60	4288
5	16.0720	5.51020	9	0.55880	56	1470
6	17.7600	4.99010	79	0.41620	464	9106
7	18.4600	4.80243	81	0.73400	480	16639
8	20.4772	4.33367	57	0.87020	337	13869
9	21.4293	4.14323	43	0.40730	252	4832
10	24.9100	3.57161	100	1.13000	590	40991
11	26.1400	3.40628	36	2.92000	212	21458
12	27.9400	3.19079	18	1.47000	86	8157
13	29.7800	2.99769	9	0.31340	53	779
14	30.9200	2.88972	7	1.28000	40	3619
15	33.2233	2.69446	8	1.08670	49	2527

La Figura 6 muestra el patrón XRPD característico para la sal citrato. Los picos principales y característicos que definen esta forma cristalina se muestran en las Tablas 10A y 10B .

Tabla 10A

5 Picos PXRD de la Sal Citrato

Picos más fuertes	2Theta (grados)	d (A)	FWHM (grados)	Int Integrado
1	19.81	4.4784	0.2635	14837
2	28.63	3.1155	0.3312	13074
3	14.64	6.0465	0.2473	10572

Tabla 10B

*** Proceso Básico de datos***

Nombre del Grupo :

10 Nombre de los Datos : 35614A

Nombre del Archivo : 35614A.PKR

Nombre de la Muestra : Lot # 2782-78-32

Comentario : USP <941>

3 picos más fuertes

no.	Pico no.	2Theta (grados)	d (A)	I/I1	FWHM (grados)	Intensidad (Conteos)	Int Integrado (Conteos)
1	21	19.7858	4.48352	100	0.26810	1443	20538
2	30	23.8400	3.72944	55	0.33400	793	14567
3	35	26.5965	3.34884	51	0.31810	734	11131

15 # Lista de Datos de Picos

Pico no.	2Theta (grados)	d (A)	I/I1	FWHM (grados)	Intensidad (Conteos)	Int Integrado (Conteos)
1	6.7400	13.10398	3	0.16360	47	456
2	6.9496	12.70822	6	0.21930	87	864
3	8.2200	10.74764	6	0.23120	81	1414
4	8.4436	10.46352	18	0.22630	253	2802
5	9.0566	9.75662	6	0.22460	89	1275
6	11.0600	7.99341	4	0.18000	62	762
7	11.2871	7.83308	16	0.23720	238	2770
8	11.8800	7.44345	4	0.19560	52	603
9	12.0508	7.33833	8	0.25030	114	1167
10	13.1691	6.71758	16	0.22170	229	3085
11	13.9959	6.32255	25	0.23910	358	5182
12	14.6151	6.05604	33	0.26400	470	7221
13	15.4624	5.72604	25	0.30010	356	5658
14	15.8200	5.59740	3	0.18800	48	832
15	16.9600	5.22364	26	0.27100	377	5496
16	17.3474	5.10785	46	0.26120	668	9289
17	18.0000	4.92411	19	0.19920	271	3037
18	18.2200	4.86514	32	0.20420	465	5224
19	18.7154	4.73746	4	0.21420	51	606
20	19.2200	4.61421	10	0.19200	146	2871
21	19.7858	4.48352	100	0.26810	1443	20538
22	20.0800	4.41849	38	0.19380	546	6060
23	20.5315	4.32233	32	0.32250	455	7724
24	21.1200	4.20320	8	0.25500	114	1667
25	21.4000	4.14883	16	0.26760	235	3054
26	21.8913	4.05682	10	0.26260	141	2250
27	22.8001	3.89713	13	0.30110	181	2641
28	23.2200	3.82760	3	0.19760	50	746
29	23.3691	3.80351	6	0.16040	83	625
30	23.8400	3.72944	55	0.33400	793	14567
31	24.1800	3.67776	26	0.12300	380	4146
32	25.0296	3.55482	8	0.32290	119	2002
33	25.6031	3.47648	7	0.22090	102	1365

34	26.2800	3.38845	26	0.30180	379	5681
35	26.5965	3.34884	51	0.31810	734	11131
36	27.4848	3.24259	6	0.20170	83	1222
37	28.1600	3.16636	4	0.09340	58	441
38	28.5989	3.11875	46	0.33280	666	12909
39	29.0484	3.07151	9	0.23960	127	1440
40	29.5600	3.01950	20	0.48340	290	6624
41	29.8800	2.98789	16	0.14600	235	2012
42	30.4400	2.93419	3	0.09340	44	274
43	30.7800	2.90254	11	0.10020	155	737
44	31.0600	2.87701	16	0.19060	233	3504
45	31.3400	2.85195	4	0.18000	55	802
46	31.5800	2.83082	4	0.12960	54	357
47	31.8602	2.80656	12	0.36550	172	2804
48	32.2200	2.77603	4	0.08580	55	482
49	33.0800	2.70580	3	0.09060	50	388
50	33.2668	2.68103	5	0.12920	65	453
51	33.5921	2.66571	7	0.36940	108	2008
52	34.3755	2.60673	6	0.15550	83	1053

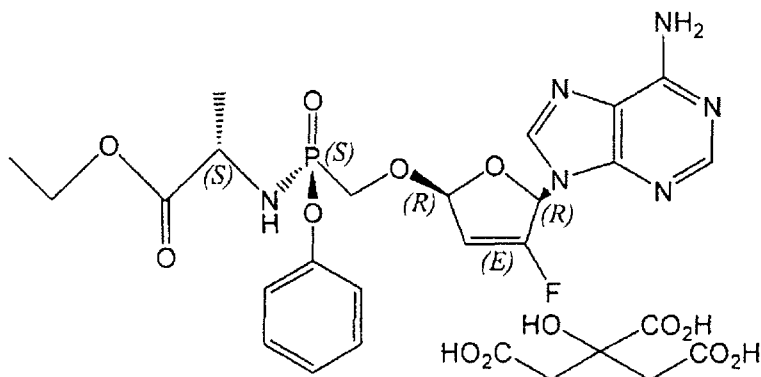
Toda la literatura y las citas de patentes anteriormente realizadas se incorporan aquí por referencia de manera expresa en donde se citan. Las secciones o páginas de los trabajos anteriormente citados se incorporan por referencia con especificidad. Aunque la invención ha sido descrita en detalle suficiente para permitirle a una persona versada en la materia hacer y usar la materia objeto de las siguientes reivindicaciones, también se contempla que puedan hacerse ciertas modificaciones de las siguientes reivindicaciones permaneciendo aún dentro del alcance y espíritu de la invención.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Una sal de citrato de fórmula I o un hidrato de la misma.

(I)



5

2. La sal o hidrato de la reivindicación 1, caracterizada por ser cristalina.

3. La sal de la reivindicación 2, caracterizada por las bandas de absorción espectral de espaciamiento d obtenidas a partir de un patrón de difracción de rayos X en polvo iguales o esencialmente iguales a 4.48, 3.12 y 6.05 angstroms.

10

4. La sal de la reivindicación 2, caracterizada por bandas de absorción de ángulo de difracción 2θ obtenidas a partir de un patrón de difracción de rayos X en polvo iguales o esencialmente iguales a 19.81, 28.63 y 14.64 grados.

5. El hidrato de la reivindicación 2, caracterizado porque está parcialmente o totalmente hidratado.

15

6. La sal de la reivindicación 2, caracterizada porque es anhidra o esencialmente anhidra.

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal o hidrato de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 que comprende además un agente terapéutico adicional.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde el agente terapéutico adicional es un fármaco anti-VIH.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde la composición farmacéutica está en una forma de dosis unitaria.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la forma de dosis unitaria es una tableta.

5

12. Una composición farmacéutica preparada combinando una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal o hidrato de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. El uso de la sal o hidrato de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para el tratamiento o la prevención profiláctica de una infección por VIH.

10

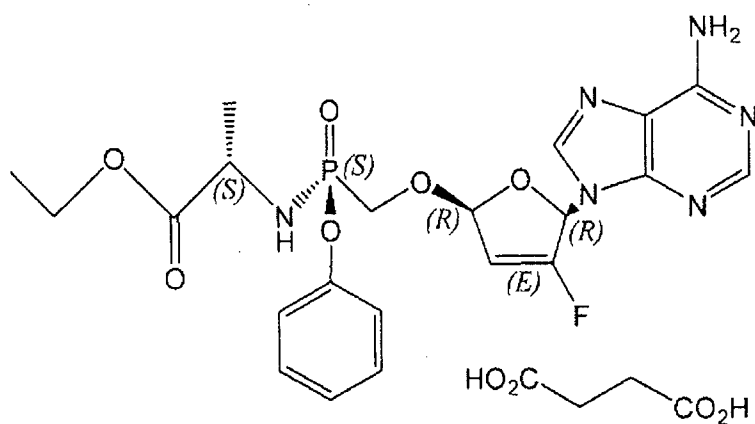
14. El uso de la sal o hidrato de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención profiláctica de una infección por VIH.

15. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 13-14, en donde la sal o hidrato está presente en la forma de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 7-12.

15

16. Una sal succinato de fórmula II o un hidrato del mismo:

(II)



17. La sal o hidrato de la reivindicación 16, caracterizada por ser cristalina.

20

18. La sal de la reivindicación 17, caracterizada por bandas de absorción espectral de espaciamiento d obtenidas a partir de un patrón de difracción de rayos X en polvo iguales o esencialmente iguales a 3.57, 4.80 y 4.99 angstroms.

19. La sal de la reivindicación 17, caracterizada por bandas de absorción de ángulo de difracción 2 theta obtenidas de un patrón de difracción de rayos X en polvo iguales o esencialmente iguales a 24.91, 18.46 y 17.76 grados.

5 20. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal o hidrato de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

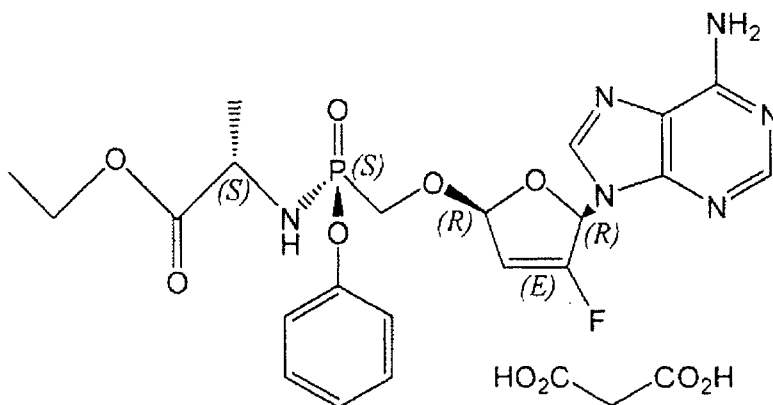
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, que comprende además un ingrediente activo adicional.

10 22. Una composición farmacéutica preparada combinando una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal o hidrato de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19 con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

23. El uso de la sal o hidrato de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19 para el tratamiento o la prevención profiláctica una infección por VIH.

24. Una sal malonato de fórmula III o un hidrato del mismo:

(III)



15

25. La sal o hidrato de la reivindicación 24, caracterizada por ser cristalina.

26. La sal de la reivindicación 25, caracterizada por bandas de absorción espectral de espaciamiento d obtenidas a partir de un patrón de difracción de rayos X en polvo iguales o esencialmente iguales a 4.99, 5.93 y 4.72 angstroms.

20 27. La sal de la reivindicación 25, caracterizada por bandas de absorción de ángulo de difracción 2 theta obtenidas a partir de un patrón de difracción de rayos X en polvo iguales o esencialmente iguales a 17.76, 14.92 y 18.80 grados.

28. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal o hidrato de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 29. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, que comprende además un ingrediente activo adicional.

30. Una composición farmacéutica preparada combinando una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal o hidrato de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27 con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 31. El uso de la sal o hidrato de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27 para el tratamiento o la prevención de profiláctica de una infección por VIH.

32. Una composición o método como se describe aquí.

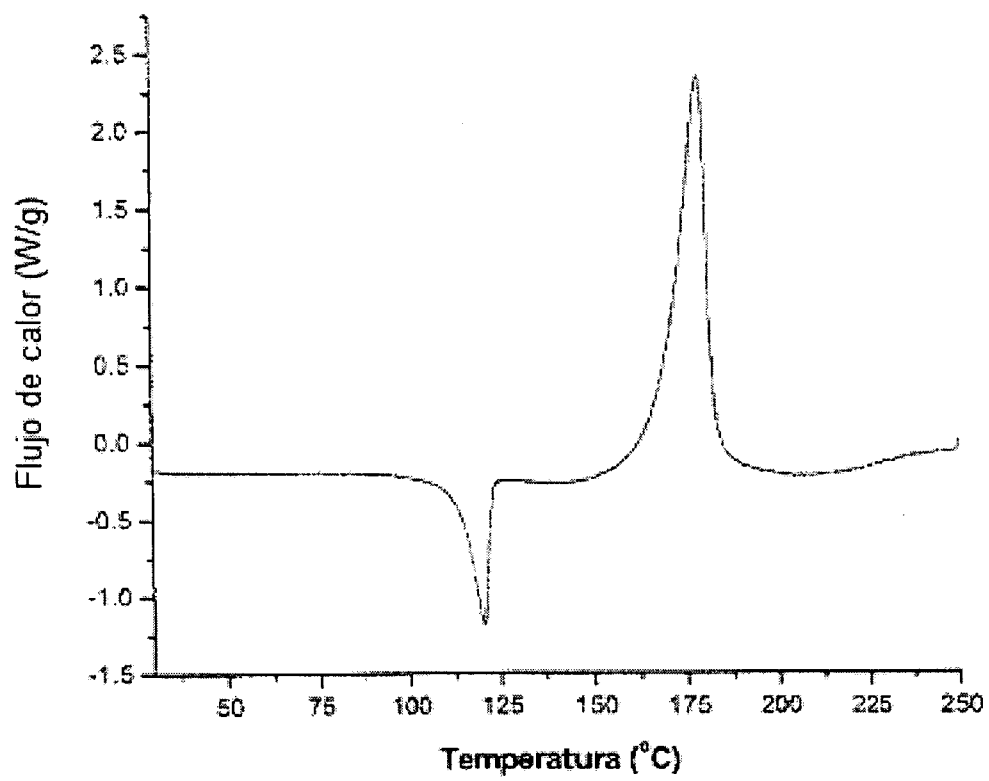
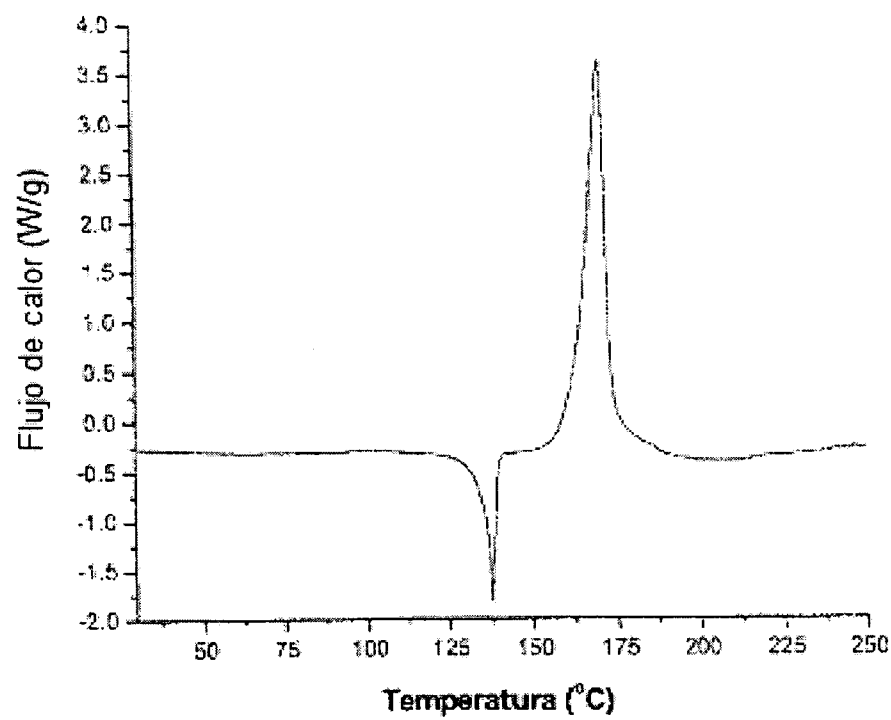


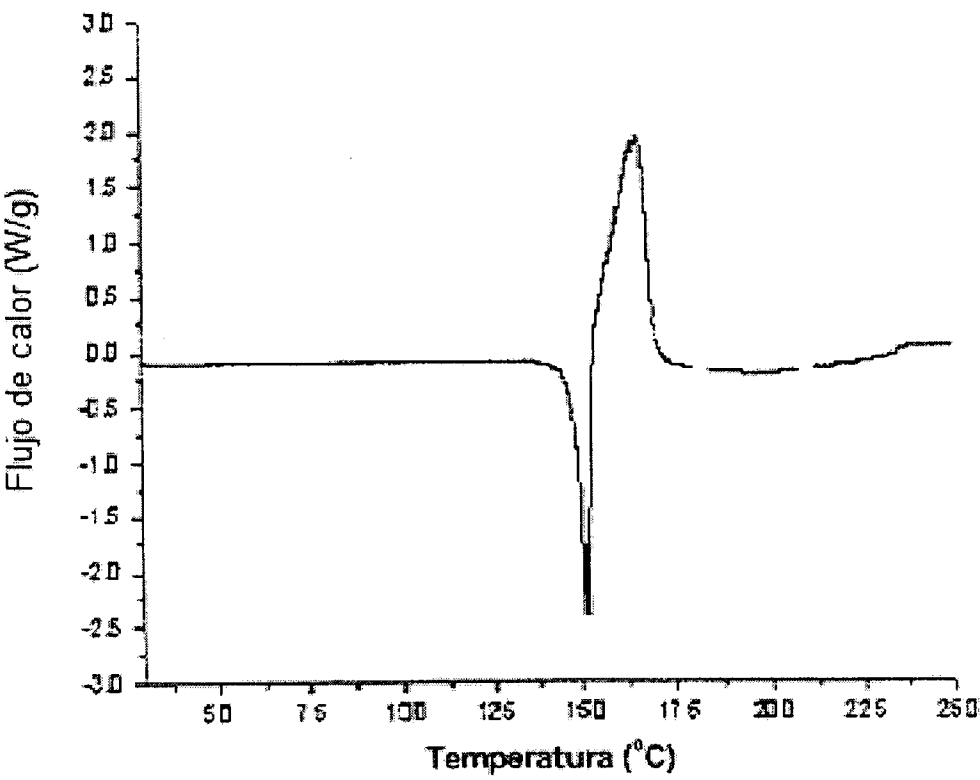
Figura 1/6

5



10

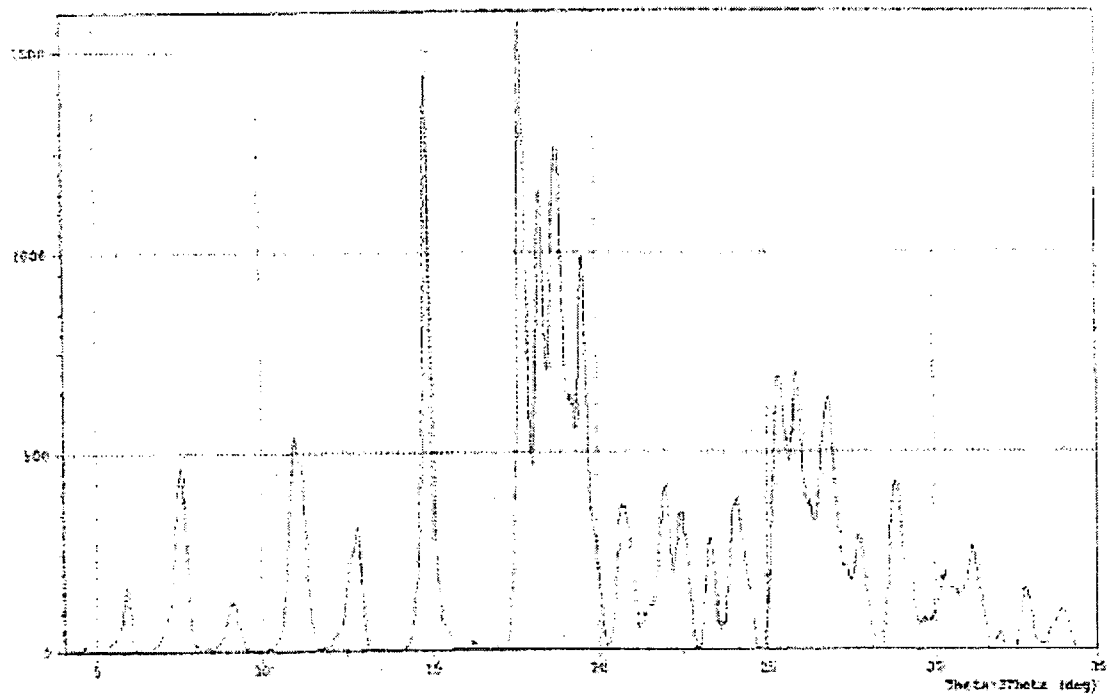
Figura 2/6



5

10

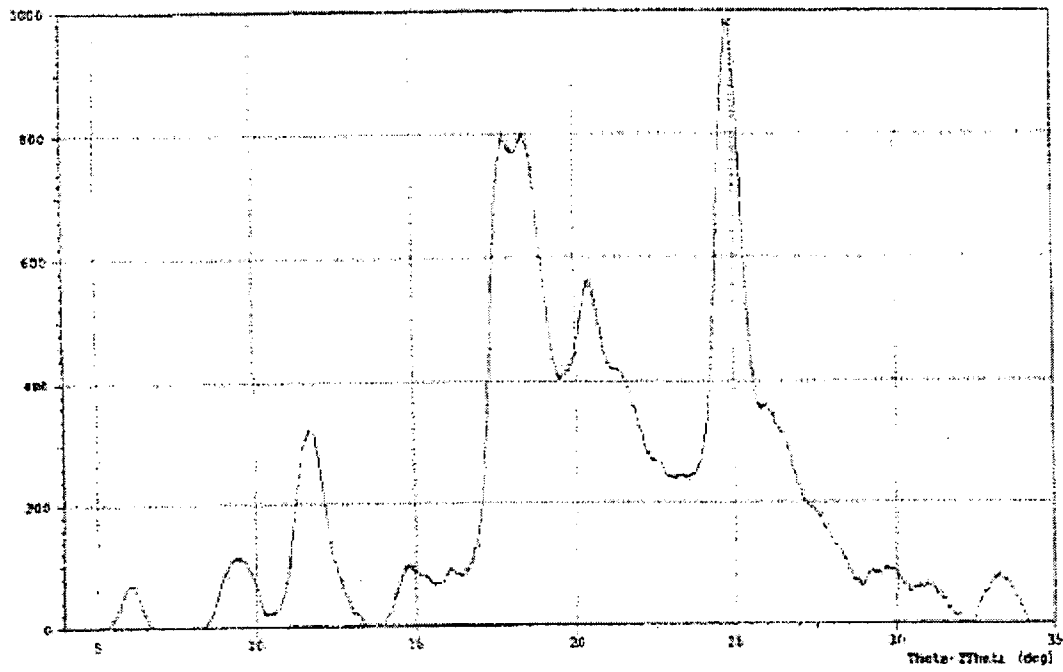
Figura 3/6



5

10

Figura 4/6

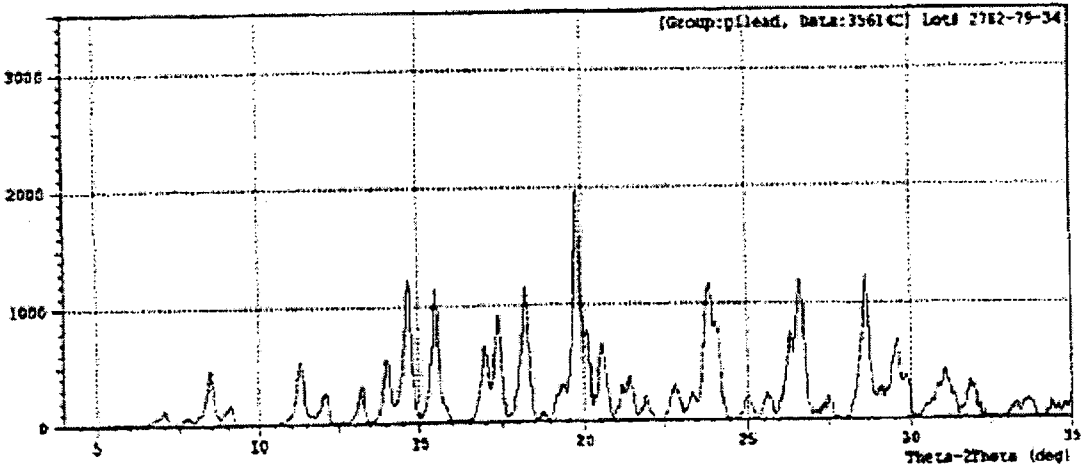


5

10

Figura 5/6

5



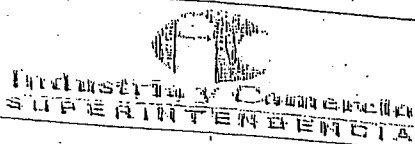
10

Figura 6/6



No. 10-159887- -00000-0000

Fecha: 2010-12-20 17:23:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- 1 ☒ Indicación que se solicita una PCT
- 43 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- 93 ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- 2 ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐