



AS. 122.586

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ **Modificación a una Solicitud en trámite**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

GILEAD PHARMASSET LLC

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
US	c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, 94404	Foster City , CA
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

80.410.337

57492

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Calle 70 A #4-41		Bogotá, D.C.
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
	742-2200	744-2200

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

2

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 12 195.602

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒ Modificación al capítulo reivindicatorio.

☒ Modificación al capítulo descriptivo.

☐ Modificación al resumen.

☐ Modificación a los dibujos.

☐ Modificación al solicitante.

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

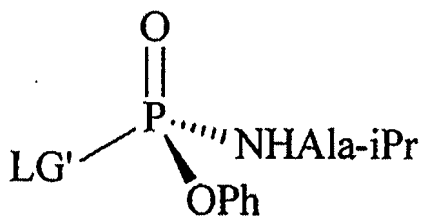
6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO	
C.C 80.410.337	Tarjeta Profesional 57492

4

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

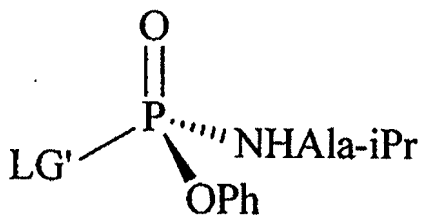
1. 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino que tiene un patrón de difracción XRPD sustancialmente como el mostradp en la FIG. 21.
2. 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino que tiene reflexiones XRPD $2\theta(^{\circ})$ a alrededor de: 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8 y 23.3.
3. Una composición que comprende el 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi) (fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2.
4. Una composición farmacéuticamente que comprende el 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, y un medio farmacéuticamente aceptable.
5. Un método para tratar una infección por virus de la hepatitis C en un sujeto que lo necesita, que comprende:

administrarle al sujeto una cantidad efectiva del 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2
6. Un compuesto representado por la fórmula estructural:



donde LG' es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste de benzo[d]tiazolida-2(3H)-tione, 2-nitrofenoxido, 2-cloro-4-nitrofenoxido y 2,4-diclorofenoxido

7. El 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino) propanoato de (S)-isopropilo.
8. El 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi) fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino.
9. Un proceso para preparar un compuesto representado por la formula estructural:



En donde LG' es un grupo saliente, el cual comprende: cristalizar el compuesto a partir de una composición, que comprende

- a) una primera composición;
- b) un segundo precursor de un grupo saliente;
- c) una base no nucleofílica; y
- d) una composición líquida;

donde la primera composición comprende el compuesto y su diastereómero de base P correspondiente.

10. El proceso de la reivindicación 9, donde la cantidad molar del compuesto es mayor a la cantidad molar de su diastereómero de base P.
11. El proceso de la reivindicación 9, donde el segundo precursor del grupo saliente es 2,4-dinitrofenol, 4-nitrofenol, 2-nitrofenol, 2-cloro-4-nitrofenol, 2,4-diclorofenol o pentafluorofenol.
12. El proceso de la reivindicación 9, donde la cantidad del segundo grupo saliente varía de alrededor de 0.01 equivalentes molares a alrededor de 10 equivalentes molares con relación a la cantidad molar del compuesto y su diastereómero con base P.
13. El proceso de la reivindicación 12, donde la cantidad del segundo grupo saliente varía de alrededor de 0.1 equivalentes molares a alrededor de 1 equivalentes molares con relación a la cantidad molar del compuesto y su diastereómero con base P.
14. El proceso de la reivindicación 9, donde la cristalización ocurre a una temperatura que varía de alrededor de -10°C a alrededor de +40°C.
15. El proceso de la reivindicación 9, donde la cristalización ocurre a alrededor de temperatura ambiente.
16. El proceso de la reivindicación 9, donde la base no nucleofílica se selecciona de entre carbonato de potasio, carbonato de cesio, diisopropilamina, diisopropiletilamina, trietilamina, quinuclidina, naftaleno-1,8-diamina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, 4-dimetilamino-piridina, piridina, una 2,6-di-C₁₋₆-alquil-piridina, una 2,4,6-tri-C₁₋₆-alquil-piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, y mezclas de estos.
17. El proceso de la reivindicación 9, donde la base no nucleofílica es trietilamina.

X

18. El proceso de la reivindicación 9, donde la base no nucleofílica se encuentra presente en una cantidad que varía de alrededor de 0.01 equivalentes molares a alrededor de 10 equivalentes molares, con relación a la cantidad molar total del compuesto y su diastereómero con base P.
19. El proceso de la reivindicación 9, donde la base no nucleofílica se encuentra presente en una cantidad que varía de alrededor de 0.1 equivalentes molares a alrededor de 1 equivalentes molares, con relación a la cantidad molar total del compuesto y su diastereómero con base P.
20. El proceso de la reivindicación 9, donde la solubilidad del compuesto es menor a la solubilidad de su diastereómero de base P correspondiente en la composición líquida.
21. El proceso de la reivindicación 9, donde la composición líquida comprende al menos uno de un solvente y un anti-solvente.
22. El proceso de la reivindicación 9, donde la composición líquida comprende al menos uno de un alcohol de C₁ a C₈, un éter de C₂ a C₈, una cetona de C₃ a C₇, un éster de C₃ a C₇, un clorocarburo de C₁ a C₂, un nitrilo de C₂ a C₇, un hidrocarburo saturado de C₅ a C₁₂ y un hidrocarburo aromático de C₆ a C₁₂.
23. El proceso de la reivindicación 9, donde la composición líquida comprende al menos uno de un éter de C₂ a C₈, un éster de C₃ a C₇, un hidrocarburo saturado de C₅ a C₁₂ y un hidrocarburo aromático de C₆ a C₁₂.
24. El proceso de la reivindicación 9, donde la composición líquida comprende al menos uno de un éter de C₂ a C₈, un éster de C₃ a C₇ y un hidrocarburo saturado de C₅ a C₁₂.
25. El proceso de la reivindicación 24, donde la composición líquida comprende al menos uno de acetato de etilo, t-butil-metiléter y hexano.

26. El proceso de la reivindicación 24, donde la composición líquida comprende acetato de etilo y hexano.
27. El proceso de la reivindicación 24, donde la composición líquida comprende t-butil-metiléter y hexano.
28. El proceso de la reivindicación 9, donde la cantidad de composición líquida varía de alrededor de 1 mL a alrededor de 10 mL por cada gramo de la primera composición.
29. El proceso de la reivindicación 9, que comprende además la adición de compuesto cristalino a la composición.
30. El proceso de la reivindicación 9, que comprende además agregar alrededor de 0.1 a alrededor de 1% en peso de compuesto cristalino a la primera composición.
31. El proceso de la reivindicación 9, que comprende adicionalmente:
- a) hacer reaccionar PhOP(O)(LG)_2 y $^i\text{Pr-Ala-NH}_2\cdot\text{HCl}$ en presencia de una primera base para obtener $(\text{PhO})\text{P(O)(LG)(NHA}^i\text{Ala-}^i\text{Pr)}$;
 - b) hacer reaccionar $(\text{PhO})\text{P(O)(LG)(NHA}^i\text{Ala-}^i\text{Pr)}$ con un primer precursor del grupo saliente ($\text{LG}'\text{H}$) en presencia de una segunda base para obtener la composición que comprende el compuesto y su diastereómero con base P;
- donde LG y LG', independientemente, son grupos salientes;
- donde el primer precursor del grupo saliente y el segundo precursor del grupo saliente son iguales o diferentes; y
- donde la primera base y la segunda base son iguales o diferentes.
32. Un proceso para preparar 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino que comprende:

cristalizar 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil) amino)propanoato de (S)-isopropilo a partir de una segunda composición que comprende

- a) una primera composición;
- b) pentafluorofenol;
- c) una base no nucleofílica; y
- d) una composición líquida;

donde la segunda composición comprende 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil) amino)propanoato de (S)-isopropilo y 2-(((R)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil) amino) propanoato de (S)-isopropilo.

- 33. El proceso de la reivindicación 32, donde la cantidad molar del 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil) amino)propanoato de (S)-isopropilo es mayor que la cantidad molar del 2-(((R)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil) amino)propanoato de (S)-isopropilo.
- 34. El proceso de la reivindicación 32, donde la cantidad de pentafluorofenol varía de alrededor de 0.01 equivalentes molares a alrededor de 10 equivalentes molares con relación a la cantidad molar de 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil) amino)propanoato de (S)-isopropilo y 2-(((R)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil) amino) propanoato de (S)-isopropilo.
- 35. El proceso de la reivindicación 32, donde la cristalización ocurre a una temperatura que varía de alrededor de -10°C a alrededor de +40°C.
- 36. El proceso de la reivindicación 32, donde la cristalización ocurre a alrededor de temperatura ambiente.
- 37. El proceso de la reivindicación 32, donde la base no nucleofílica se selecciona de carbonato de potasio, carbonato de cesio, di-isopropilamina, di-isopropiletilamina, trietilamina, quinuclidina, naftaleno-1,8-diamina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, 4-dimetilamino-

piridina, piridina, una 2,6-di-C₁₋₆-alquil-piridina, una 2,4,6-tri-C₁₋₆-alquil-piridina y mezclas de estos.

38. El proceso de la reivindicación 32, donde la base no nucleofílica es trietilamina.
39. El proceso de la reivindicación 32, donde la base no nucleofílica se encuentra presente en una cantidad que varía de alrededor de 0.1 a alrededor de 1 equivalentes molares con relación a la cantidad molar total de 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo y 2-(((R)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo.
40. El proceso de la reivindicación 32, donde la solubilidad del 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo es menor a la solubilidad del 2-(((R)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo en la composición líquida.
41. El proceso de la reivindicación 32, donde la composición líquida comprende al menos uno de un solvente y un anti-solvente.
42. El proceso de la reivindicación 32, donde la composición líquida comprende al menos uno de un alcohol de C₁ a C₈, un éter de C₂ a C₈, una cetona de C₃ a C₇, un éster de C₃ a C₇, un clorocarburo de C₁ a C₂, un nitrilo de C₂ a C₇, un hidrocarburo saturado de C₅ a C₁₂ y un hidrocarburo aromático de C₆ a C₁₂.
43. El proceso de la reivindicación 32, donde la composición líquida comprende al menos uno de un éter de C₂ a C₈, un éster de C₃ a C₇, un hidrocarburo saturado de C₅ a C₁₂ y un hidrocarburo aromático de C₆ a C₁₂.
44. El proceso de la reivindicación 32, donde la composición líquida comprende al menos uno de un éter de C₂ a C₈, un éster de C₃ a C₇ y un hidrocarburo saturado de C₅ a C₁₂.

- 11
45. El proceso de la reivindicación 44, donde la composición líquida comprende al menos uno de acetato de etilo, t-butil-metiléter y hexano.
 46. El proceso de la reivindicación 44, donde la composición líquida comprende acetato de etilo y hexano.
 47. El proceso de la reivindicación 44, donde la composición líquida comprende t-butil-metiléter y hexano.
 48. El proceso de la reivindicación 32, donde la cantidad de composición líquida varía de alrededor de 1 a alrededor de 10 mL por cada gramo de la primera composición.
 49. El proceso de la reivindicación 32, que comprende además la adición de 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi) fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino a la segunda composición.
 50. El proceso de la reivindicación 32, que comprende además la adición de alrededor de 0.1 a alrededor de 1 % en peso de 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino) propanoato de (S)-isopropilo cristalino en función del peso total del 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino) propanoato de (S)-isopropilo en la primera composición.
 51. El 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino) propanoato de (S)-isopropilo cristalino obtenido mediante el proceso de la reivindicación 32.
 52. Un proceso para preparar 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino) propanoato de (S)-isopropilo el cual comprende:

cristalizar 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil) amino)propanoato de (S)-isopropilo a partir de una segunda composición que comprende

a) una primera composición;

12

b) pentafluorofenol;

c) una base no nucleofílica; y

d) una composición líquida;

donde la primera composición comprende 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo y 2-(((R)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil) amino)propanoato de (S)-isopropilo.

53. Un proceso para preparar 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino) propanoato de (S)-isopropilo, el cual comprende:

poner en contacto 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo con un producto obtenido al hacer reaccionar un haluro de t-butilmagnesio con 1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona con un haluro de t-butilmagnesio [sic].

54. El proceso de la reivindicación 53, donde el contacto ocurre en un medio que tiene una temperatura que varía de alrededor de 0°C a alrededor de 40°C.

55. El proceso de la reivindicación 53, donde el contacto ocurre en un medio que tiene una temperatura que varía de alrededor de 0°C a alrededor de 30°C.

56. El proceso de la reivindicación 53, donde la relación molar de haluro de t-butilmagnesio a 1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona varía de alrededor de 2 a alrededor de 2.2.



57. El proceso de la reivindicación 53, donde la relación molar de haluro de t-butilmagnesio a 1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona es de alrededor de 2.1.

58. El proceso de la reivindicación 53, donde el haluro de t-butilmagnesio es cloruro de t-butilmagnesio.

59. Un proceso para preparar 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino) propanoato de (S)-isopropilo sustancialmente puro, el cual comprende:

obtener 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino) propanoato de (S)-isopropilo de acuerdo con el proceso de la reivindicación 52 y

cristalizar el 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino) propanoato de (S)-isopropilo así formado.

60. El proceso de la reivindicación 32, donde la base no nucleofílica se encuentra presente en una cantidad que varía de alrededor de 0.01 a alrededor de 10 equivalentes molares con relación a la cantidad molar total de 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo y 2-(((R)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino) propanoato de (S)-isopropilo.

61. Un proceso para preparar 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino) propanoato de (S)-isopropilo sustancialmente puro, el cual comprende:

obtener 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)

14

propanoato de (S)-isopropilo de acuerdo con el proceso de la reivindicación 53 y

cristalizar el 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo así formado.

62. El método de acuerdo con la reivindicación 5, donde el sujeto es humano.