



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-122148

54. TITULO

PROCESO PARA LA PREPARACION DE ENTECAVIR Y NUEVOS INTERMEDIARIOS

DEL MISMO VIA LA OXIDACION CARBONO-SILICIO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO

PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

Handwritten signature or mark.

AS: 102.546



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-122148-00000-0000

Fec: 2006-12-04 16:02:15 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tte. 11 PATENTERYII

Eva: 378 FASE NACIONAL

Act: 411 PRESENTACION

F 6806: 194

ión

FORMULARIO ÚNICO 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: BRISTOL - MYERS SQUIBB
COMPANYDirección: P.O. Box 4000, Route 206 and Province
Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos
de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: Fax

E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4

Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80 410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: Maotang X. ZHOU, Emily A. REIFF, Pufushotham VEMISHETTI,
Yadagiri R. PENDRI, Anbarish K. SINGH, Siva J. PRASAD, Ulhas P. DHOKTE, Xinhua QIAN,
Pia MOUNTFORD, Kerry B. HARTUNG, Helen SAILESDirección: 8024 Singletree Lane, Jamesville, New York 13078 (US); 24 West Foch Avenue, Milltown,
New Jersey 08850 (US); 53 Chesapeake Road, Monmouth Junction, New Jersey 08852 (US); 54 Aspen
Drive, South Glastonbury, Connecticut 06073 (US); 12 Alfred Drive, Bordentown, New Jersey 08505
(US); 56 Jared Boulevard, Kendall Park, New Jersey 08824 (US); 6 Crestview Drive, Kendall Park, New
Jersey 08824 (US); 3 Old Field Court, Flemington, New Jersey 08822 (US); State Road #2, Km 56.4,
Barceoneta, 00817 (PR); 403 Ripplebrook Lane, Minoa, New York 13116 (US); 34 Coleman Crescent,
Lusk Village, Lusk, Dublin (IE), (Respectivamente).

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América, Puerto Rico e Irlanda

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/019633

Fecha 03-06-2005

Publicación Internacional No. WO/2005/118585 A1

Fecha 15-12-2005

Título (54): PROCESO PARA LA PREPARACION DE ENTECAVIR Y NUEVOS INTERMEDIARIOS DEL MISMO
VIA LA OXIDACION CARBONO-SILICIO

7 Clasificación Internacional (51) _____

8 Prioridad

SI ☒NO ☐(33) País de
Origen

US

US

(32) Fecha

04-06-2004

02-06-2005

(31) Número de Solicitud

60/576,899

11/143,268

9 Comprobante de pago No. 06-86.806

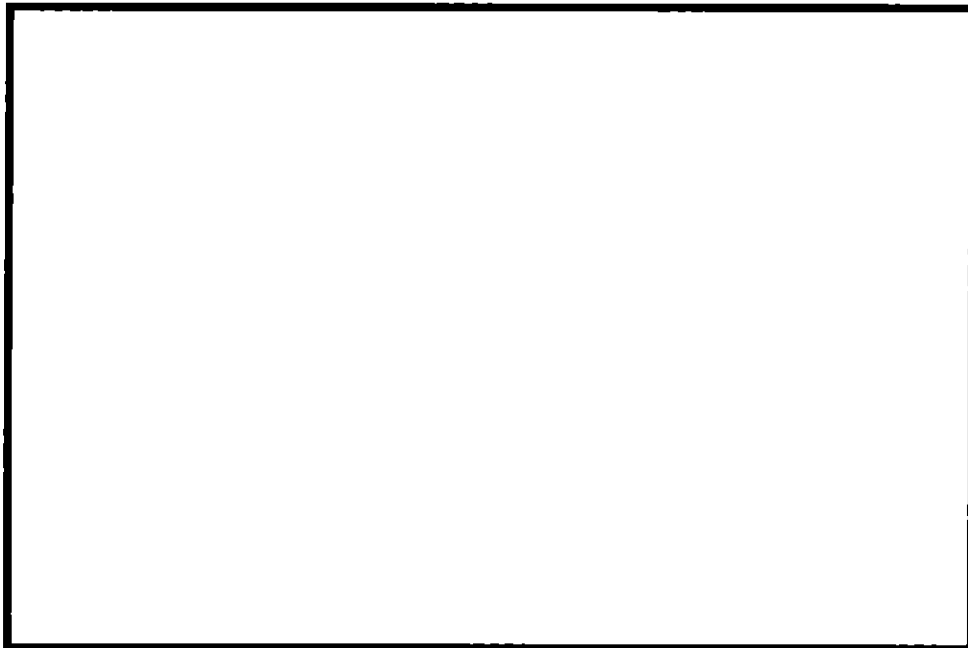
Fecha 01-12-2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2020-F06 (01-11-15)

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☐ 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 examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Documentos PCT
Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

As 102.546

3



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-122148- -00000-0000
Fec: 2005-12-04 16:09:15 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tril 11 PATENTEYI
Ene 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 194

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 600176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 86,606
FECHA : NOVIEMBRE 6 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIBARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55182324	03/11/2006	10,620,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 December 2005 (15.12.2005)

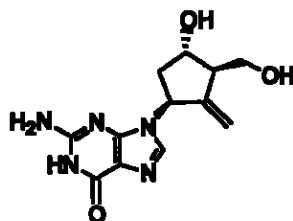
PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/118585 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 473/18 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HN, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US2005/019633
- (22) International Filing Date: 3 June 2005 (03.06.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/576,899 4 June 2004 (04.06.2004) US
11/143,268 2 June 2005 (02.06.2005) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).
- (72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): ZHOU, Maotang X. [US/US]; 6024 Singtree Lane, Jamesville, New York 13078 (US). REIFF, Emily A. [US/US]; 24 West Foch Avenue, Milltown, New Jersey 08850 (US). VEMISHETTI, Purushotham [US/US]; 53 Chesapeake Road, Monmouth Junction, New Jersey 08852 (US). FENDEL, Yedigirli R. [US/US]; 54 Aspen Drive, South Glastonbury, Connecticut 06073 (US). SINGH, Ambarish R. [IN/US]; 12 Alfred Drive, Bordentown, New Jersey 08505 (US). PRASAD, Siva J. [US/US]; 56 Jared Boulevard, Kendall Park, New Jersey 08824 (US). DHOKTE, Uthas P. [US/US]; 6 Crestview Drive, Kendall Park, New Jersey 08824 (US). QIAN, Xinhua [US/US]; 3 Old Field Court, Flemington, New Jersey 08822 (US). MOUNTFORD, Pia [US/US]; State Road #2, Km 56.4, Barcelona, 00617 (PR). HARTUNG, Kerry B. [US/US]; 403 Ripplebrook Lane, Minoa, New York 13116 (US). SAILES, Helen [GB/IE]; 34 Coleman Crescent, Lusk Village, Lusk, Dublin (IE).
- (74) Agents: GU, Henry H. et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).
- Declarations under Rule 4.17:
as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HN, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- Published:
with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF ENTECAVIR AND NOVEL INTERMEDIATES THEREOF VIA CARBON-SILICON OXIDATION



(I)

(57) Abstract: Processes for preparing entecavir (I) and novel intermediates thereof using carbon-silicon oxidation.

WO 2005/118585 A1

5

WO 2005/118585 A1



— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

**PROCESS FOR THE PREPARATION OF ENTECAVIR AND NOVEL
INTERMEDIATES THEREOF VIA CARBON-SILICON OXIDATION**

RELATED APPLICATION

- 5 [0001] This application claims the priority benefit of U.S. Provisional Application No. 60/576899 filed June 4, 2004, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

BACKGROUND OF THE INVENTION

- 10 [0002] Entecavir, [1S-(1 α , 3 α , 4 β)]-2-amino-1,9-dihydro-9-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-methylenecyclopentyl]-6H-purin-6-one monohydrate, is currently being used as a drug for treating hepatitis B viral infections.

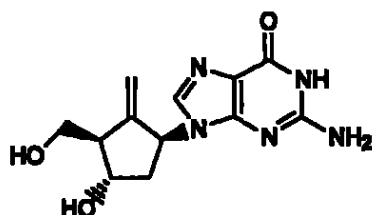
- [0003] Entecavir and its use as an antiviral agent are described by Zahler *et al.* in U.S. Patent 5,206,244. Improved processes of preparing entecavir are described by
15 Bisacchi *et al.*, in WO 98/09964, and by Pendri *et al.*, in WO2004/052310 and US20040192912. The disclosure of each of the foregoing patent or patent applications is herein incorporated by reference in its entirety.

- [0004] Colonna *et al.* in WO 01/64221 describe compositions containing a low dose of entecavir administered on a daily basis to treat hepatitis B virus infection
20 and/or co-infections.

- [0005] The discussion of the background to the invention herein is included to explain the context of the invention. This is not to be taken as an admission that any of the material referred to was prior art as at the priority date of any of the claims.

25 **SUMMARY OF THE INVENTION**

- [0006] This invention is directed to various methods for preparing entecavir as recited in the claims appended hereto. Entecavir is the monohydrate of the compound of formula I, which has the structural formula shown below:



1 (entecavir)

[0007] This invention is also directed to various intermediates useful in the preparation of entecavir and the methods of preparing such intermediates.

5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Abbreviations

[0008] For ease of reference, the following abbreviations are used in this application and have the meanings given below:

	AcOH	acetic acid
10	Ac ₂ O	acetic anhydride
	AP	HPLC area percent
	Bn	benzyl
	BnBr	benzyl bromide
	BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol
15	CHP	cumene hydroperoxide, or α,α-dimethylbenzylhydroperoxide
	CSA	(1 <i>R</i>)-(-)-camphorsulfonic acid
	DCM	dichloromethane
	DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
	(-)-DIPT	diisopropyl D-tartrate
20	DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
	DMSO	dimethyl sulfoxide or methyl sulfoxide
	EtOAc	ethyl acetate
	FMSA	fluoromethane sulfonic acid
	KHMDS	potassium hexamethyldisilazide or potassium bis(trimethylsilyl)amide
25	KOtBu	potassium <i>tert</i> -butoxide
	MCPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
	MSA	methanesulfonic acid
	NMP	1-methyl-2-pyrrolidinone

	PMB	<i>para</i> -methoxybenzyl
	PMBCl	<i>para</i> -methoxybenzyl chloride
	PPTS	pyridinium 4-toluenesulfonate
	PTSA	<i>para</i> -toluene sulfonic acid
5	RAP	relative area percent
	TBAF	tetrabutylammonium fluoride
	TBAHS	tetrabutylammonium hydrogensulfate
	TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
	TFA	trifluoroacetic acid
10	THF	tetrahydrofuran
	TFMSA	trifluoromethanesulfonic acid
	Ti(OiPr) ₄	titanium isopropoxide
	TIOF	triisopropyl orthoformate

15

Definitions

[0009] The following terms shall have, for the purposes of this application, including the claims appended hereto, the respective meanings set forth below. It should be understood that when reference herein is made to a general term, such as acid, base, oxidizing agent, etc. one skilled in the field may make appropriate selections for such reagents from those given in the definitions below, as well as from additional reagents recited in the specification that follows, or from those found in literature references in the field.

[0010] "Anhydride" refers generally to compounds that will react with water or solvent to form an acid, e.g., including carboxylic acid anhydrides having the formula $R-C(=O)-O-C(=O)R'$, wherein R and R' are selected from alkyl or aryl groups, as defined below, more preferably, wherein R and R' are selected from methyl and ethyl.

[0011] "Acid" refers to any compound that contains hydrogen and dissociates in water or solvent to produce positive hydrogen ions, as well as Lewis acids, including but not limited to acids such as hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, acetic acid, trihaloacetic acid (e.g., TFA), hydrogen bromide, maleic acid, sulfonic acids such as toluenesulfonic acids and camphorsulfonic acids, propionic acids such as (*R*)-chloropropionic acid, phthalamic acids such as *N*-[(*R*)-1-(1-naphthyl) ethyl]

phthalamic acid, tartaric acids such as *L*-tartaric acid and dibenzyl-*L*-tartaric acid, lactic acids, camphoric acids, aspartic acids, citronellic acids, BCl_3 , BBr_3 , and so forth. Thus, the term includes weak acids such as ethanoic acid and hydrogen sulfide; strong organic acids such as methanesulfonic acid, trifluoroacetic acid, and so forth.

5 [0012] "Alkyl" as used herein includes linear or branched alkyl groups having from one to twelve carbon atoms, more preferably from one to eight carbon atoms, and most preferably, from one to four carbon atoms, unless otherwise specifically described. The term alkyl includes such groups optionally having up to four (more preferably 0 to 2), substituents selected from the group of non-interfering substituents
10 recited below. The term lower alkyl refers to alkyl groups having from one to four carbon atoms. When a subscript is used with reference to an alkyl or other group, the subscript refers to the number of carbon atoms that the group may contain. For example, the term " $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl" refers to alkyl groups of 1 to 4 carbon atoms, which include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, and *t*-butyl. Alkyl moieties
15 incorporated in other radicals are also linear or branched, unless specifically described otherwise. When the term alkyl is used as a prefix in conjunction with another group, as in alkylaryl, this means the alkyl as defined above is present as a divalent moiety (i.e., alkylene), creating a linkage to the other named group. Thus, alkylaryl includes benzyl and the like.

20 [0013] "Alkoxy" as used herein includes alkyl groups as defined above, bonded through an oxygen atom, i.e., -O-alkyl . " $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy" refers to $\text{-O-C}_1\text{-C}_4$ alkyl.

[0014] "Alkali metal salt" refers to salts formed with alkali metals, preferably salts of sodium, lithium or potassium.

[0015] "Allyl" refers to the group $\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$, as well as such groups
25 optionally having one or more (preferably 0 to 1) non-interfering substituents as defined below.

[0016] "Anti-oxidant" refers to a chemical compound or complex that is effective to slow or inhibit the rate of an oxidation reaction. Exemplary anti-oxidants may include, without limitation, β -carotene, ZrO_2 , aromatic amines, phenols, quinones
30 including BHT, citric acid, ascorbic acid, vitamin E, benzoic acid, phosphoric acid, and so forth.

X 10

[0017] "Aryl" includes monocyclic or bicyclic aromatic groups having 6 to 12 carbon atoms in the ring portion, i.e., phenyl and naphthyl, as well as heteroaryl groups, e.g., 4 to 7 membered monocyclic, 7 to 11 membered bicyclic, or 10 to 15 membered tricyclic aromatic ring systems, which have at least one heteroatom and at least one carbon atom-containing ring. Exemplary monocyclic heteroaryl groups include pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, furanyl, thienyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl and the like. Exemplary bicyclic heteroaryl groups include indolyl, benzothiazolyl, benzodioxolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, quinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, and the like. The term "aryl" includes aryl groups optionally having up to four (preferably 0 to 2) non-interfering substituents.

[0018] "Base" when used herein includes hydroxides or alkoxides, hydrides, or compounds such as amine and its derivatives, that accept protons in water or solvent. Thus, exemplary bases include, but are not limited to, alkali metal hydroxides and alkoxides (i.e., MOR, wherein M is an alkali metal such as potassium, lithium, or sodium, and R is hydrogen or alkyl, as defined above, more preferably where R is straight or branched chain C₁₋₅ alkyl, thus including, without limitation, potassium hydroxide, potassium *tert*-butoxide, potassium *tert*-pentoxide, sodium hydroxide, sodium *tert*-butoxide, lithium hydroxide, etc.); other hydroxides such as magnesium hydroxide (Mg(OH)₂) or calcium hydroxide (Ca(OH)₂), barium hydroxide (Ba(OH)₂); alkali metal hydrides (i.e., MH, wherein M is as defined above, thus including, without limitation, sodium, potassium, and lithium hydrides); alkylated disilazides, such as, for example, potassium hexamethyldisilazide and lithium hexamethyldisilazide; carbonates such as potassium carbonate (K₂CO₃), sodium carbonate (Na₂CO₃), potassium bicarbonate (KHCO₃), and sodium bicarbonate (NaHCO₃), alkyl ammonium hydroxides such as tetrabutyl ammonium hydroxide (TBAH) and so forth. Aqueous bases include metal hydroxides, for example, hydroxides of Group 1 / Group 2 metals such as Li, Na, K, Mg, Ca, etc. (e.g., aqueous LiOH, NaOH, KOH, etc.), alkyl ammonium hydroxides, and aqueous carbonates. Non-aqueous bases include but not limited to, amines and their derivatives, for example, trialkyl amine (e.g., Et₃N, diisopropylethyl amine, etc.), and aromatic amine

(e.g., Ph-NH₂, PhN(Me)H, etc.); alkali metal alkoxides; alkali metal hydrides; alkylated disilazides; and non-aqueous carbonates.

[0019] "Benzyl" includes the group -CH₂-phenyl, as well as such groups optionally containing non-interfering substituents on the methyl or phenyl portions of the benzyl, unless otherwise indicated.

[0020] "Benzyl halide" refers to a benzyl group having a halide substituent on the alkyl portion of the benzyl group, i.e., Ph-CH₂-X, wherein X is halide, and Ph denotes a phenyl ring as defined below.

[0021] "Benzyloxy" refers to the group -O-benzyl, wherein the benzyl moiety is as described immediately above.

[0022] "Diastereoselective epoxidation" refers to a reaction wherein one diastereomeric epoxide is preferentially formed. The term "diastereoselective epoxidation" thus includes Sharpless epoxidations wherein epoxidation of an allylic alcohol preferentially gives one enantiomer. However, the term "diastereoselective epoxidation" as used herein also more broadly covers the epoxidation of a diastereomeric compound, or the epoxidation of an otherwise non-racemic compound. The term "diastereoselective epoxidation" is intended to include enantioselective

epoxidation of olefins as described in Bonini and Righi, "A Critical Outlook And Comparison of Enantioselective Oxidation Methodologies of Olefins", Tetrahedron, Vol. 58 (2002), at pp. 4981-5021, incorporated herein by reference.

[0023] "Halide" or "halo" refers to F, Cl, Br, or I.

[0024] "Halogenated methanesulfonic acid" refers to methanesulfonic acid substituted with one, two or three halogens, for example, monofluoromethanesulfonic acid, difluoromethanesulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, monochloromethanesulfonic acid, dichloromethanesulfonic acid, trichloromethanesulfonic acid, monobromomethanesulfonic acid, dibromomethanesulfonic acid, tribromomethanesulfonic acid, monoiodomethanesulfonic acid, and diiodomethanesulfonic acid.

[0025] "Hydride reagent" refers to reagents that are capable of delivering H⁻ ions. Exemplary hydride reagents include, but are not limited to, lithium aluminum hydride (LiAlH₄), sodium borohydride (NaBH₄), Red-Al® (sodium bis[2-methoxyethoxyaluminum] hydride), zinc borohydride, diisobutylaluminum hydride,

3 12

sodium borohydride-cerium chloride, lithium triethylborohydride, lithium 9-BBN hydride, 9-BBN pyridine, borane-sulfide complex, 5,5-diphenyl-2-methyl-3,4-propan-1,3,2-oxazaborolidine (Corey Reagent), lithium tri-*tert*-butoxyaluminum hydride, sodium cyanoborohydride, lithium tri-*sec*-butyl borohydride (L-Selectride®),

5 diisobutylaluminum chloride, borane-tetrahydrofuran complex, and the like.

[0026] "Hydroperoxide" means a compound or complex comprising the hydroperoxide moiety HO₂⁻, such as compounds having the formula (R^POOH), wherein R^P can be hydrogen (e.g., hydrogen peroxide H₂O₂), or can be an alkyl, substituted alkyl, aryl, alkylaryl, substituted aryl, or substituted alkylaryl or other

10 moiety (including without limitation compounds wherein the methyl moiety of the benzyl group is optionally substituted). Hydroperoxides thus include α,α-dimethylbenzylhydroperoxide, *tert*-butylhydroperoxide, and the like.

[0027] "Hydroxy protecting groups" means those groups that one skilled in the field would recognize as being suitable to protect the -OH substituent on an alkyl or

15 ringed system as described herein and which may be removed under deprotection conditions known to those skilled in the field as set forth, for example, in the latest edition of Greene and Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, incorporated herein. As an illustration, nonlimiting examples of hydroxy protecting groups include

ether protecting groups (e.g. benzyl ethers, silyl ethers such as *tert*-butyldimethylsilyl ether), esters (e.g., benzoate, acetate), and acetals (e.g., MOP).

20

[0028] "Homochiral diester of tartaric acid" as used herein includes single diastereomers of alkyl tartrates including diethyl tartrate and diisopropyl tartrate.

[0029] "Metal catalyst" refers to compounds and complexes including metallic elements that are effective as catalysts and encompasses, without limitation,

25 "transition metal catalysts." Metal catalysts include, without limitation, titanium (IV) isopropoxide, palladium salts such as palladium (0) catalyst, e.g., tetrakis(triphenylphosphine)palladium, copper(I)triflate, rhodium(II) acetate, Rh₆(CO)₁₆, and so forth.

[0030] "Non-interfering substituent" refers to a substituent that is bonded to a

30 compound or complex identified herein that does not render the compound or complex inoperable, with regard to the functionality or object to be achieved with the particular compound or complex, and which is compatible with the reaction sequences

13

detailed herein. Such substituents may be selected by one skilled in the field depending on the particular reaction step and function to be achieved. Exemplary non-interfering substituents may include without limitation groups such as alkyl, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, -OR, -SR, -C(=O)R, -CO₂R, 5 aryl, alkylaryl, C₃₋₇cycloalkyl, -NRR'₂, -NRC(=O)R', -SO_(q)R", -NRSO_(q)R", -SO_(q)R", -C(=O)NRR', and the like; and alkyl groups substituted with one to four (preferably 1 to 2) of halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, -OR, -SR, -C(=O)R, -CO₂R, aryl, alkylaryl, C₃₋₇cycloalkyl, -NRR'₂, -NR-C(=O)R', -SO_(q)R", -NRSO_(q)R", -SO_(q)R", -C(=O)NRR', and the like, wherein R and R' are 10 hydrogen, alkyl, benzyl, or aryl, as defined above, R" is alkyl, benzyl, or aryl, as defined above, and q is 1, 2 or 3.

[0031] "Orthoformate derivatives" means reagents effective for the preparation of dioxolanes from vicinal diol moieties, or for the preparation of imidazole rings from vicinal diamines on, for example 5,6-diaminopyrimidine derivatives. Non-limiting 15 examples include triethylorthoformate, trimethylorthoformate, triisopropylorthoformate, diethoxymethyl acetate, and di-isopropylloxymethylacetate.

[0032] "Oxidizing agent," or "oxidizing source" refers to any compound or complex that is known in the field for its effects in converting a functional group in a 20 molecule from a lower oxidation state to a higher oxidation state. For example, oxidizing agents may include, without limitation, *m*-CPBA, hydrogen peroxide, AcOOH in AcOH, potassium peroxymonosulfate, sodium periodate, sodium percarbonate, potassium permanganate, ruthenium oxide, and the like. Oxidizing agents may be used in the presence of one or more additives, such as KF, KHCO₃, NEt₃, AcONa, and the like. As one skilled in the field will appreciate, additives may 25 be selected depending on the particular oxidizing agents used and the reaction conditions.

[0033] "Per-acid" as used herein includes without limitation, magnesium monoperoxyphthalate (MPPA), perbenzoic acids, and peracetic acid.

[0034] "Peroxyhydrates" are crystalline adducts containing molecular hydrogen 30 peroxide, for example, sodium carbonate peroxyhydrate (known commercially as sodium percarbonate, e.g., Na₂CO₃·1.5 H₂O₂), urea peroxyhydrate (CO(NH₂)₂·H₂O₂),

the peroxohydrate of melamine, ($C_3H_6N_6H_2O_2$), sodium pyrophosphate peroxohydrate ($Na_4P_2O_7 \cdot 2 H_2O_2$), sodium sulfate peroxohydrate hydrate ($2 Na_2SO_4 \cdot H_2O_2 \cdot 2 H_2O$), potassium carbonate peroxohydrates, rubidium carbonate peroxohydrates, and cesium carbonate peroxohydrates (the last three have the general formula $M_2CO_3 \cdot 3H_2O_2$).

5 [0035] "Phenyl" includes phenyl rings optionally substituted with up to four (preferably 0 to 2) non-interfering substituents as defined above. When the term phenyl is used as a suffix following another term, as in alkylphenyl, or alkoxy phenyl, this means the phenyl group is connected via a divalent moiety of the other, specifically-named group. Thus, alkylphenyl includes benzyl, phenylethyl, and the like.

[0036] "Protecting group" includes without limitation such groups as are set forth, for example, in the latest edition of Greene and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, incorporated herein by reference.

15 [0037] "Reducing reagent" refers to any compound or complex that is known in the field for its effects in converting a functional group in a molecule from one oxidation state to a lower oxidation state. Exemplary reducing reagents include, without limitation, $NaBH_4$, LAH, lithium borohydride, diisobutylaluminum hydride, sodium bis(2-methoxyethoxyaluminum) hydride, and the like. The term "reducing reagent" will include "hydride reagents" as recited above.

[0038] "Strong non-nucleophilic base" means a non-aqueous base that does not act as a nucleophile, such as lithium, sodium or potassium bistrimethylsilylamide, lithium diisopropylamide, potassium, lithium, or sodium hydride.

25 [0039] "Tertiary amine base" means a trialkylamine, such as triethylamine, *N,N*-dimethylethylamine, diisopropylethylamine (Hunig's base) or tetramethylenediamine (TMEDA), or a nitrogen containing heterocycle, such as pyridine.

[0040] "Trimethylsilylating reagent" means a reagent effective to prepare a trimethylsilyl ether from an alcohol. Non-limiting examples include

30 chlorotrimethylsilane, trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate, and the like.

[0041] Additionally, it should be understood in the methods of preparation and claims herein, that the pronoun "a", when used to refer to a reagent, such as "a base", "a

Xy 15

metal catalyst", "a hydroperoxide" and so forth, is intended to mean "at least one" and thus, include, where suitable, single reagents as well as mixtures of reagents. Thus, for example, a reaction step involving use of "a base", or for example, involving use of "a base selected from one of potassium hydroxide, potassium *tert*-butoxide,

5 potassium *tert*-pentoxide, sodium hydroxide, sodium *tert*-butoxide, lithium hydroxide," encompasses use of potassium hydroxide as a base, or, where appropriate, mixtures of potassium hydroxide plus one or more additional bases set forth in the group from which a selection may be made. One skilled in the field may make appropriate selections given the reactions steps and conditions and result to be

10 achieved.

Methods of Preparation

- [0042] The compound entecavir and novel intermediates therefore may be prepared by the exemplary processes described in the following reaction Schemes.
- 15 Exemplary reagents and procedures for these reactions appear hereinafter or are described above. Starting materials can be readily prepared according to methods described in WO2004/052310 and US20040192912. Solvents, temperatures, pressures, starting materials having the desired groups, and other reaction conditions, may be readily selected as appropriate by one of ordinary skill in the art.
- 20 [0043] The compound of formula I (entecavir) can be prepared from an alcohol of formula 1a according to Scheme 1. In the alcohol of formula 1a, R^a is allyl, phenyl, or phenyl substituted with one, two or three C₁-C₄ alkyl or C₁-C₄ alkoxy, preferably R^a is phenyl; and each R^b is independently C₁-C₄ alkyl, preferably methyl. The definitions of R^a and R^b are the same as hereinabove throughout the specification,
- 25 unless otherwise indicated. The primary alcohol moiety of the compound of formula 1a is protected with a PMB protecting group by treatment with PMB-halide (e.g., PMB-Cl), and in the presence of a base and optionally a catalyst (e.g., TBAHS), in an organic solvent such as toluene, to yield a compound of formula 1b. The compound of formula 1b can be converted to a compound of formula 1c via protodesilylation.
- 30 The protodesilylation step can be achieved via reaction with boron trifluoride-acetic acid complex, or a Bronsted acid such as TFA, MSA, FMSA, or tetrafluoroboric acid in an inert solvent, e.g., DCM. Alternatively, protodesilylation can be achieved with a

X 16

base (e.g., a hydroxide such as NaOH or KOH, an alkoxide such as KOtBu) or a strong acid (e.g., TFA), in a polar aprotic solvent such as DMF, DMSO, or NMP, to give the compound of formula 1c. The compound of formula 1c is further oxidized using an oxidizing reagent, for example, H₂O₂, in the presence of KF and KHCO₃ to afford an alcohol of formula 1d. In addition, other methods may also be useful in the transformation of the silyl group to the hydroxyl group, see, e.g., Fleming, I.

(*Chemtracts-Organic Chemistry* 1996, 9, 1-64) and Jones, G.R. *et al.* (*Tetrahedron*, 1996, 52, 7599-7662), both of which are herein incorporated by reference.

[0044] The alcohol of formula 1d is protected as a benzyl ether of formula 1e using a benzyl halide, such as BnBr, in the presence of a base, such as KHMDS or NaH, and in an organic solvent, such as toluene. The PMB group in the compound of formula 1e can be removed upon treatment with DDQ in an organic solvent such as CH₂Cl₂ in the presence of water to yield a compound of formula 1f.

[0045] The compound of formula 1f can then be diastereoselectively epoxidized. For example, the epoxidation can be accomplished using a homochiral diester of tartaric acid, a hydroperoxide, and a metal catalyst, such as a transition metal catalyst, to yield a cyclopentane epoxide of formula 1g. In one embodiment, the homochiral diester is (-)-diisopropyl tartrate [(-)-DIPT], the hydroperoxide is TBHP or CHBP, and the metal catalyst is titanium (IV) isopropoxide. Preferably, the reaction is carried out in an inert solvent such as DCM or toluene.

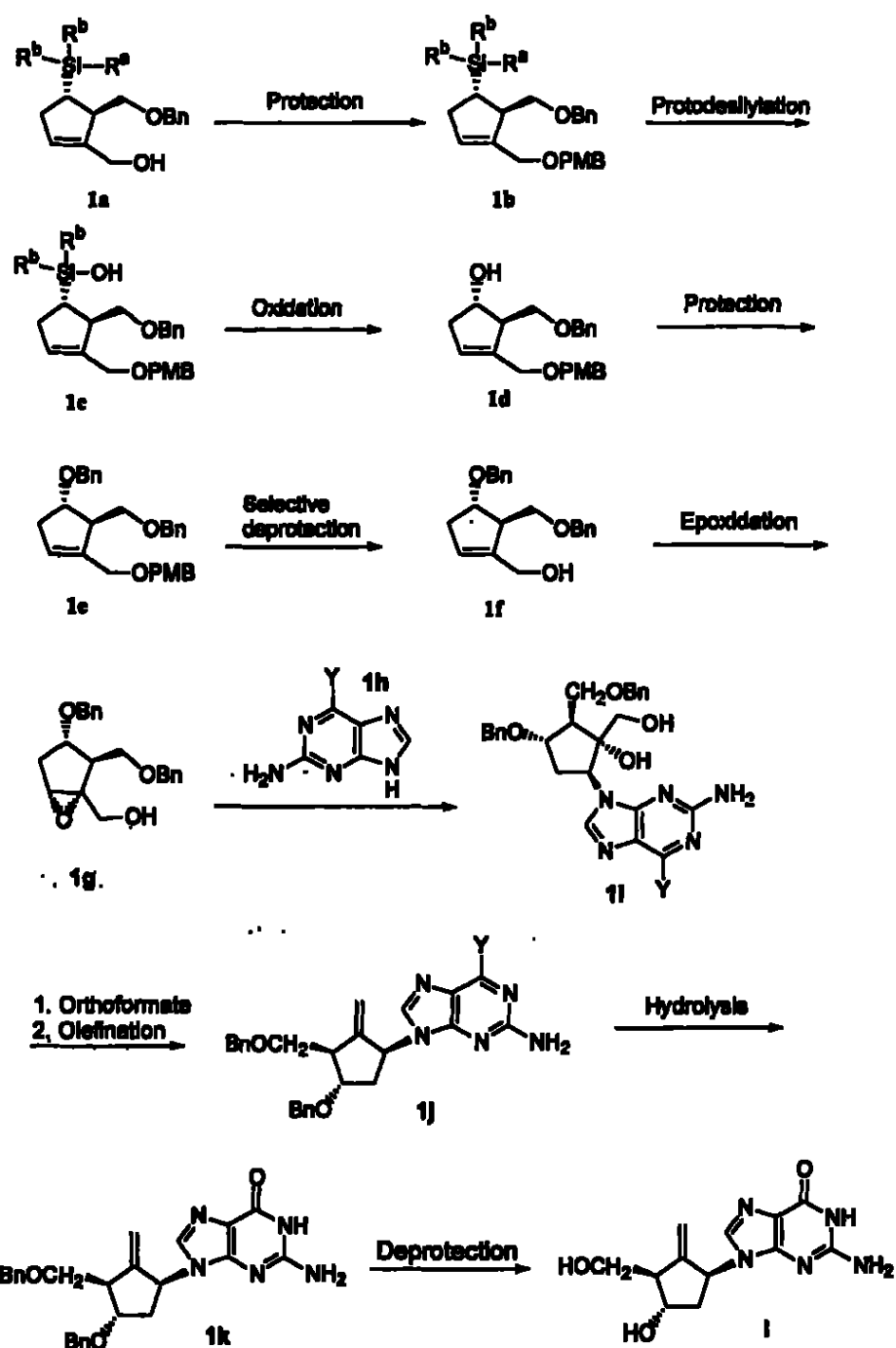
[0046] The epoxide of formula 1g can be subsequently coupled to an alkali metal salt (e.g., lithium) of a purine compound of formula 1h, wherein Y is Cl, Br, I or BnO, in a dipolar aprotic solvent such as DMF to afford a compound of formula 1i. The compound of formula 1h can be prepared according to methods disclosed by Igi *et al.*, in EP 543095 (1993), and by Lolli *et al.*, in *J. Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals*, 41(3), 243-252 (1998). Preferably the coupling of the cyclopentane epoxide of the formula 1g is conducted with the lithium salt of 2-amino-6-benzyloxypurine. The compound of formula 1i, wherein Y is benzyloxy, can be purified by crystallization from solvents such as ethyl acetate and hexanes.

[0047] The vicinal diol moiety of the compound of formula 1i can then be converted to an alkene moiety. In one embodiment, the compound of formula 1i can

be treated with an orthoformate derivative, e.g., trimethyl orthoformate, in the presence of a catalytic amount of an acid such as TFA or PTSA, or acid catalyst such as PPTS. The resulting mixture of dioxolanes (preferably as a crude mixture) is heated with a mixture of acetic anhydride and optionally acetic acid to provide a
5 methylene compound of formula 1j. Alternatively, this reaction can be performed in the presence of antioxidant such as BHT.

[0048] A compound of 1k can be prepared from the compound of formula 1j *via* hydrolysis. In one embodiment wherein Y is OBn, the 6-O-benzyloxy group can be hydrolyzed (as well as any pendant 2-acetamide group formed from the acetylation of
10 the 2-amino group of the purine during the acetic anhydride treatment step) by heating the compound of formula 1j with aqueous mineral acid, such as 2 N HCl to give the methylene compound of formula 1k. In another embodiment wherein Y is Cl, Br or I, the 6-halo group can be hydrolyzed by treatment with aqueous base (e.g., aqueous hydroxide solution). Finally, removal of the remaining benzyl ether protecting group
15 in the compound of formula 1k upon treatment with a Lewis acid such as BCl₃, BBr₃, etc., or a Bronsted acid such as MSA, TFMSA, etc., in an inert solvent such as DCM, provides the compound of formula I.

Scheme 1

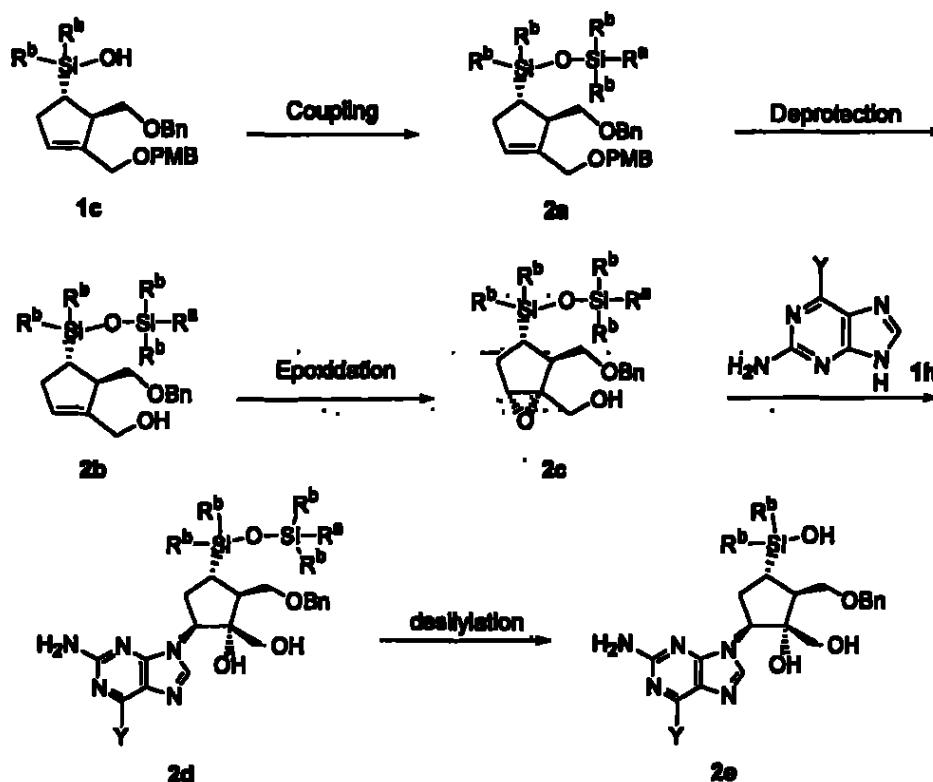


[0049] Alternative syntheses of the compound of formula I are described in Schemes 2 and 3. In Scheme 2, the compound of formula 1c can also be converted to a compound of formula 2a upon treatment with a silylating reagent $R^aSi(R^b)_2$ -halide, wherein said silylating reagent is preferably phenyldimethylchlorosilane, in presence of a base, such as imidazole. Deprotection of the PMB group in the compound of

formula 2a can be achieved using DDQ in an organic solvent such as CH₂Cl₂ in the presence of water to yield an allylic alcohol of formula 2b, which can be converted to a compound of formula 2c via epoxidation as described in Scheme 1. Coupling of the compound of formula 2c with a compound of formula 1h, wherein Y is defined as
 5 above, in the presence of an alkali metal base (e.g., LiOH), and in a dipolar aprotic solvent such as DMF, provides a compound of formula 2d, which can be subsequently transformed to a compound of formula 2e through desilylation, which can be achieved with a base such as KOtBu, in a polar aprotic solvent such as DMSO.

10

Scheme 2



[0050] As shown in Scheme 3, the compound of formula I can also be prepared from a compound of formula 3a, which is disclosed as compounds of formula 78A and 73 in WO 2004/052310. A compound of formula 3b can be prepared from the compound of formula 3a via protodesilylation as described in Scheme 1. The compound of formula 3b can be further converted to a mixture of a compound of formula 3c and a compound of formula 3d upon treatment with an orthoformate derivative, e.g. trimethyl orthoformate, in the presence of a catalytic amount of an acid
 15

JKD

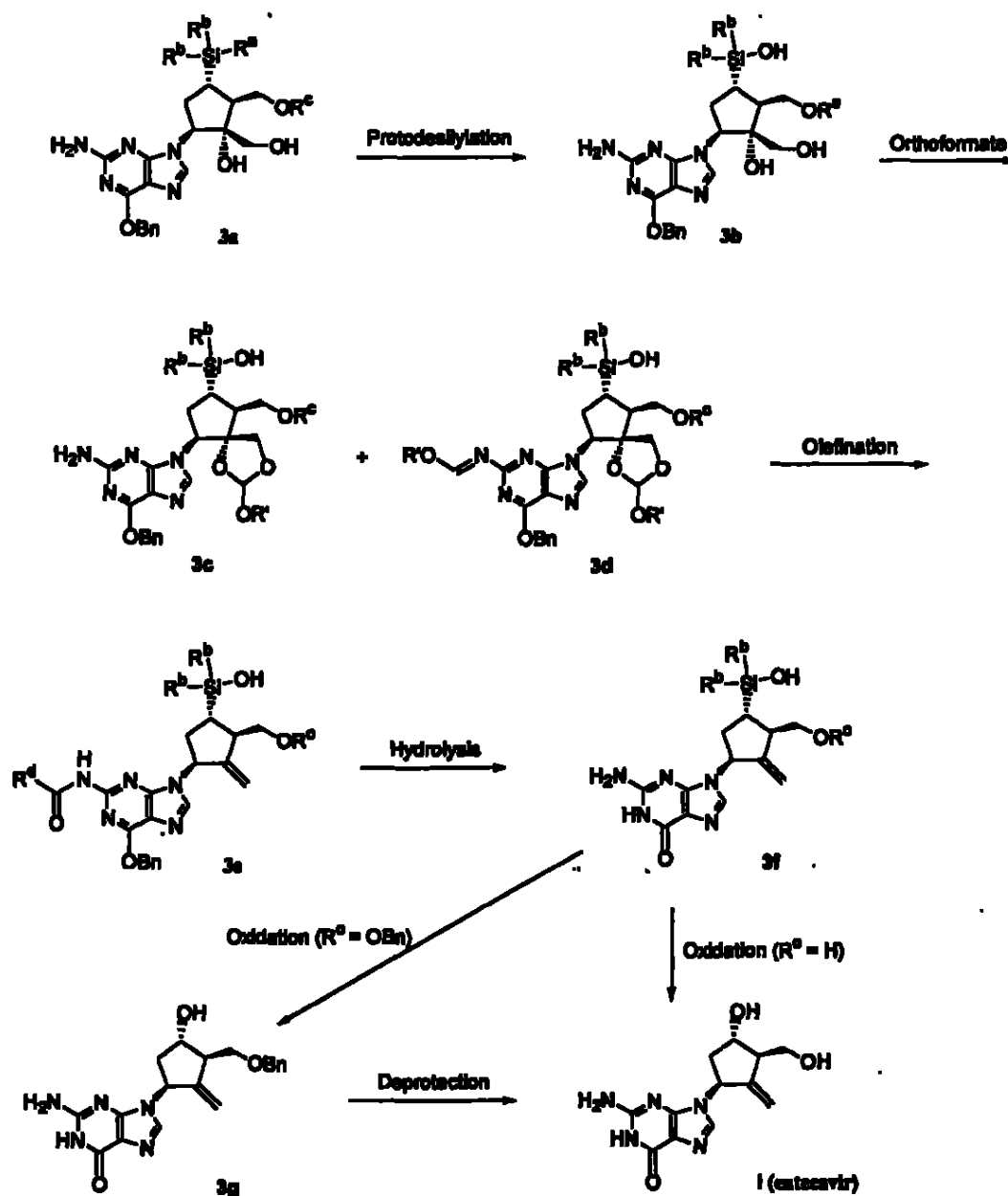
such as TFA or PTSA, or an acid catalyst such as PPTS. The next olefination step was achieved by treating the resulting mixture of compounds 3e and 3d with an acid anhydride having a formula of $R^d-C(=O)-O-C(=O)-R^d$, wherein R^d is C_1-C_4 alkyl, preferably methyl; and optionally an acid having a formula of $R^d-C(=O)OH$, wherein

5 R^d is C_1-C_4 alkyl, preferably methyl; and preferably in the presence of an antioxidant such as BHT, to yield a compound of formula 3e. The definition of R^d is the same as hereinabove throughout the specification, unless otherwise indicated. Hydrolysis of the compound of formula 3e with an aqueous mineral acid, such as 6M HCl, in an organic solvent, such as MeOH, provides a compound of formula 3f. Subsequent

10 oxidation of the compound of formula 3f using the method as described in Scheme 1 affords the compound of formula I (entecavir) when R^e is H; or a compound of formula 3g when R^e is Bn, which can be converted to the compound of formula I (entecavir) by removing the OBn protecting group using the method as described in Scheme 1.

15

Scheme 3

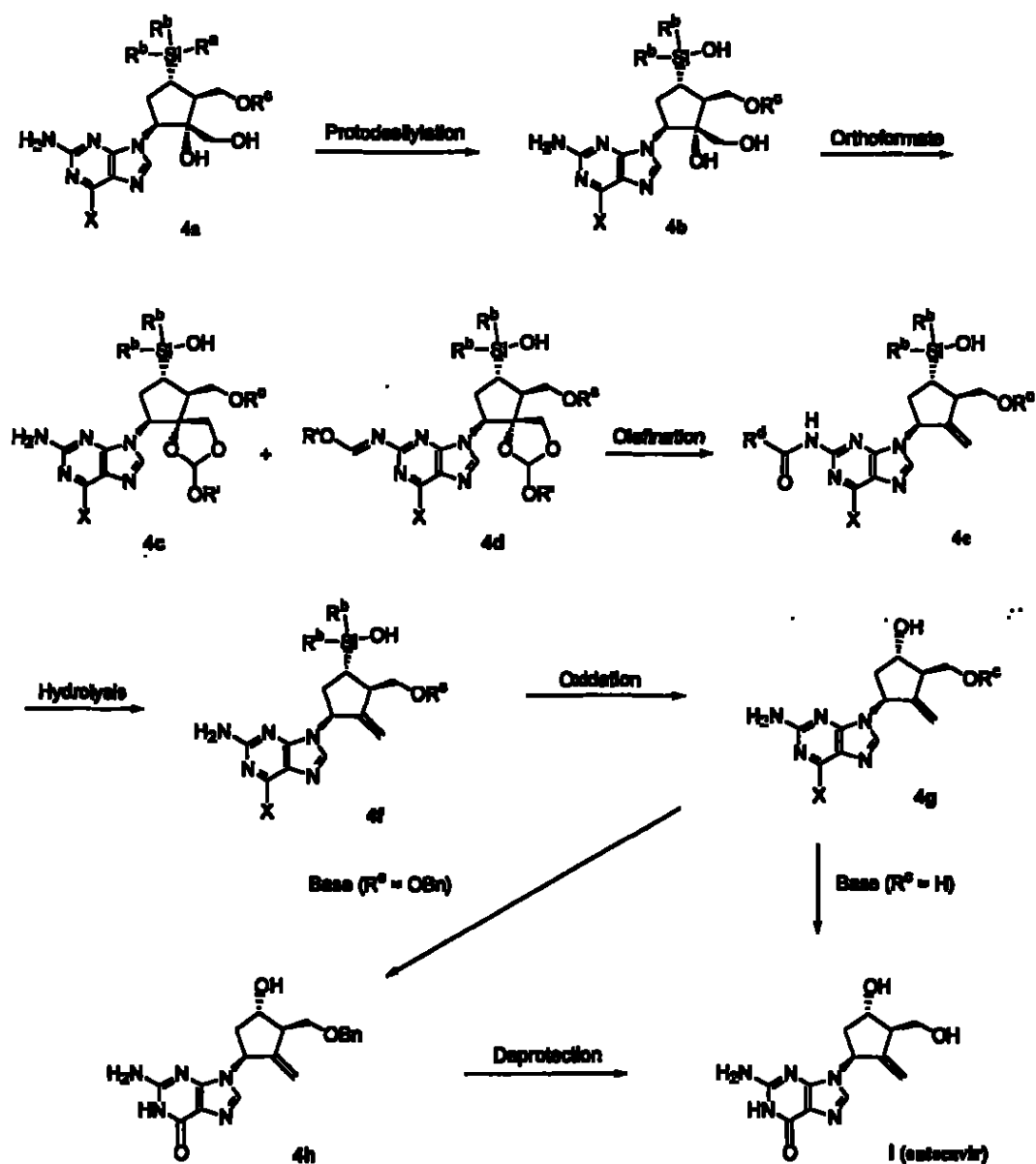


[0051] Similarly, the compound of formula I can be prepared from a compound of formula 4a, wherein X is Cl, Br, or I (iodo), in accordance with Scheme 4. The compound of formula 4a is disclosed as compounds of formula 78B and 73 in WO 2004/052310. The transformation from the compound of formula 4a to a compound of 4f is analogous to the method described in Scheme 3. A compound of formula 4g can be obtained from the compound of formula 4f via oxidation using the method as described in Scheme 1. Hydrolysis of the compound of formula 4g upon

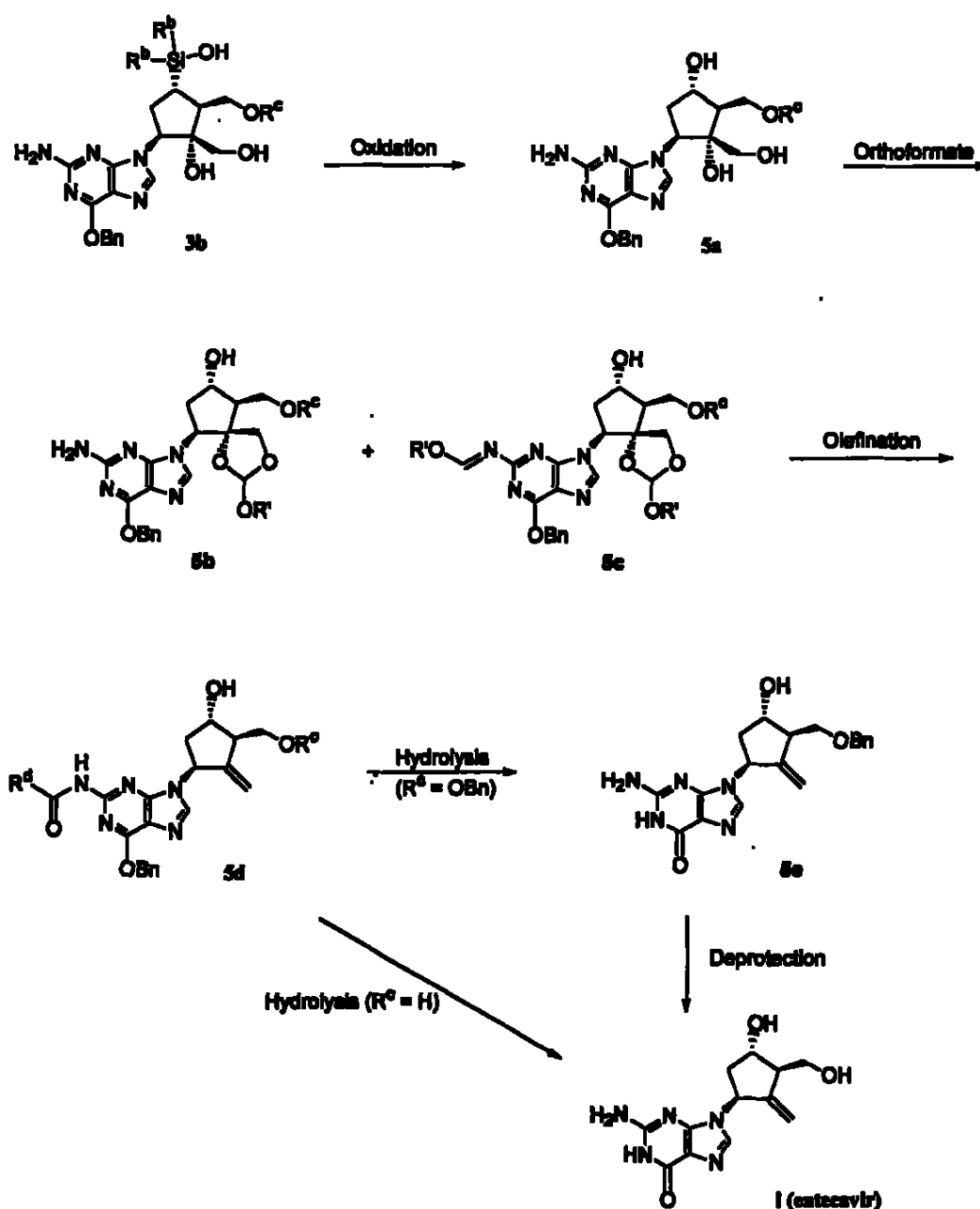
treatment with an aqueous base provides the compound of formula I (entecavir) when R^e is H; or a compound of formula 4h when R^e is Bn, which can be further converted to the compound of formula I by removing the benzyl group as described in Scheme 1.

5

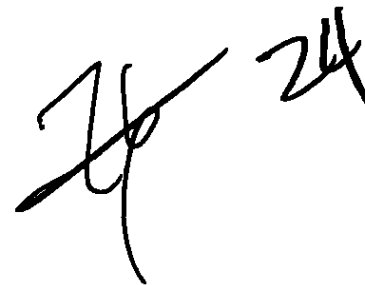
Scheme 4



Scheme 5



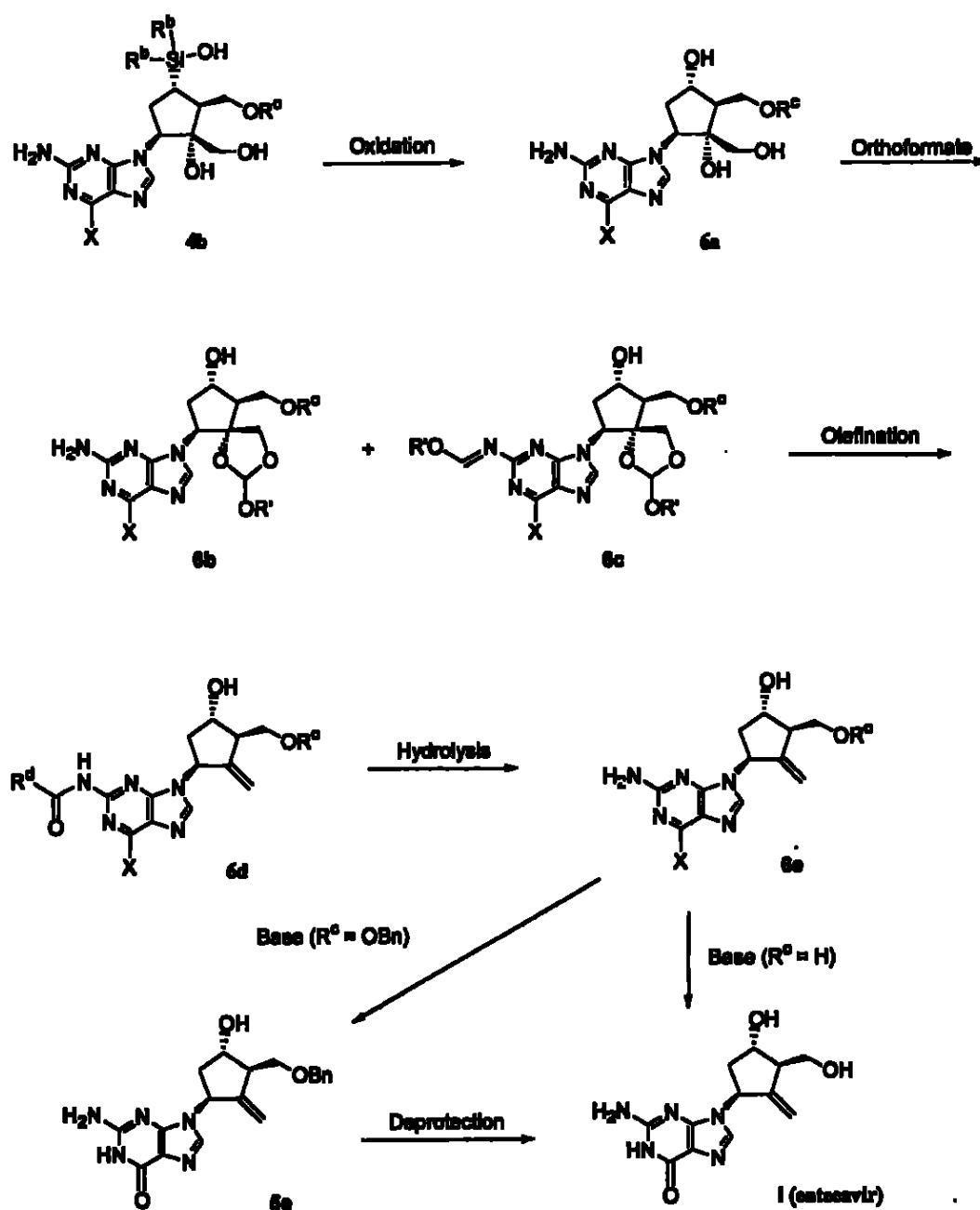
[0052] Scheme 5 describes an alternative synthesis of entecavir from the compound of formula 3b. A compound of formula 5a can be obtained from the compound 3b via the oxidation method as described in Scheme 1. A compound of formula 5d can be prepared from the compound of formula 5a via the steps of orthoformate and olefination as described above. Subsequent hydrolysis of the compound of formula 5d with an aqueous mineral acid, such as 6M HCl, in an organic solvent, such as MeOH, provides the compound of formula I (entecavir) when



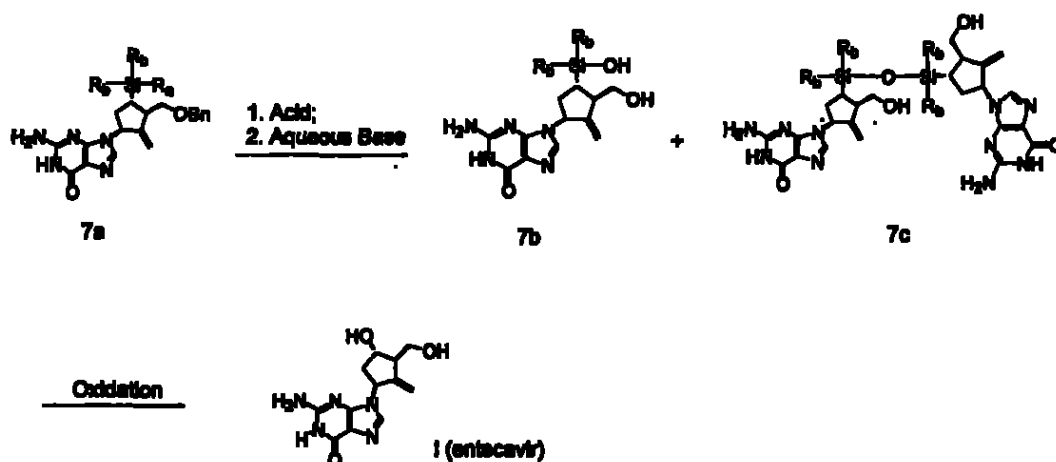
R^c is H; or a compound of formula 5e when R^c is Bn, which can be converted to the compound of formula I (entecavir) via deprotection as described above.

- [0053] Similarly, the compound of formula I can be prepared from a compound of formula 4b, wherein X is Cl, Br, or I (iodo), in accordance with Scheme 6. The
- 5 transformation from the compound of formula 4b to a compound of 6d is analogous to the method described in Scheme 5. Hydrolysis of the compound of formula 6d upon treatment with an aqueous mineral acid, such as 6M HCl, in an organic solvent, such as MeOH, affords a compound of formula 6e. Treating the compound of formula 6e with an aqueous base provides the compound of formula I (entecavir)
- 10 when R^c is H; or the compound of formula 5e when R^c is Bn, which can be further converted to the compound of formula I by removing the benzyl group as described in Scheme 1.

Scheme 6



Scheme 7



[0054] Scheme 7 further describes the synthesis of the compound of formula I

from compound 7a, which can be prepared according to a procedure reported by

5 Pendri *et al* in WO 2004/052310. Treatment of compound 7a with at least one acid selected from: (i) halogenated methanesulfonic acids; and (ii) optionally methanesulfonic acid; preferably a mixture of acids such as trifluoromethanesulfonic acid / methanesulfonic acid, or monofluoromethanesulfonic acid / methanesulfonic acid; followed by treatment with at least one aqueous base (e.g., LiOH, NaOH, KOH, etc.) to provide the compound of formula 7b as the major product (typically about 85% to about 95% yield). The compound of formula 7c (dimer of compound 7b) may also be produced and may account for about 5% to about 15 % of the total yield (for example, 9.5% and 14.5%).

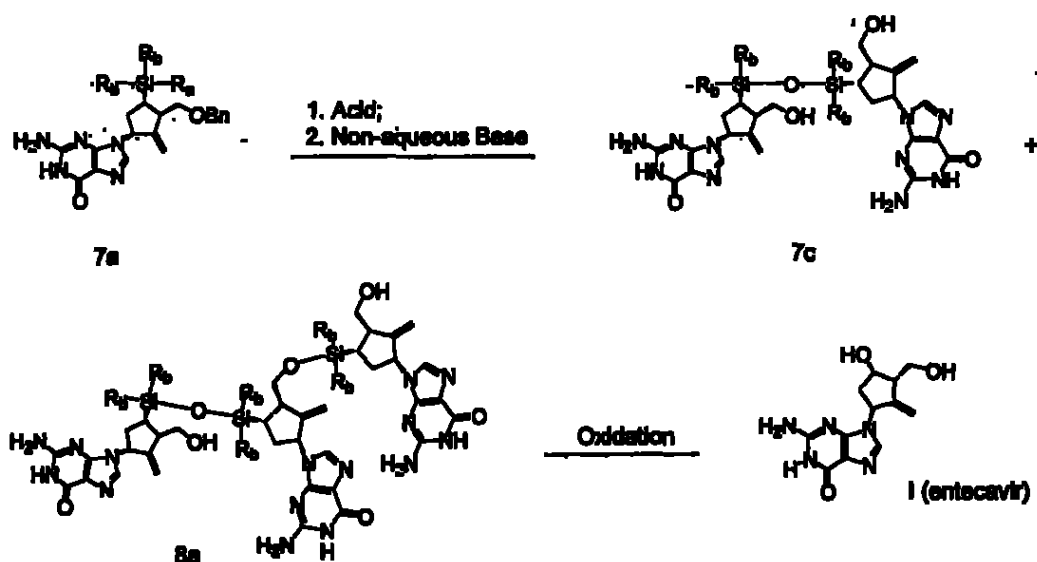
[0055] When a halogenated methanesulfonic acid alone is used, the amount can

15 be less than about 20 mole equivalent, based on 1 mole equivalent of the compound 7a used. For example, the amount of said halogenated methanesulfonic acid can be less than about 10 mole equivalent (e.g., 6 equivalent of monofluoromethanesulfonic acid), based on 1 mole equivalent of the compound 7a used. When a mixture of acids such as methanesulfonic acid / trifluoromethanesulfonic acid is used, the amount of said methanesulfonic acid can be less than about 10 mole equivalent and said trifluoromethanesulfonic acid can be less than about 10 mole equivalent, based on 1 mole equivalent of the compound 7a used. For example, the amount of said methanesulfonic acid can be less than about 7 mole equivalent (e.g., about 1 to about 7 equivalent, or about 1.5 to about 6.7 equivalent, or about 2 equivalent) and said

trifluoromethanesulfonic acid can be less than about 5 mole equivalent (e.g., about 1 to about 5 equivalent, or about 2.5 to about 3.5 equivalent), based on 1 mole equivalent of the compound 7a used.

[0056] Oxidation of compound 7b or a mixture of compound 7b and 7c affords the compound of formula I. The oxidation step may be achieved using at least one oxidizing agent such as peroxohydrates. Peroxohydrates are crystalline adducts containing molecular hydrogen peroxide, for example, sodium carbonate peroxohydrate (known commercially as sodium percarbonate, e.g., $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}_2$), urea peroxohydrate ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$), the peroxohydrate of melamine, (C₃H₆N₆·H₂O₂), sodium pyrophosphate peroxohydrate ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}_2$), sodium sulfate peroxohydrate hydrate ($2 \text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$), potassium carbonate peroxohydrates, rubidium carbonate peroxohydrates, and cesium carbonate peroxohydrates (the last three have the general formula $\text{M}_2\text{CO}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}_2$). The preferred peroxohydrate for this oxidization step is sodium carbonate peroxohydrate.

Scheme 8



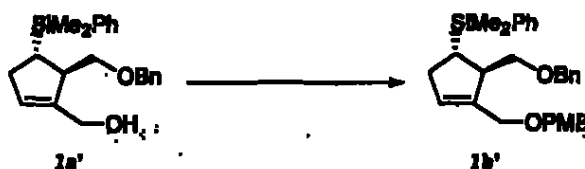
[0057] Alternatively, compound 7a can be treated with at least one acid selected from: (i) halogenated methanesulfonic acids; and (ii) optionally methanesulfonic acid as discussed above, followed by treatment with at least one non-aqueous base (e.g., $\text{NR}^a\text{R}^f\text{R}^g$, wherein R^a , R^f and R^g are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, or said R^g and R^f together with the N to which they are bonded optionally form a

heterocycle), to give the compound of formula 7c as the major product (typically about 80% to about 95% yield). Illustrative bases include tertiary amine bases such as triethylamine, *N,N*-dimethylethylamine, diisopropylethylamine (Hunig's base) or tetramethylenediamine (TMEDA), or a nitrogen containing heterocycle, such as pyridine. The compound of formula 8a may also be formed with up to 20% yield (for example, 5%, 10% or 15%). Further, oxidation of compound 7c or a mixture of compound 7c and 8a affords the compound of formula I. The oxidation step may be achieved using at least one oxidizing agent such as peroxohydrates (e.g., sodium carbonate peroxohydrate) as discussed above.

[0058] The following examples further illustrate the present invention, but should not be construed in any way to limit its scope.

Example 1

15 Preparation of compound 1b':

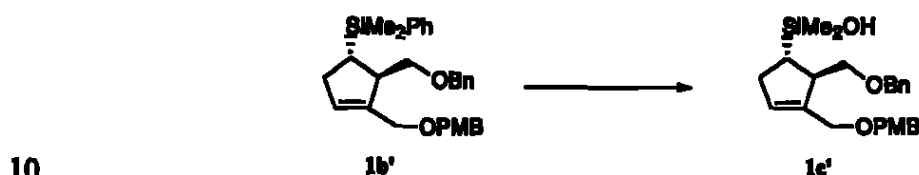


[0059] Compound 1a' (6.02 g, 17.1 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in toluene (6.70 mL). PMB-Cl (para-methoxybenzyl chloride) (7.00 mL, 51.2 mmol, 3.00 equiv) was added followed by TBAHS (tetrabutylammonium hydrogen sulfate) (0.577 g, 1.71 mmol, 0.0100 equiv) and 50% NaOH (6.70 mL). The reaction was stirred for four hours at room temperature. The reaction mixture was combined with water (23 mL) and toluene (50 mL) and the phases were split. The organic layer was washed again with water (23 mL) and the phases were split. The combined aqueous layers were extracted with toluene (50 mL) and the combined organic layers were concentrated by rotary evaporation. Column chromatography of the crude material was done using a 120 gram silica column and a mobile phase gradient of 2-15% ethyl acetate in hexanes. The desired fractions were combined and concentrated to give the compound of formula 1b' (6.17 g) as yellow oil in 76% yield. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.52 (m, 2 H) 7.35-7.22 (m, 9 H), 6.92-6.87 (m, 3 H), 5.71 (s, 1 H),

4.49-4.35 (m, 4 H), 4.06-4.04 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.41-3.37 (m, 1 H), 3.30-3.28 (m, 1 H), 2.92 (s, 1 H), 2.57-2.56 (m, 1 H), 2.33-2.31 (m, 1 H), 1.64-1.59 (m, 1 H), 0.27 (s, 6 H); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 142.8, 139.0, 138.9, 134.3, 131.0, 129.8, 129.7, 129.3, 129.0, 128.7, 128.7, 128.2, 128.1, 114.2, 114.1, 77.6, 73.4, 72.1, 68.1, 55.7, 48.4, 33.8, 25.6, -4.2, -4.2; MS (infusion) = 473 ($\text{M}+\text{H}^+$); HRMS m/e calc'd for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 473.2512, found 473.2501.

Example 2

Preparation of compound 1c':



[0060] Compound 1b' (6.17 g, 13.1 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in DMSO (62 mL) and potassium t-butoxide (5.00 g, 44.0 mmol, 3.37 equiv) was added forming thick slurry. The reaction was stirred at room temperature overnight after which the starting material was not detected by HPLC. The reaction mixture was transferred to a separatory funnel and ethyl acetate (124 mL) and water (124 mL) were charged. The phases were split and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate (2 x 124 mL). The combined organic layer was concentrated to a residue and purified by column chromatography using a 120 gram silica column and a mobile phase gradient of 10-50% ethyl acetate in hexanes. The desired fractions were combined and concentrated to give the compound of formula 1c' (3.50 g) as yellow oil in 65% yield. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.15 (m, 5 H) 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.63 (s, 1 H), 4.40 (q, J = 11.9 Hz, 2 H), 4.26 (q, J = 11.3 Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.72-3.70 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.42 (bs, 1 H), 3.15-3.10 (m, 1 H), 2.93 (s, 1 H), 2.36-2.33 (m, 1 H), 2.09-2.05 (m, 1 H), 1.21 (q, J = 9.3 Hz, 1 H), 0.00 (s, 3 H), -0.05 (s, 3 H); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 142.0, 138.7, 131.9, 131.5, 130.6, 129.7, 129.2, 129.1, 114.9, 76.1, 74.8, 73.0, 68.5, 56.5, 49.5, 34.3, 32.2, 0.0, -1.6; MS (infusion) = 413 ($\text{M}+\text{H}^+$); HRMS m/e calc'd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 413.2148, found 413.2163.

25

Example 3

Preparation of compound 1d:



- [0061] The compound of formula 1c' (1.00 g, 2.42 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in methanol (25 mL) and was heated to 65 °C. KHCO_3 (0.726 g, 7.26 mmol, 3.00 equiv) was dissolved in water (3.4 mL) and added to the reaction. KF (0.281 g, 4.84 mmol, 2.00 equiv) was dissolved in water (0.8 mL) and added to the reaction. A 30% weight solution of H_2O_2 (0.840 mL, 7.26 mmol, 3.00 equiv) was added portion-wise over 30 minutes. The reaction was stirred at 68 °C for 4.5 hours at which point the starting material was not detected by HPLC. The reaction was cooled to 10 °C. NaHSO_3 (1.10 g) was dissolved in water (2 mL) and added to the reaction mixture which was warmed to room temperature and stirred until peroxide was no longer evident by peroxide strip testing. The mixture was passed through a Celite pad which was washed with ethyl acetate (2 x 25 mL). The organic layer was washed with water (20 mL) and 10% brine (10 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The compound of formula 1d as crude yellow oil (0.860 grams, quantitative yield) was carried forward to the next reaction without further purification. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.20 (m, 5 H) 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 5.59 (s, 1 H), 4.41 (q, J = 12.1 Hz, 2 H), 4.32 (q, J = 11.4 Hz, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 1 H), 3.30 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.79-2.77 (m, 1 H), 2.69 (dd, J = 22.8, 10.8 Hz, 1 H), 2.22 (dd, J = 19.2, 4.3 Hz, 1 H), 2.05 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 139.5, 138.9, 130.7, 129.8, 128.8, 128.1, 128.0, 127.5, 114.2, 77.6, 73.7, 72.2, 71.5, 67.9, 55.7, 55.2, 40.2; MS (infusion) = 355 ($\text{M}+\text{H}^+$); HRMS m/e calc'd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4(\text{M}+\text{H}^+)$: 355.1909, found 355.1917.

Example 4

Preparation of compound 1e:

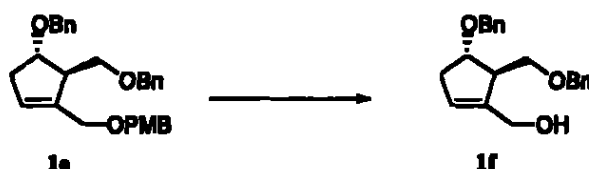


[0062] The compound of formula 1d (0.880 g, 2.50 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in toluene (4.4 mL) and cooled to 6 °C. A solution of KHMDS (potassium bis(trimethylsilyl)amide) in toluene (0.75 M, 6.70 mL, 5.00 mmol, 2.00 equiv) was added drop wise followed by benzyl bromide (0.330 mL, 2.75 mmol, 1.10 equiv). The reaction was warmed to room temperature. The reaction was then cooled to 10°C and KHMDS (2.00 mL) was charged three times (every two hours) as the reaction appeared to stall. The reaction was stirred overnight, cooled to 10 °C, and additional toluene (4.4 mL), KHMDS (2.00 mL), and BnBr (0.0300 mL) were charged. The reaction was stirred an additional 42 hours after which time 3.6 RAP compound 1d remained. The reaction was quenched with 1 M HCl until the apparent pH was 7. The reaction mixture was transferred to a separatory funnel with toluene (20 mL) and water (10 mL). The phases were split and the aqueous was back-extracted with toluene (20 mL). The combined organic was concentrated to a residue. Column chromatography of the crude material was done using a 120 gram silica column and a mobile phase gradient of 1-75% ethyl acetate in hexanes. The desired fractions were combined and concentrated to give the compound of formula 1e (0.600 g) as a yellow oil in 55% yield for two steps. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.15 (m, 10 H) 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.60 (s, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 4.37 (q, J = 6.7 Hz, 2 H), 4.33-4.24 (m, 2 H), 4.12-4.09 (m, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.48 (dd, J = 9.5, 4.5 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 9.5, 6.7 Hz, 1 H), 2.93 (s, 1 H), 2.60 (dd, J = 17.2, 10.6 Hz, 1 H), 2.30 (d, J = 17.0, 1 H); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 159.5, 140.0, 139.2, 138.9, 130.9, 129.8, 128.7, 128.7, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.5, 114.1, 82.4, 73.5, 72.0, 71.1, 70.2, 68.0, 55.7, 53.2, 38.5; MS (infusion) = 445 (M+ H⁺); HRMS m/e calc'd for C₂₀H₃₃O₄ (M+ H⁺): 445.2379, found 445.2389.

34 32

Example 5

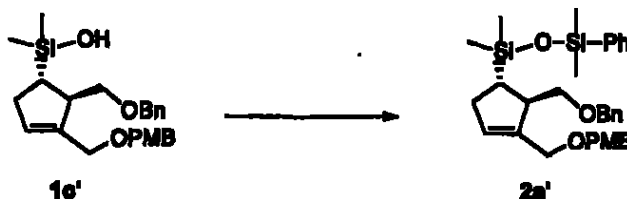
Preparation of compound 1f:



- [0063] The compound of formula 1e (0.500 g, 1.13 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in CH_2Cl_2 (11.7 mL) and water (0.93 mL) was added. The reaction mixture was cooled to 2 °C and DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) (0.383 g, 1.69 mmol, 1.50 equiv) was added. The solution turned black. The mixture was stirred at 0-2 °C for two hours at which time 1.3 RAP of the starting material remained by HPLC. 5% aqueous NaHCO_3 (10 mL) was added followed by water (10 mL). The phases were split. The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). The combined organic phase was washed with water (20 mL) and concentrated to a residue. Column chromatography of the crude material was done using a 120 gram silica column and a mobile phase gradient of 10-100% ethyl acetate in hexanes. The desired fractions were combined and concentrated to give the compound of formula 1f (0.250 g) as a yellow oil in 69% yield. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.25 (m, 10 H) 5.62 (s, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 4.22 (q, J = 11.8 Hz, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 4.02-3.97 (m, 1 H), 3.61 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 1 H), 3.46 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 1 H), 3.06 (s, 1 H), 2.64 (dd, J = 16.8, 7.0 Hz, 1 H), 2.45 (bs, 1 H); 2.37 (dd, J = 17.1, 1.9 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 143.6, 138.8, 137.9, 128.9, 128.8, 128.3, 128.3, 128.1, 128.0, 126.1, 82.3, 73.9, 71.6, 71.4, 61.5, 52.9, 38.0; MS (infusion) = 325 ($\text{M} + \text{H}^+$); HRMS m/e calc'd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 325.1804, found 325.1808.

Example 6

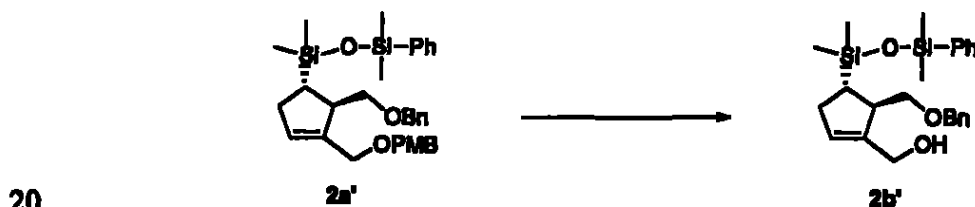
25 Preparation of compound 2a':



[0064] The compound of formula 1e' (2.00 g, 4.80 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in DMF (74 mL) and imidazole (1.97 g, 29.0 mmol, 6.00 equiv) was added. The mixture was cooled to 0-5 °C followed by drop wise addition of $\text{Pb}(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}$ (3.40 mL, 20.2 mmol, 4.20 equiv) while maintaining temperature 0-5 °C. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 42 hours. The reaction mixture was diluted with water (50 mL) and diethyl ether (50 mL). Phases were separated and the aqueous phase was back-extracted with diethyl ether (50 mL). The combined organic phase was concentrated on a rotavap to a light yellow oil and purified by column chromatography (0-75% EtOAc in hexanes) to give 1.95 grams (74% yield) of compound 2a' as a light yellow oil (AP=93.7%). ^1H NMR (360 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.19 (d, 2 H), 6.98-6.91 (m, 8 H), 6.86 (d, 2 H), 6.52 (d, 2 H), 5.32 (s, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 4.02 (q, 2 H), 3.67 (q, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.08-3.03 (m, 2 H), 2.99 (s, 1 H), 2.57 (s, 1 H), 2.14-2.12 (m, 1 H), 1.90-1.87 (m, 1 H); 0.99-0.96 (m, 2 H), -0.04 (s, 6 H), -0.29 (s, 6 H); ^{13}C NMR (90 MHz, CD_2Cl_2) δ 165.5, 148.5, 145.7, 144.6, 138.8, 135.3, 135.2, 134.8, 134.2, 133.6, 133.2, 119.5, 79.2, 78.8, 77.6, 73.4, 60.5, 38.2, 37.5, 33.5, 28.5, 19.3, 5.9, 3.9.

Example 7

Preparation of compound 2b':

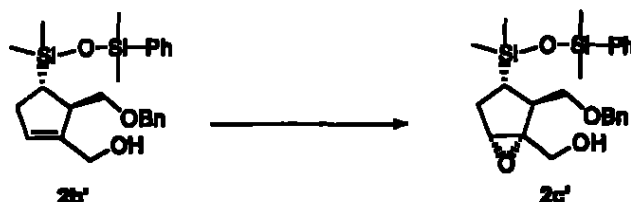


[0065] The compound of formula 2a' (4.8 g) was dissolved in CH_2Cl_2 (110 mL) and water (8.9 mL) and the solution was cooled to 0-5 °C. DDQ (30.3 g, 1.50 equiv) was added in one portion. The reaction mixture turned into a blue solution. The reaction was stirred at 0-5 °C until deemed to be complete by HPLC, typically 2 hours. The reaction mixture, a yellow suspension, was diluted with 5% aqueous NaHCO_3 (80 mL) and water (90 mL). The phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). The combined organic phase was washed with water (50 mL) and evaporated to a residue which was applied to a silica gel

column (150 g) that was eluted with 10% EtOAc in hexanes to give the compound of formula 2b' as a colorless oil (2.6 g, 69% yield, 96.8% AP).

Example 8

5 Preparation of compound 2c':

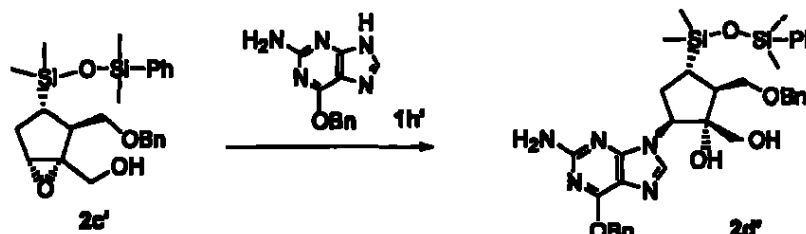


- [0066] To a dry vessel, 4A° Molecular Sieves (13.0 g) and toluene (13 mL) were charged, the slurry was cooled to -35 to -40 °C under N₂. A solution of (-)-DIPT (0.40 g, 0.28 equiv) in toluene (2 mL) was added at -35 to -40 °C. The slurry was stirred at -35 to -45 °C for 30 minutes. Titanium (IV) isopropoxide (0.43 mL, 0.24 equiv) was added to the tartrate solution and stirred at -35 to -45 °C for 30 min. Then a solution of compound 2b' (2.6 g, 1.0 equiv) in 13 mL of toluene was added over 5 minutes while maintaining the temperature at -35 to -40 °C. The resulting brown slurry was stirred at -35 to -40 °C for 1-1.5 h. *tert*-Butyl hydroperoxide (5.5M in decane, 2.2 mL, 2.0 equiv) was added to reaction mixture over 10 min. at -35 to -45 °C. The reaction was stirred at -35 to -45 °C until the epoxidation was deemed complete by HPLC, typically 3-5 h. Upon completion of the reaction, 30% NaOH saturated with sodium chloride (0.9 mL) was added to quench the titanium-tartrate catalyst and to hydrolyze (-)-DIPT. A solution of sodium bisulfite (1.4 g) in water (3.2 mL) was added over 10 min while maintaining the temperature between 10-30 °C. This was stirred for 1-3 h until a peroxide test strip tested negative for peroxides. Celite (3.2 g) was charged, and the reaction mixture was filtered. The filter cake was washed with toluene (2 x 20 mL). The filtrate was washed with 5% NaHCO₃ (20 mL), and 10% NaCl (20 mL). The resulting solution is evaporated to give the compound of formula 2c' as a yellow oil (2.1g, 78% yield, 89% AP). ¹H NMR (360 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.25-7.21 (m, 2 H), 7.04-6.98 (m, 8 H), 5.32 (s, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 3.83 (q, 2 H), 3.18-3.04 (m, 2 H), 2.59 (s, 1 H), 2.20-2.16 (m, 1 H), 1.95-1.91 (m, 1 H); 0.95-0.92 (m, 2 H), -0.01 (s, 6 H),

-0.25 (s, 6 H); ^{13}C NMR (90 MHz, CD_2Cl_2) δ 151.8, 145.7, 144.4, 138.8, 135.2, 134.2, 133.7, 133.5, 132.2, 79.8, 78.9, 66.2, 53.8, 38.1, 37.5, 33.7, 28.5, 19.3, 5.8, 3.8.

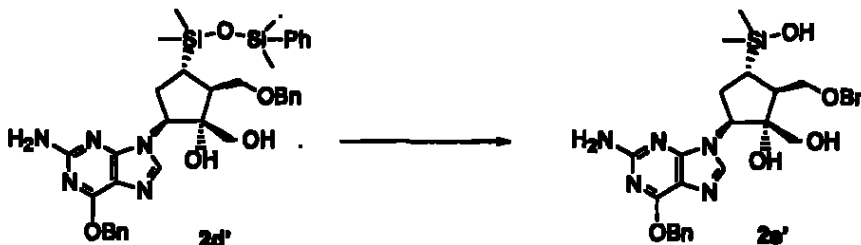
Example 9

5 Preparation of compound 2d':



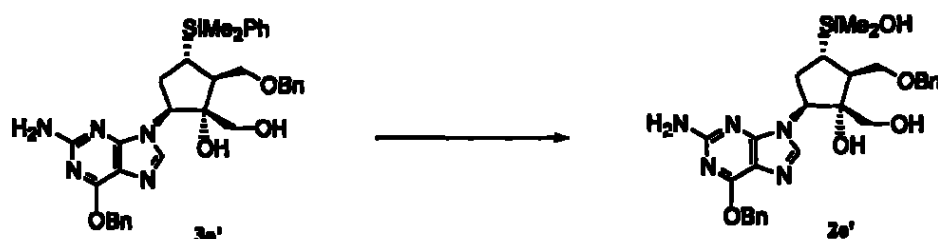
- [0067] To a mixture of compound 2c' (2.1 g) and compound 1h' (1.30 g, 1.15 equiv) in DMF (10 mL), LiOH (0.10 g, 0.87 equiv) was charged. The resulting solution was heated at 90 °C until deemed to be complete by HPLC, typically 4 h.
- 10 The reaction was cooled to room temperature and was diluted with EtOAc (30 mL) and water (30 mL). The pH was adjusted from 12.0 to 5.1 by addition of 1M HCl (2.4 mL). The reaction mixture was then extracted with EtOAc (2 x 35 mL). The combined organic phase was washed with brine (2 x 30 mL) and evaporated to a residue. The crude oil was purified using column chromatography and was eluted
- 15 with 20 to 50% EtOAc in hexanes to give the compound of formula 2d' as a white solid (0.74 g, 23.8 % yield, 96.9% AP). ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.50 (m, 4 H), 7.36-7.22 (m, 11 H), 5.57 (q, 2 H), 4.90 (s, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.40-4.36 (m, 1 H), 3.55 (dd, 2 H), 3.38 (dd, 2 H), 2.70 (q, 1 H), 2.38-2.36 (m, 1 H), 2.14-2.10 (m, 1 H), 1.52-1.48 (m, 1 H), 0.36 (s, 3 H), 0.35 (s, 1 H), 0.12 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H); ^{13}C
- 20 NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 161.4, 158.1, 154.0, 139.5, 137.3, 136.2, 132.9, 129.5, 128.5, 128.3, 127.9, 127.8, 116.0, 82.3, 73.5, 69.3, 68.3, 65.1, 62.7, 48.4, 27.1, 23.7, 0.7, 0.6, -1.2, -1.2; HRMS m/e calc'd for $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 684.3038, found 684.3031.

Preparation of compound 2e':



25

Alternative preparation of compound 2e':



25

Example 12

Preparation of compound 3f:

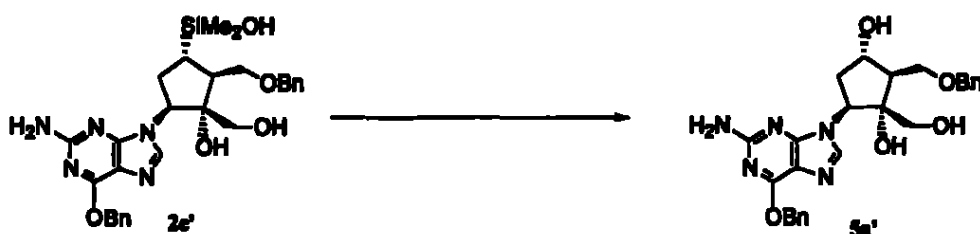


- [0073] The compound of formula 2e' (1.00 g, 1.80 mmol, 1.00 equiv) was slurried in toluene (6 mL). TFA (trifluoroacetic acid) (0.110 mL, 1.40 mmol, 0.750 equiv) was added followed by TIOF (triisopropylorthoformate) (1.22 mL, 5.40 mmol, 3.00 equiv). The resulting brown solution was stirred at room temperature for one hour at which point 0.54 AP of compound 2e' was remaining by HPLC. BHT (2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol) (1.00 g) was added followed by acetic anhydride (2.00 mL) and acetic acid (0.210 mL, 3.60 mmol, 2.00 equiv). The reaction mixture was warmed to 116 °C and the distillate (4 mL) was collected. Toluene (2 mL) was charged and the reaction was continued for 14 hours and cooled to room temperature. Methanol (6.0 mL) was charged to a separate round bottom flask and was cooled to 14 °C. 6 M HCl (2.7 mL) was added to the methanol. The reaction mixture was added drop wise followed by a methanol rinse (2.0 mL) of the reaction flask. The reaction mixture was warmed to 25 °C and then heated to 68 °C. After five hours no change was detected by HPLC. The reaction was cooled to 25 °C and transferred to a separatory funnel using methanol (2 mL). The reaction mixture was washed a total of six times with heptane (4 x 6 mL, 2 x 10 mL) which lowered the BHT to 0.33 AP.
- After two extractions of the mixture with ethyl acetate (2 x 20 mL) the combined organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated. Column chromatography of the crude material was done on a 120 gram silica column and a mobile phase gradient of 40-100% ethyl acetate in hexanes followed by 10% methanol in ethyl acetate. The desired fractions were combined and concentrated to give the compound of formula 3f (0.160 g, 20% yield) but an impurity identified as the dimer of compound 3f by LC-MS was present. The material was re-slurried in 25:75 hexane:ethyl acetate and filtered to give a white solid with only trace dimer present by HPLC. ¹H NMR (360 MHz, CD₃OD) δ 7.80 (s, 1 H), 7.34-7.27 (m, 5 H), 5.31-5.27 (m, 1 H), 5.30 (s, 1 H),

5.02 (s, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.78 (dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz, 2 H), 3.71 (dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz, 1 H), 2.84 (s, 1 H), 2.17-2.13 (m, 2 H); 1.39-1.37 (m, 1 H), -0.00 (s, 6 H); ^{13}C NMR (90 MHz, CD_3OD) δ 159.4, 155.2, 153.9, 153.1, 139.6, 138.6, 129.5, 129.0, 128.8, 117.4, 112.1, 74.3, 73.6, 59.7, 45.8, 34.9, 28.3, -1.31; MS (LC-MS) = 426 ($\text{M} + \text{H}^+$); HRMS m/e calc'd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 426.1961, found 426.1963; mp = 193.3 °C.

Example 13

Preparation of compound 5a':



- 10 [0074] The compound of formula 2e' (2.00 g, 3.64 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in methanol (50 mL) and warmed to 65 °C. KHCO_3 (1.09 g, 10.9 mmol, 3.00 equiv) was dissolved in water (5.0 mL) and added to the reaction. KF (0.423 g, 7.28 mmol, 2.00 equiv) was dissolved in water (1.2 mL) and added to the reaction. A 30% weight solution of H_2O_2 (1.20 mL, 10.9 mmol, 3.00 equiv) was added portion
- 15 wise over 30 minutes. The reaction was stirred at 68 °C for 3 hours at which point additional H_2O_2 (1.20 mL, 10.9 mmol, 3.00 equiv) was added. After 4 hours H_2O_2 (0.600 mL, 5.45 mmol, 1.50 equiv) was added. The reaction was cooled to 25 °C and the pH was adjusted to 7 with 6M HCl . NaHSO_3 (2.80 g) was dissolved in water (6 mL) and added to the reaction mixture at 10 °C which was then warmed to room
- 20 temperature and stirred until peroxide was no longer evident by peroxide strip testing. The mixture was concentrated to remove methanol. Water (20 mL) and ethyl acetate (100 mL) were charged and the phases were split. The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate (2 x 100 mL) and the combined organic was concentrated. The resulting solid was slurried in ethyl acetate (20 mL) and filtered. The cake was
- 25 washed with ethyl acetate (50 mL) and water (30 mL). The cake was dried at 40 °C giving the compound of formula 5a' as a white solid (1.78 grams, quantitative yield) which was carried forward to the next reaction without further purification. ^1H NMR (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.62 (s, 1 H), 7.27 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 7.18-7.02 (m, 8 H),

6.33 (s, 2 H), 5.26 (t, $J = 12.7$ Hz, 2 H), 4.87 (s, 1 H), 4.77-4.67 (m, 2 H), 4.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 3.88 (q, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 3.59-3.46 (m, 2 H), 3.08-3.06 (m, 1 H), 2.81 (dd, $J = 11.5, 4.9$ Hz, 1 H), 2.64 (q, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 2.07 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 1.66 (t, $J = 11.6$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160.5, 159.5, 155.3, 140.1, 139.0, 137.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 127.9, 127.7, 114.1, 81.3, 72.4, 69.9, 68.9, 67.2, 62.5, 61.8, 56.5, 37.5; MS (infusion) = 492 ($\text{M} + \text{H}^+$); HRMS m/e calc'd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 492.2247, found 492.2262.

Example 14

10 Preparation of compound 5e:



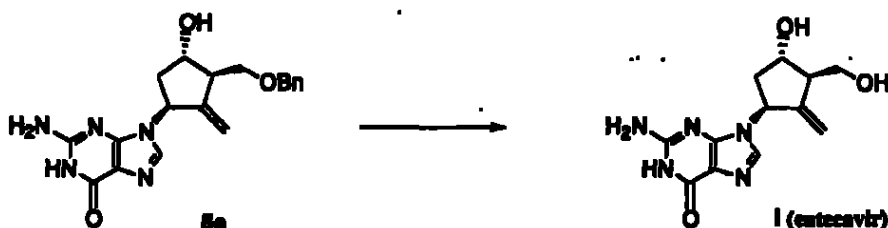
[0075] The compound of formula 5a' (1.00 g, 2.04 mmol, 1.00 equiv) was slurried in toluene (6 mL) and CH_2Cl_2 (2 mL). TFA (trifluoroacetic acid) (0.120 mL, 1.50 mmol, 0.750 equiv) was added followed by TIOF (triisopropylorthoformate) (1.36 mL, 6.12 mmol, 3.00 equiv). The resulting brown solution was stirred at room temperature for one hour at which point 0.22 AP of compound 5a' remained by HPLC. BHT (2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol) (1.00 g) was added followed by acetic anhydride (2.00 mL) and acetic acid (0.230 mL, 3.60 mmol, 2.00 equiv). The reaction mixture was warmed to 116 °C and the distillate (4 mL) was collected. The reaction was continued for 14 hours and cooled to room temperature. Methanol (6.0 mL) was charged to a separate round bottom flask and was cooled to 14 °C. 6 M HCl (2.7 mL) was added to the methanol. The reaction mixture was added drop wise followed by a methanol rinse (2.0 mL) of the reaction flask. The reaction mixture was warmed to 25 °C and then heated to 68 °C. After five hours the reaction was cooled to 25 °C and transferred to a separatory funnel using methanol (2 mL). The reaction mixture was washed twice with 90% ethyl acetate in heptanes (2 x 30 mL) and concentrated to a residue. Methanol (9 mL) was added followed by 4 N NaOH to adjust the pH to 8. Brown slurry formed immediately, and it was cooled to 0 °C for

30 minutes and filtered. The cake was washed with water (3 x 3 mL), and heptane (2 x 10 mL). Re-slurry of the crude cake in heptanes/ethyl acetate (75:25) did not improve the impurity profile. Solids crashed out of the mother liquor from the previous crystallization and were subjected to column chromatography on silica gel using a gradient of 50-100% ethyl acetate in hexanes followed by 10-30% ethyl acetate in methanol giving 0.210 g of the compound of formula 5e. Column chromatography was repeated on the solids isolated from the re-slurry giving an additional 0.120 g of the compound of formula 5e (44% yield). ¹H NMR (360 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1 H), 7.27-7.18 (m, 5 H), 5.44-5.39 (m, 1 H), 5.14 (s, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.48 (q, 2 H), 4.30-4.28 (m, 1 H) 3.62 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.69 (s, 1 H), 2.31-2.24 (m, 1 H); 2.14-2.08 (m, 1 H); ¹³C NMR (90 MHz, CD₃OD) δ 159.8, 155.6, 153.8, 152.2, 140.0, 138.8, 129.9, 129.3, 129.2, 117.7, 112.0, 74.7, 73.8, 73.1, 57.4, 53.6, 41.3; MS (infusion) = 368 (M+ H⁺); HRMS m/e calc'd for C₁₉H₂₃N₅O₃ (M+ H⁺): 368.1723, found 368.1722; mp = 134.3 °C.

15

Example 15

Preparation of compound I (entecavir):

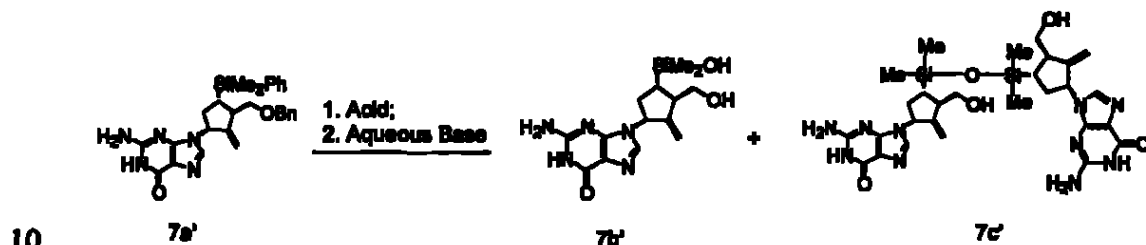


[0076] To a solution of 5e (2.0 g, 5.44 mmol) in methylene chloride (20 mL), cooled to -20°C, was added a methylene chloride solution of boron trichloride (1M, solution, 22 mL, 22 mmol, 4.04 equivalents) over a period of ~30 minutes. During addition, the temperature was maintained at -19° to -23°C. After stirring for an additional 3 hours at -20°C, methanol (14 mL) was added to quench the reaction. The reaction mixture was stirred until HPLC showed no borane ester (~4 hours). MTBE (30 mL) was added, and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solid obtained was filtered, washed with MTBE (~5 mL), and dried under vacuum at room temperature to obtain 1.66 g of the hydrochloride salt of entecavir. The HCl salt (0.72 g, 2.29 mmol) was taken in ~13 mL of water and

heated to ~40°C. The pH was adjusted to ~7 with 2N NaOH. The thin slurry obtained was heated to 80 - 85°C and treated with activated carbon (0.12 g). After 30 minutes at reflux, the hot mixture was filtered on a Celite pad. The filtrate was cooled to room temperature over 3 hours and further stirred at 0°C for 2 hours. The crystals
 5 obtained were filtered, washed with water, and dried under vacuum to obtain the compound of formula I (entecavir) (0.32g, 44% overall yield from 5e).

Example 16

Preparation of compound 7b':

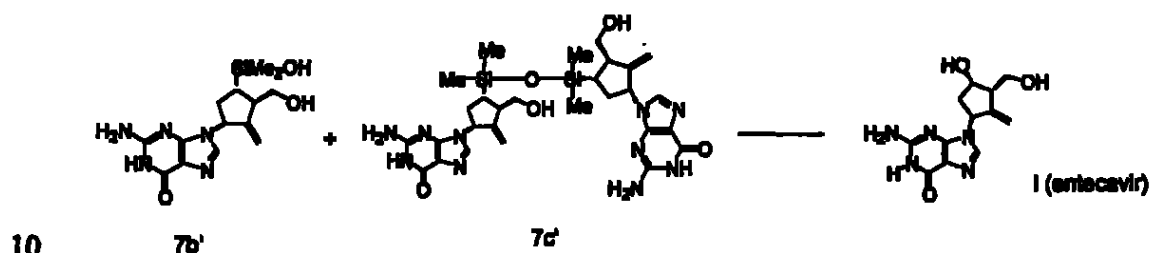


[0077] A 1000 mL jacketed vessel equipped with overhead stirrer, thermometer, an addition funnel and a nitrogen inlet was charged with compound 7a' (40 g), DCM (180 mL), and sulfolane (20 mL), and the reaction mixture was cooled to 10 to 15°C. MSA (14.48 g, 2 eq.) was added drop-wise to the vessel while maintaining the
 15 temperature of the reaction mixture below 15°C. The reaction mixture was further cooled to between about 5 to 10°C. TFMSA (22 mL, 3.2 eq.) was added slowly to the vessel while maintaining the reaction temperature below about 10°C. The reaction mixture warmed to ambient temperature and stirred overnight. After the reaction was complete as determined by HPLC, the reaction mixture was cooled to 0 - 10°C, and
 20 2N NaOH (360 mL) was added slowly while maintaining the vessel temperature below 15°C. The resulting slurry was warmed to ambient temperature and allowed to stir for about 1.5 hours. Toluene (600 mL) was added and the mixture stirred for 30 minutes. The rich aqueous solution was washed with toluene (2 x 600 mL), diluted with water (370-375 mL) and quenched with glacial acetic acid at 80 to 85°C to bring
 25 the pH of the solution to 6.8 to 7.2. After holding the slurry for about 2 h at 80 to 85°C and at room temperature for 4 h, the slurry was further cooled to 0 to 10°C and stirred for 1-1.5 h. The slurry was then filtered, washed with water (2 x 80 mL),

heptane (2 x 80 mL) and dried under vacuum at 55°C to afford 23.26 g of compound 7b' (84.6% yield) (may contain about 5 to about 15% of compound 7e'). LC/MS for 7e': retention time = 5.95 min.; (M+H) = 653. (HPLC condition: Solvent A: 5% CH₃CN, 95% H₂O, 10 mM NH₄OAc; Solvent B: 95% CH₃CN, 5% H₂O, 10 mM NH₄OAc; Gradient Time: 15 min.; Start % B = 0' Final % B = 100; Flow rate 2.2 ml/min.; column = Luna C18, 50 x 4.6 mm; wavelength = 210 nm)

Example 17

Preparation of compound I (entecavir):

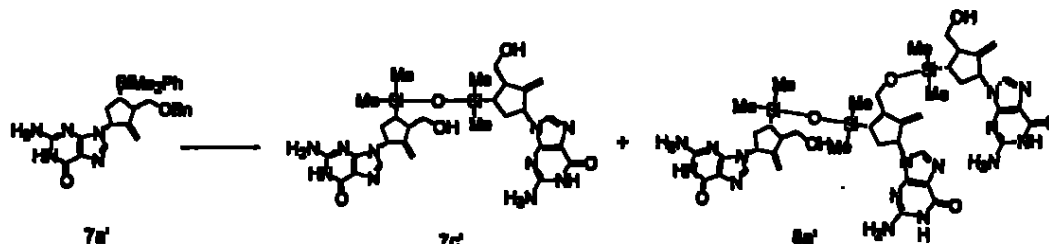


[0078] A 500 mL 3-necked round bottom flask equipped with overhead stirrer, a condenser and a thermometer was charged with compound 7b' (10 g) (may contain up to 15% of compound 7e'), sodium carbonate peroxohydrate (14 g), and methanol (250 mL). The reaction mixture was heated to reflux with agitation until the reaction was complete as determined by HPLC. The reaction mixture was then cooled down to room temperature, filtered through a filter paper to give a filter cake, which was rinsed with methanol (5 x 50 mL). The filtrate was transferred to a 500 mL equipped with a magnetic stirrer and a thermometer, and aqueous sodium thiosulfate (5 x 50 mL, 0.4 M) was added with agitation until the residual peroxide was quenched. The resulting cloudy solution was filtered through a filter paper while maintaining the temperature of the solution at about 55°C, and the filter cake was rinsed with warm water (45 mL, at 50°C to 60°C). To the resulting clear filtrate was added glacial acid while maintaining the temperature of the solution at 70 to 75°C until the pH of the solution was 6 to 7. The resulting mixture was heated to 90 to 95°C for about 30 minutes, and then cooled to room temperature slowly with agitation. The resulting slurry was filter collected and washed with cold water (2 x 50 mL), and dried under vacuum to give the compound of formula I (typical yield: 79 to 85%). Compound I

may be further purified through decolorization upon treating with carbon and recrystallization from methanol, water, or a mixture thereof.

Example 18

5 Preparation of compound 7c' and 8a':



- [0079] A dry 1-L 4-neck jacketed reactor with an overhead stirrer, a thermometer, an addition funnel and a N₂ inlet/outlet was charged with compound 7a' (30 g, 56.2 mmol) and DCM (100 mL) with agitation, and the reaction mixture was cooled to
- 10 below 5°C. MSA (36.2g, 376.6 mmol, 6.7 eq.) was slowly added to the reactor while maintaining the reactor temperature less than 15°C. CF₃SO₃H (TFMSA, 16.5 mL, 182.7 mmol, 3.25 eq.) was then added slowly via the addition funnel while maintaining the reactor temperature below 5°C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature (21-25 °C) and continued to stir until reaction was
- 15 complete as determined by HPLC. Triethylamine (87 mL, 623.9mmol) was added to the reaction mixture slowly while maintaining the reactor temperature below 15°C. The resulting cloudy suspension was continued to stir at room temperature for about 5 hours. The suspension was cooled to 10 °C -15 °C and pre-mixed water (240mL) and MeOH (480 mL) was added to the suspension while maintaining the temperature
- 20 below 15°C. The resulting slurry was heated to about 28-30°C and agitated for about 2-3 hours. The pH of the slurry was adjusted to 6.5 to 7.5 using glacial AcOH or TEA as required. The resulting mixture was heated to about 70 °C for about 1 hour and the distillate was removed. MeOH (100mL) was charged to the reactor and distillation was resumed at about 80°C until a final volume of 17-20g/mL was reached. The
- 25 resulting slurry was cooled to about 20 to 25 °C slowly and held at 17 to 22°C for about 4 hours. The slurry was filtered collected, washed with DCM (2 x 100 mL), premixed MeOH (315mL) and DI water (135mL), MeOH (900mL), and dried at 55 to 60°C in a vacuum oven to give compound 7c' (17.88 g, 93.5%, may contain about 1%

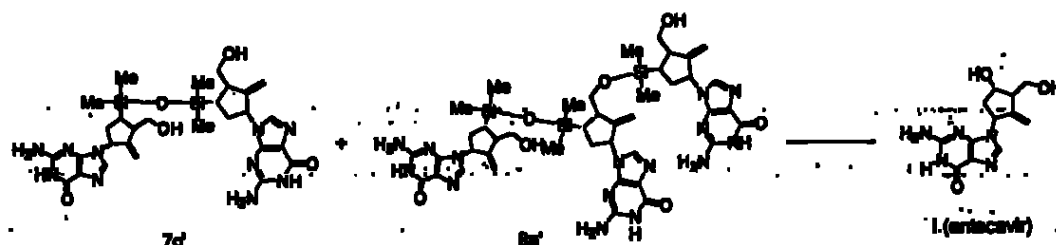
to about 20% of compound 8a'). LC/MS for 8a': retention time = 20.1 min.; (M+H) = 971. HPLC condition: run time = 36 min.; flow rate = 1 mL/min.; column temp. = 25 deg. C; column = Inertsil ODS-2, 150 x 4.6 mm, 5 μ m; wavelength = 254 nm; Solvent A = H₂O; Solvent B = CH₃CN;

5

Gradient:time (min.)	% A	%B
0	96	4
4	96	4
15	72	28
20	40	60
30	40	60
30.5	96	4
36	96	4

Example 19

Preparation of compound I (entecavir):



- 10 [0080] A 500 mL 3-necked round-bottom flask equipped with mechanical agitation, a condenser and a thermometer was charged with compound 7e' (15 g) (may contain about 1% to about 20% of compound 8a'), sodium carbonate peroxohydrate (13.2 g) and methanol (225 mL, 15 volumes) with agitation. The resulting mixture was heated to reflux and agitated until reaction was complete as
- 15 determined by HPLC. The reaction mixture was then cooled to 20 to 25°C and the resulting slurry was filtered through a filter paper and rinsed with methanol (5 x 50 mL). The filtrate was transferred to a 500 mL round-bottom flask equipped with a thermometer and a magnetic stirrer. Aqueous sodium thiosulfate was added (5 x 75 mL, 0.4M) and agitated until residual peroxide was quenched. The resulting slurry
- 20 was concentrated under reduced pressure while maintaining the flask temperature at about 55°C until a final volume of about 135 mL was achieved. The resulting mixture

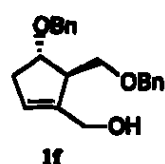
46

was heated to 70 to 75°C to form a hazy solution/slurry, and 2N NaOH was added to adjust the pH of the solution to 10 to 11. The hazy solution/slurry was filtered through a filter paper while maintaining the temperature at about 55°C, and the filter cake was rinsed with warm water (3 x 45 mL, at 50 to 60°C). The pH of the clear
5 filtrate was adjusted to 6 to 7 at 70 to 75°C using glacial acetic acid. The resulting mixture was heated to 90 to 95°C for about 30 minutes and then cooled to room temperature slowly with agitation. The resulting slurry was filtered collected and washed with 2 x 50mL cold water (5-10°C), and dried under vacuum to give
10 compound I (typical yield: 75 to 80%). Compound I may be further purified through decolorization upon treating with carbon and recrystallization from methanol, water, or a mixture thereof.

[0081] It is to be understood that the invention, as defined in the following claims, should not be restricted solely to the embodiments itemized herein.

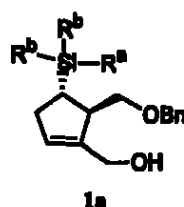
WE CLAIM:

1. A process for the preparation of a compound of formula 1f,



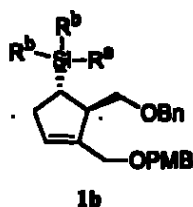
5 comprising:

- (a) reacting a compound of formula 1a,



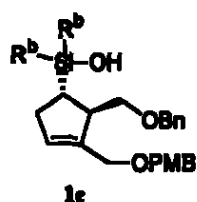
wherein R^a is allyl, phenyl, or phenyl substituted with one, two or three C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_4 alkoxy; and each R^b is independently C_1 - C_4 alkyl,

- 10 with PMB-halide in the presence of a base to give a compound of formula 1b,



wherein R^a and R^b are defined as hereinabove;

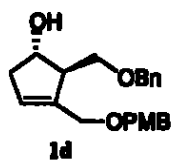
- (b) converting the compound of formula 1b to a compound of 1c via protodesilylation,



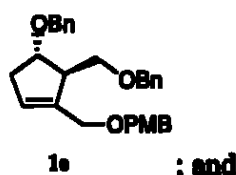
15

wherein R^b is defined as hereinabove;

- (c) contacting the compound of formula 1c with an oxidizing agent to give a compound of formula 1d,



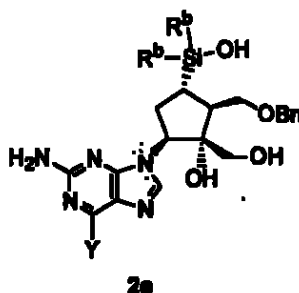
(d) treating the compound of formula 1d with benzyl halide in the presence of a base to give a compound of formula 1e,



(e) deprotecting the PMB group in the compound of formula of 1e to provide the compound of formula 1f.

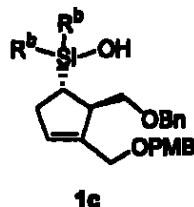
2. The process of claim 1, wherein R^a is phenyl and each R^b is methyl.

3. A process for the preparation of a compound of formula 2a,



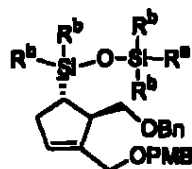
wherein each R^b is independently C_1 - C_4 alkyl, and Y is OBn, Cl, Br, or I; comprising:

(a) reacting a compound of formula 1e,



wherein each R^b is defined as hereinabove,

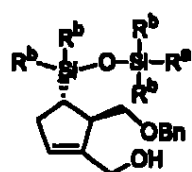
with $R^aSi(R^b)_2$ -halide, wherein R^a is allyl, phenyl, or phenyl substituted with one, two or three C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_4 alkoxy; and each R^b is defined as hereinabove; in the presence of a base to give a compound of formula 2a,



2a

wherein R^a and each R^b are defined as hereinabove;

(b) deprotecting the PMB group in the compound of formula 2a to give a compound of formula 2b,

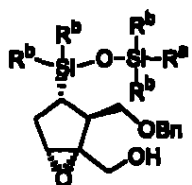


2b

5

wherein R^a and each R^b are defined as hereinabove;

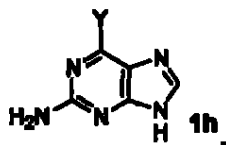
(c) converting the compound of formula 2b to a compound of formula 2c via a diastereoselective epoxidation,



2c

10 wherein R^a and each R^b are as defined hereinabove;

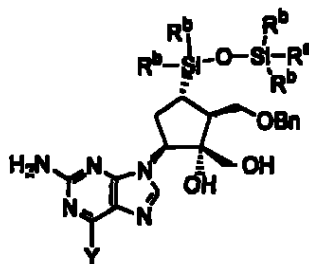
(d) reacting a compound of formula 2c with a compound of formula 1h,



1h,

wherein Y is OBn, Cl, Br, or I, in the presence of an alkali metal base, to give a compound of formula 2d,

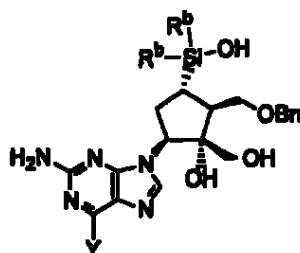
250.



2d

wherein R^a , each R^b and Y are defined as hereinabove; and

(e) converting the compound of formula 2d to give a compound of formula 2e via desilylation,



2e

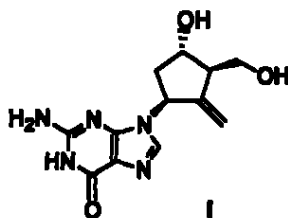
5

wherein each R^b and Y are defined as hereinabove.

4. The process of claim 3, wherein R^a is phenyl; each R^b is methyl; and Y is OBn.

10

5. A process for the preparation of a compound of formula I,

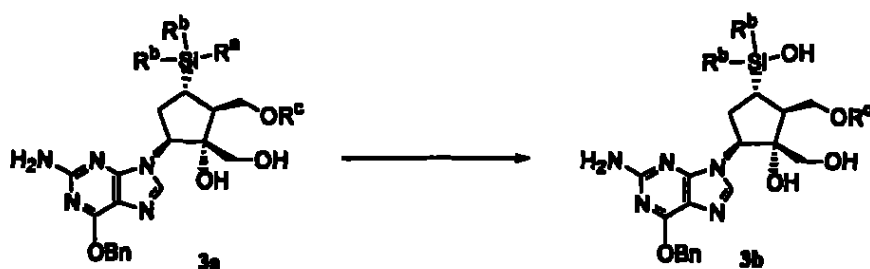


I

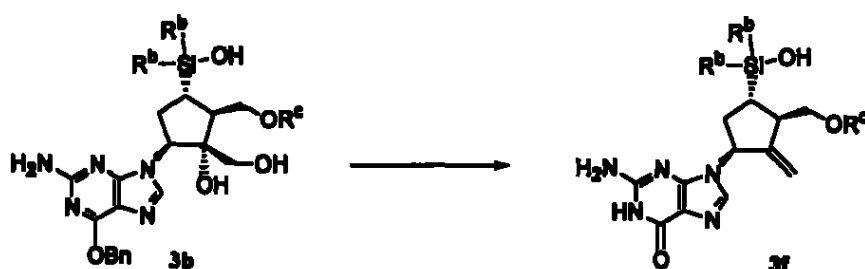
comprising:

(a) converting the compound of formula 3a to a compound of formula 3b via protodesilylation, wherein R^a is allyl, phenyl, or phenyl substituted with one, two or three C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_4 alkoxy; each R^b is independently C_1 - C_4 alkyl; and R^c is H or Bn,

15

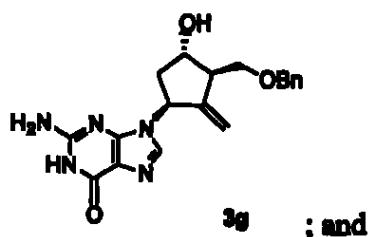


(b) further converting the compound of formula 3b to a compound of formula 3f,



5 wherein each R^b and R^c are defined as hereinabove;

(c) oxidizing the compound of formula 3f to give the compound of formula I when R^c is H; or a compound of formula 3g when R^c is Bn,



(d) deprotecting the benzyl group in the compound of formula 3g wherein R^c is Bn to give a compound of I.

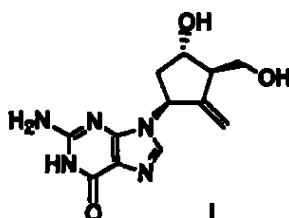
6. The process of claim 5, wherein step (b) comprises:

- (i) reacting the compound of formula 3b with an orthoformate derivative, in the presence of a catalytic amount of an acid, or acid catalyst;
- 15 (ii) further reacting the resulting mixture from step (i) with an acid anhydride of formula $R^d-C(=O)-O-C(=O)-R^d$, wherein R^d is C_1-C_4 alkyl; and optionally an acid of formula $R^d-C(=O)OH$, wherein R^d is C_1-C_4 alkyl; and further optionally in the presence of an antioxidant; and

(iii) hydrolyzing the resulting compound from step (ii), with an aqueous mineral acid.

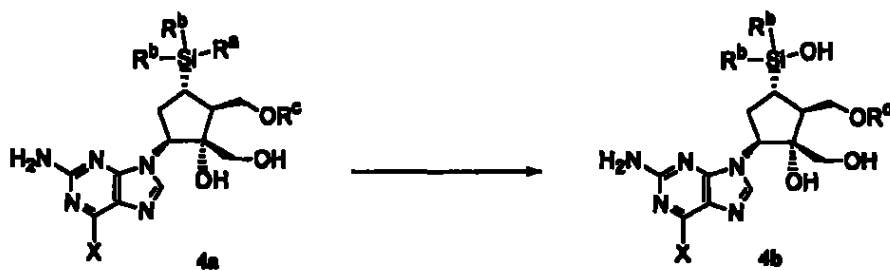
7. The process of claim 6, wherein R^a is phenyl; each R^b is methyl; and R^d is methyl.

8. A process for the preparation of a compound of formula I,

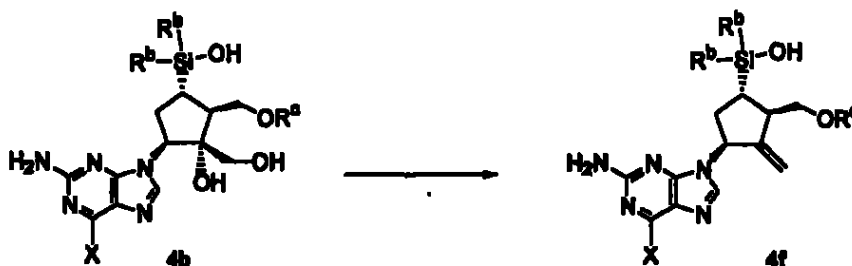


comprising:

10 (a) converting the compound of formula 4a to a compound of formula 4b via protodesilylation, wherein R^a is allyl, phenyl, or phenyl substituted with one, two or three C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_4 alkoxy; each R^b is independently C_1 - C_4 alkyl; R^c is H or Bn; and X is Cl, Br, or I,

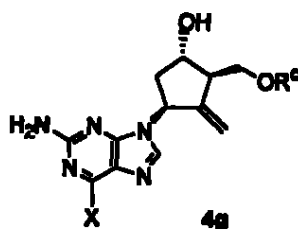


15 (b) further converting the compound of formula 4b to a compound of formula 4f,



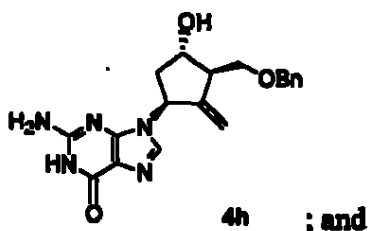
wherein each R^b , R^c and X are defined as hereinabove;

20 (c) oxidizing the compound of formula 4f to give a compound of formula 4g,



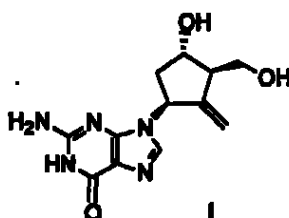
wherein R^e is defined as hereinabove;

- (d) reacting the compound of formula 4g with an aqueous base to provide the compound of formula I when R^e is H; or a compound of formula 4h when R^e is Bn,



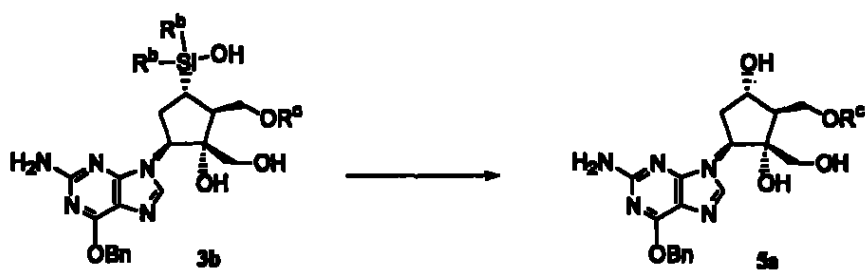
- (e) deprotecting the benzyl group in the compound of formula 4h to give a compound of I

9. The process of claim 8, wherein step (b) comprises:
- (i) reacting the compound of formula 4b with an orthoformate derivative, in the presence of a catalytic amount of an acid, or acid catalyst;
 - (ii) further reacting the resulting mixture from step (i) with an acid anhydride of formula $R^d-C(=O)-O-C(=O)-R^d$, wherein R^d is C_1-C_4 alkyl; and optionally an acid of formula $R^d-C(=O)OH$, wherein R^d is C_1-C_4 alkyl; and further optionally in the presence of an antioxidant; and
 - (iii) hydrolyzing the resulting compound from step (ii), with an aqueous mineral acid.
10. The process of claim 9, wherein R^a is phenyl; each R^b is methyl; and R^d is methyl.
11. A process for the preparation of a compound of formula I,

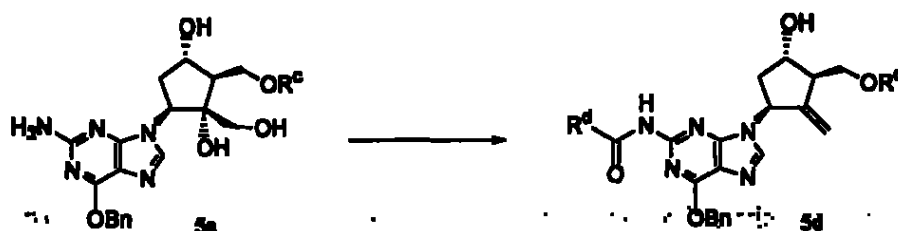


comprising:

- (a) oxidizing the compound of formula 3b to a compound of formula 5a, wherein each R^b is independently C_1 - C_4 alkyl; and R^c is H or Bn,

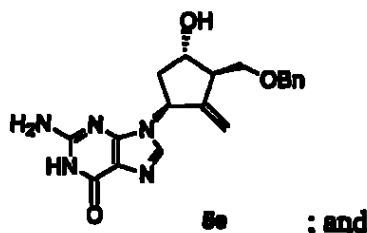


- (b) converting the compound of formula 5a to a compound of formula 5d,



wherein R^c is defined as hereinabove; and R^d is C_1 - C_4 alkyl;

- (c) hydrolyzing the compound of formula 5d to provide the compound of formula I when R^c is H; or a compound of formula 5e when R^c is Bn,



- (d) deprotecting the benzyl group in the compound of formula 5e to give a compound of I.

12. The process of claim 11, wherein step (b) comprises:

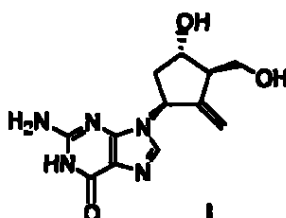
- (i) reacting the compound of formula 5a with an orthoformate derivative, in the presence of a catalytic amount of an acid, or acid catalyst;

(ii) further reacting the resulting mixture from step (i) with an acid anhydride of formula $R^d-C(=O)-O-C(=O)-R^d$, wherein R^d is C_1-C_4 alkyl; and optionally an acid of formula $R^d-C(=O)OH$, wherein R^d is C_1-C_4 alkyl; and further optionally in the presence of an antioxidant; and

5 (iii) hydrolyzing the resulting compound from step (ii), with an aqueous mineral acid.

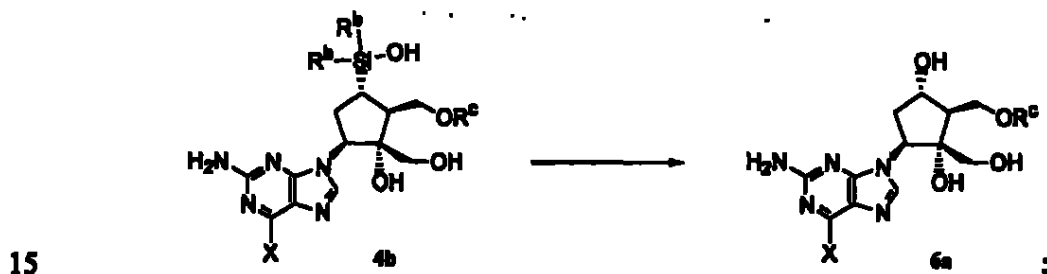
13. The process of claim 12, wherein each R^b is methyl; and R^d is methyl.

10 14. A process for the preparation of a compound of formula I,

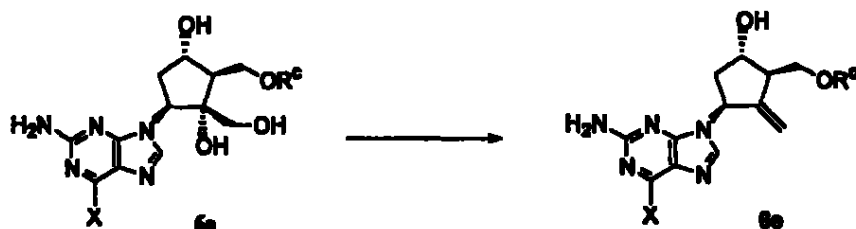


comprising:

(a) oxidizing the compound of formula 4b to a compound of formula 6a, wherein each R^b is C_1-C_4 alkyl; R^e is H or Bn; and X is Cl, Br, or I;

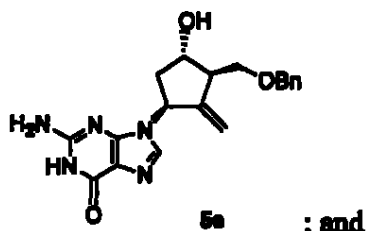


(b) converting the compound of formula 6a to a compound of formula 6e,



wherein R^e and X are defined as hereinabove;

(c) hydrolyzing the compound of formula 6e with an aqueous base to provide the compound of formula I (entecavir) when R^e is H; or a compound of formula 5e when R^e is Bn,



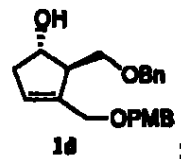
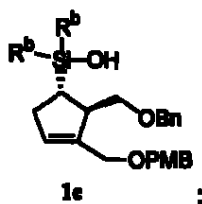
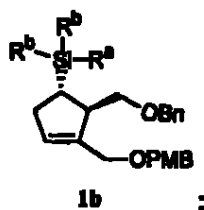
(d) deprotecting the benzyl group in the compound of formula 5e to give a compound of I.

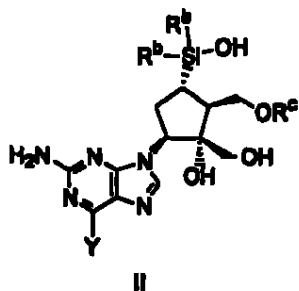
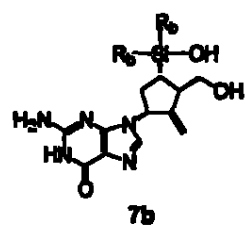
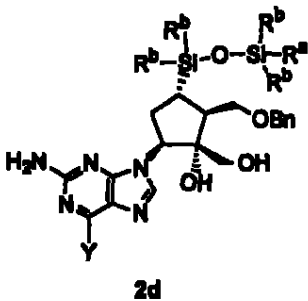
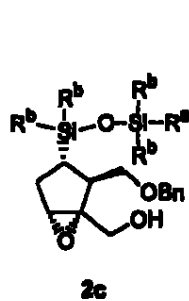
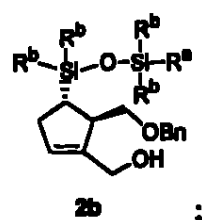
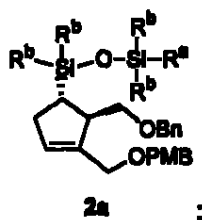
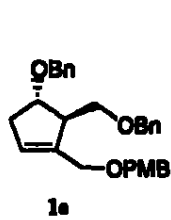
15. The process of claim 14, wherein step (b) comprises:

- (i) reacting the compound of formula 6a with an orthoformate derivative, in the presence of a catalytic amount of an acid, or acid catalyst;
- (ii) further reacting the resulting mixture from step (i) with an acid anhydride of formula R^d-C(=O)-O-C(=O)-R^d, wherein R^d is C₁-C₄ alkyl; and optionally an acid of formula of R^d-C(=O)OH, wherein R^d is C₁-C₄ alkyl; and further optionally in the presence of an antioxidant; and
- (iii) hydrolyzing the resulting compound from step (ii), with an aqueous mineral acid.

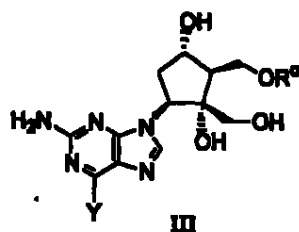
16. The process of claim 15, wherein each R^b is methyl; and R^d is methyl.

17. A compound selected from the group consisting of:





and

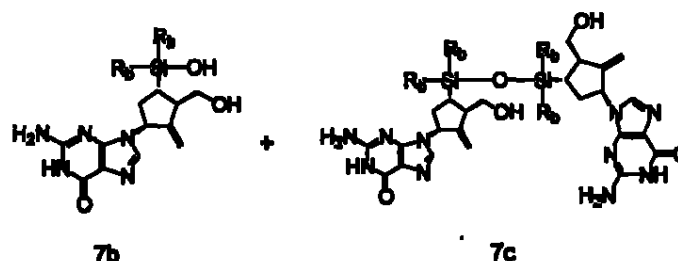


wherein each R^a at each occurrence is independently allyl, phenyl, or phenyl

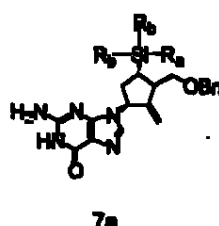
- 5 substituted with one, two or three C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_4 alkoxy; and each R^b at each occurrence is independently C_1 - C_4 alkyl; each R^c at each occurrence is independently H or Bn; and each Y at each occurrence is independently OBn, Cl, Br, or I.

- 10 18. The compound of claim 17, wherein each R^a at each occurrence is independently phenyl; each R^b at each occurrence is independently methyl; each R^c at each occurrence is independently Bn; and each Y at each occurrence is independently OBn, Cl, or I.

- 15 19. A process for the preparation of a mixture of a compound of formula 7b and a compound of formula 7c, wherein each R^b is independently C_1 - C_4 alkyl,



comprising contacting a compound of formula 7a,



wherein R^a is allyl, phenyl, or phenyl substituted with one, two or three C₁-C₄ alkyl or C₁-C₄ alkoxy, and each R^b is as defined as hereinabove,
with at least one acid selected from:

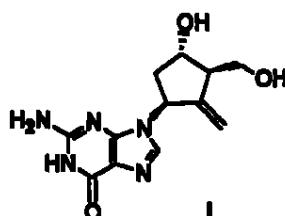
- (i) halogenated methanesulfonic acids; and
- (ii) optionally methanesulfonic acid,

followed by treatment with at least one aqueous base.

20. The process of claim 19, wherein said optionally methanesulfonic acid is present.

21. The process of claim 19, wherein said at least one acid is a mixture of trifluoromethanesulfonic acid and methanesulfonic acid.

22. The process of claim 19, further comprising oxidizing the compound of 7b or a mixture of the compound of formula 7b and the compound of formula 7c using at least one peroxohydrate to give the compound of formula I



S

carbonate peroxohydrate.

10

optionally a compound of formula 8a, wherein each R^b is independently C₁-C₄ alkyl,



15



with at least one acid selected from:

- 20

followed by treatment with at least one non-aqueous base.

27. The process of claim 26, wherein said optionally methanesulfonic acid is present and said optionally compound of formula 8a is present.

28. The process of claim 26, wherein said at least one acid is a mixture of trifluoromethanesulfonic acid and methanesulfonic acid.

29. The process of claim 26, wherein said non-aqueous base is $\text{NR}^g\text{R}^f\text{R}^s$, wherein R^g , R^f and R^s are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, or said R^g and R^f together with the N to which they are bonded optionally form a heterocycle.

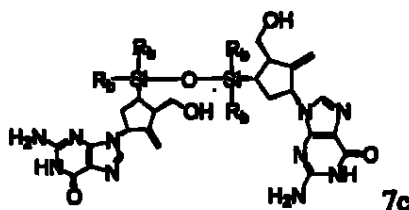
30. The process of claim 26, wherein non-aqueous base is tertiary amine base.

31. The process of claim 26, wherein R^g is phenyl and each R^b is methyl.

32. The process of claim 27, wherein R^g is phenyl and each R^b is methyl.

33. The process of claim 30, wherein R^g is phenyl and each R^b is methyl.

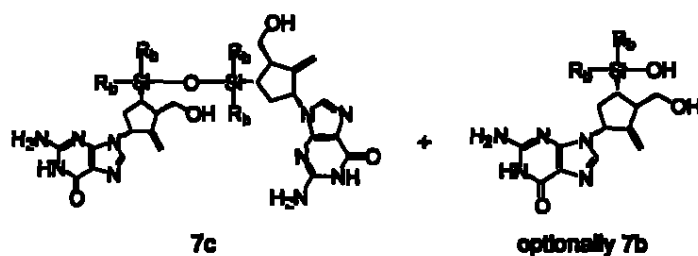
34. A compound of formula 7c,



wherein each R^b is independently $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl.

35. The compound of claim 34 which is more than about 80% pure.

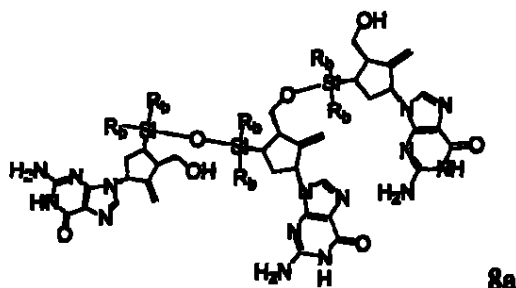
36. A chemical composition comprising a compound of formula 7c, and optionally a compound of formula 7b,



wherein each R^b is independently C₁-C₄ alkyl; and when said compound of formula 7b is present, the ratio of compound 7c to 7b is greater than 10:90.

- 5 37. The composition of claim 36, wherein each R^b is Me.

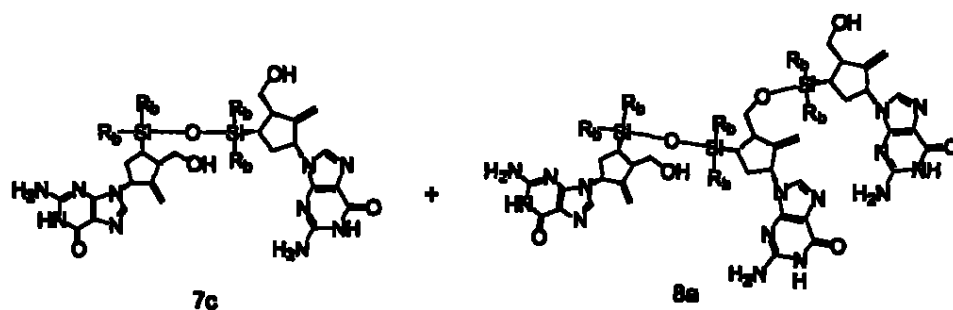
- 38. A compound of formula 8a,**



wherein each R^b is independently C₁-C₄ alkyl.

39. The compound of claim 38, wherein each R^b is Me.

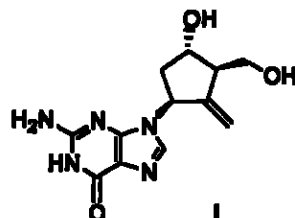
40. A chemical composition comprising a compound of formula 7c and a compound of formula 8a,



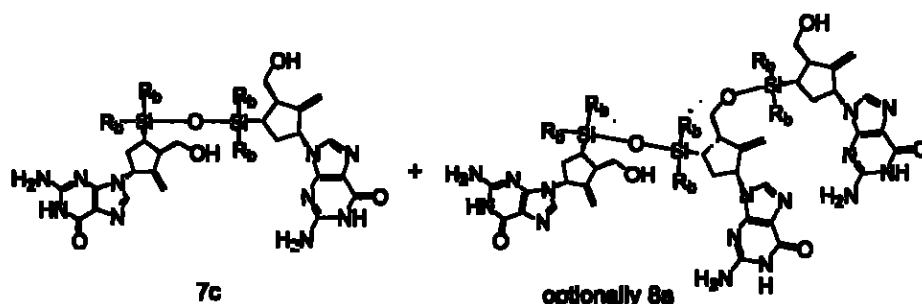
wherein each R^b is independently C₁-C₄ alkyl.

- 41. The composition of claim 40, wherein each R^b is Me.**

42. A process for the preparation of a compound of formula I,



- comprising oxidizing a compound of formula 7c, or a mixture of a compound of
5 formula 7c and a compound of formula 8a,



wherein each R^b is independently C_1 - C_4 alkyl.

43. The process of claim 42, wherein the oxidation is achieved by using at
10 least one peroxohydrate.

44. The process of claim 42, wherein each R^b is Me.

45. The process of claim 43, wherein said peroxohydrate is sodium
15 carbonate peroxohydrate, urea peroxohydrate, peroxohydrate of melamine, sodium
pyrophosphate peroxohydrate, sodium sulfate peroxohydrate hydrate, potassium
carbonate peroxohydrates, rubidium carbonate peroxohydrates, or cesium carbonate
peroxohydrate.

- 20 46. The process of claim 43, wherein said peroxohydrate is sodium
carbonate peroxohydrate.

47. The process of claim 46, wherein each R^b is Me.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/19633

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 473/18

US CL : 548/125

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)

U.S. : 548/125

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 practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/09964 (Blancchi et al) 12 March 1998 (12.03.1998, pages 4-10.	1-47
Y	US 5,206,244 (Zahler et al.) 27 April 1993 (27.04.1993), column 3-28.	1-47

☐ 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 application or patent 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 reasons (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

05 August 2005 (05.08.2005)

Date of mailing of the international search report

25 OCT 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Communications for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

James O Wilson

Telephone No. 571-272-2908

DE ~~6/6~~ 64.

WIPO
PCT

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2005/118585 A1

LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(22) Fecha de Presentación Internacional:
3 de Junio de 2005 (03.06.2005)

(30) Fecha de Prioridad:
60/576.899 4 de Junio de 2004 (04.06.2004) US
11/143.268 2 de Junio de 2005 (02.06.2005) US

(84) Estados Designados (a menos que de lo contrario se indique, para cada clase de protección nacional disponible): patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eursidítica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración bajo la Regla 4.17:

- como derecho del solicitante para aplicar y otorgar una patente (Regla 4.17(W)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eursidica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- para el derecho del solicitante de reclamar la prioridad de la solicitud más temprana (Regla 4.17(iii)) para todas las designaciones

Publicada:

- **Con el reporte de búsqueda internacional**

- **Antes del tiempo del límite de expiración para**

enumerar las reivindicaciones y ser publicadas en caso de enmiendas

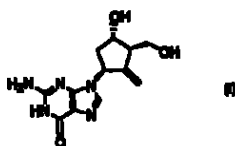
Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a "Notas de Guía de Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(74) Agents: GU, Henry H. Et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(81) Estados Designados (a menos que de lo contrario se indique, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,

(54) Título: PROCESO PARA LA PREPARACION DE ENTECAVIR Y NUEVOS INTERMEDIARIOS DEL MISMO VIA LA OXIDACION CARBONO-SILICIO

(57) **Resumen:** Proceso para la preparación de entecavir (I) y nuevos intermediarios del mismo usando la oxidación carbono-silicio



**PROCESO PARA LA PREPARACION DE ENTECAVIR Y NUEVOS
INTERMEDIARIOS DEL MISMO VIA LA OKIDACION CARBONO-SILICI**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 El entecavir, [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-6H-purin-6-ona, está siendo actualmente evaluado como un fármaco para el uso en el tratamiento de infecciones virales de hepatitis B.

10 El entecavir y su uso como un agente antiviral se describen por Zahler et al. en la Patente de los Estados Unidos No. 5,206,244. Los procesos mejorados de preparación de entecavir son descritos por Bisacchi et al., en WO98/09964, y por Pendri et al., en WO2004/052310 y
15 US20040192912. La descripción de cada una de las patentes o solicitudes de patente anteriores se incorpora por referencia en la presente, en su totalidad.

Colonno et al. en WO 01/64221 describen las composiciones que contienen una baja dosis de entecavir
20 administrada en una base diaria para tratar la infección por el virus de la hepatitis B y/o co-infecciones.

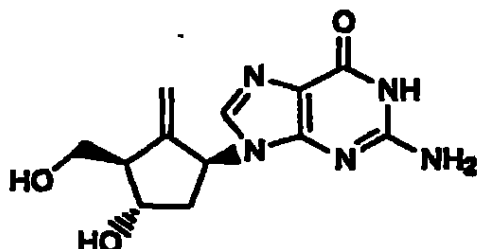
La discusión de los antecedentes para la invención se incluye en la presente para explicar el contexto de la invención. Esto no debe ser tomado como una admisión de que
25 algo del material referido sea técnica anterior como en la

fecha de prioridad de cualquiera de las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Esta invención está dirigida a diversos métodos para preparar el entecavir como se indica en las 5 reivindicaciones anexas a la presente. El entecavir (el compuesto de la fórmula I) tiene la fórmula estructural mostrada enseguida:

10



I (entecavir)

Esta invención está también dirigida a diversos intermediarios útiles en la preparación del entecavir y los 15 métodos para la preparación de tales intermediarios.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

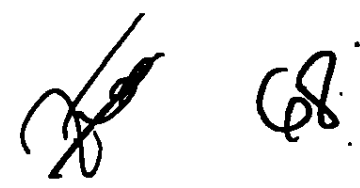
Abreviaturas

Para facilidad de referencia, se utilizan las 20 siguientes abreviaturas en esta solicitud y tienen los significados dados enseguida:

AcOH	ácido acético
Ac ₂ O	anhídrido acético
AP	área porcentual de CLAR
25 Bn	bencilo

67

	BnBr	bromuro de bencilo
	BHT	2,6-di-ter-butil-4-metilfenol
	CHP	hidroperóxido de cumeno o α,α -dimetilbencilhidroperóxido
5	CSA	ácido (1R)-(-)-canforsulfónico
	DCM	diclorometano
	DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
	(-)-DIPT	D-tartrato de diisopropilo
	DMF	N,N-dimetilformamida
10	DMSO	sulfóxido de dimetilo o sulfóxido de metilo
	EtOAc	acetato de etilo
	FMSA	ácido fulorometansulfónico
	KHMDS	hexametildisilazida de potasio o bis(trimetilsilil)amida de potasio
15	KOtBu	ter-butóxido de potasio
	MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
	MSA	ácido metansulfónico
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
	PMB	para-metoxibencilo
20	PMBCl	cloruro de para-metoxibencilo
	PPTS	4-toluensulfonato de piridinio
	PTSA	ácido para-toluensulfónico
	RAP	área porcentual relativa
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
25	TBAHS	sulfato ácido de tetrabutilamonio



TBHP	hidroperóxido de ter-butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TFMSA	ácido trifluorometansulfónico
5 Ti(OiPr) ₄	isopropóxido de titanio
TIOF	ortoformiato de triisopropilo

Definiciones

Los siguientes términos, para los propósitos de esta invención, incluyendo las reivindicaciones anexas a la presente, tendrán los significados respectivos descritos más adelante. Se debe entender que cuando se hace referencia en la presente a un término general, tal como ácido, base, agente oxidante, etc., una persona de experiencia en la técnica puede realizar selecciones apropiadas para tales reactivos a partir de aquellos dados en las definiciones siguientes, así como a partir de los reactivos adicionales indicados en la especificación siguiente, o a partir de aquellos encontrados en las referencias de literatura en el campo.

20 "Anhídrido" se refiere en general a los compuestos que reaccionarán con agua o solvente para formar un ácido, por ejemplo, incluyendo los anhídridos de ácido carboxílico que tienen la fórmula $R-C(=O)-O-C(=O)R'$, en donde R y R' se seleccionan de los grupos alquilo o arilo, como se define más adelante, más preferentemente, en donde R y R' se seleccionan

~~71~~ 69

de metilo y etilo.

"Acido" se refiere a cualquier compuesto que contenga hidrógeno y se disocie en agua o solvente para producir iones hidrógeno positivos, así como ácidos de Lewis, incluyendo pero no limitados a ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trihaloacético (por ejemplo, TFA), bromuro de hidrógeno, ácido maleico, ácidos sulfónicos tales como ácidos toluensulfónicos y ácidos canforsulfónicos, ácidos propiónicos tales como ácido (R)-cloropropiónico, ácidos ftalámicos tales como el ácido N-[(R)-1-(1-naftil)etil]ftalámico, ácidos tartáricos tales como ácido L-tartárico y ácido dibencil-L-tartárico, ácidos lácticos, ácidos canfóricos, ácidos aspárticos, ácidos citronélicos, BCl₃, BBr₃ y así sucesivamente. De este modo, el término incluye los ácidos débiles tales como el ácido etanoico y el sulfuro de hidrógeno; los ácidos orgánicos fuertes tales como el ácido metansulfónico, el ácido trifluoroacético, y así sucesivamente.

"Alquilo" como se utiliza en la presente incluye los grupos lineales o ramificados que tienen de uno a doce átomos de carbono, más preferentemente de uno a ocho átomos de carbono, y lo más preferentemente, de uno a cuatro átomos de carbono, a no ser que se describa específicamente de otro modo. El término alquilo incluye grupos tales que tienen

opcionalmente hasta cuatro (más preferentemente 0 a 2), sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes que no interfieren, indicados más adelante. El término alquilo inferior se refiere a los grupos alquilo que tienen de uno a cuatro átomos de carbono. Cuando se utiliza un subíndice con referencia a un alquilo u otro grupo, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo puede contener. Por ejemplo, el término "alquilo C₁-C₄" se refiere a los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, los cuales incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo. Las porciones alquilo incorporadas en otros radicales son también lineales o ramificadas, a no ser que se describa específicamente de otro modo. Cuando se utiliza el término alquilo como un prefijo en conjunto con otro grupo, como en alquilarilo, esto significa que el alquilo como se definió anteriormente, está presente como una porción divalente (por ejemplo, alquilenos), creando un enlace hacia el otro grupo nombrado. De este modo, alquilarilo incluye bencilo y similares.

"Alcoxi" como se utiliza en la presente, incluye grupos alquilo como se definieron anteriormente, enlazados a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, -O-alquilo. "Alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono" se refiere a -O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Sal de metal alcalino" se refiere a las sales



formadas con metales alcalinos, preferentemente sales de sodio, litio o potasio.

"Alilo" se refiere al grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, así como grupos tales que tienen opcionalmente uno o más sustituyentes
5 que no interfieren (preferentemente 0 a 1) como se definió más adelante.

"Antioxidante" se refiere a un compuesto químico o un complejo que es efectivo para retardar o inhibir la velocidad de una reacción de oxidación. Los antioxidantes
10 ejemplares pueden incluir, sin limitación, β -caroteno, ZrO_2 , aminas aromáticas, fenoles, quinonas incluyendo BHT, ácido cítrico, ácido ascórbico, vitamina E, ácido benzoico, ácido fosfórico, y así sucesivamente.

"Ariilo" incluye los grupos aromáticos monocíclicos
15 o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción de anillo, por ejemplo, fenilo y naftilo, así como los grupos heteroarilo, por ejemplo, los sistemas de anillo aromáticos monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o tricíclicos de 10 a 15 miembros, los cuales
20 tienen al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo,
25 piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo

~~7A~~ 72

y similares. Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxaxolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, isoquinolinilo y similares. El término "arilo" incluye los grupos arilo que tienen opcionalmente hasta cuatro (preferentemente 0 a 2) sustituyentes que no interfieren.

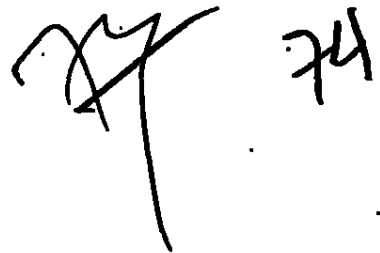
"Base" cuando se utiliza en la presente incluye los hidróxidos o alcóxidos, hidruros o compuestos tales como amoniaco, que aceptan protones en agua o solvente. De este modo, las bases ejemplares incluyen, pero no están limitadas a, hidróxidos y alcóxidos de metal alcalino (por ejemplo, MOR, en donde M es un metal alcalino tal como potasio, litio o sodio y R es hidrógeno o alquilo, como se define anteriormente, más preferentemente donde R es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, incluyendo de este modo sin limitación, hidróxido de potasio, ter-butóxido de potasio, ter-pentóxido de potasio, hidróxido de sodio, ter-butóxido de sodio, hidróxido de litio, etc.); otros hidróxidos tales como hidróxido de magnesio ($Mg(OH)_2$) o hidróxido de calcio ($Ca(OH)_2$), hidróxido de bario ($Ba(OH)_2$); hidruros de metal alcalino (por ejemplo, MH, en donde M es como se define anteriormente, incluyendo de este modo sin limitación, los hidruros de sodio, potasio y litio); disilazidas alquiladas, tales como, por ejemplo,

hexametildisilazida de potasio y hexametildisilazida de litio; carbonatos tales como carbonato de potasio (K_2CO_3), carbonato de sodio (Na_2CO_3), bicarbonato de potasio ($KHCO_3$), y bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$), hidróxidos de metal alcalino
5 tales como hidróxido de tetrabutilamonio (TBAH) y así sucesivamente. Las bases acuosas incluyen hidróxidos metálicos, por ejemplo, hidróxidos de metales del Grupo 1/Grupo 2 tales como Li, Na, K, Mg, Ca, etc. (por ejemplo, LiOH, NaOH, KOH acuosos, etc.), hidróxidos de alquilamonio y
10 carbonatos acuosos. Las bases no acuosas incluyen, pero no están limitadas a, aminas y sus derivados, por ejemplo, trialquilamina (por ejemplo, Et_3N , diisopropiletilamina, etc.), y amina aromática (por ejemplo, $Ph-NH_2$, $PhN(Me)H$, etc.); alcóxidos de metal alcalino; hidruros de metal
15 alcalino; disilazidas alquiladas; y carbonatos no acuosos.

"Bencilo" incluye el grupo $-CH_2$ -fenilo, así como grupos tales que opcionalmente contienen sustituyentes que no interfieren sobre las porciones metilo o fenilo del bencilo, a no ser que se indique de otro modo.

20 "Haluro de bencilo" se refiere a un grupo bencilo que tiene un sustituyente haluro sobre la porción alquilo del grupo bencilo, por ejemplo, $Ph-CH_2-X$, en donde X es haluro, y Ph denota un anillo de fenilo como se define más adelante.

"Benciloxi" se refiere al grupo $-O$ -bencilo, en
25 donde la porción bencilo es como se describió inmediatamente



arriba.

"Epoxidación diastereoselectiva" se refiere a una reacción en donde un epóxido diastereoisomérico es preferentemente formado. El término "epoxidación diastereoselectiva, incluye de este modo las epoxidaciones de Sharpless en donde la epoxidación de un alcohol alílico preferentemente da un enantiómero. No obstante, el término "epoxidación diastereoselectiva" como se utiliza en la presente, también cubre más ampliamente la epoxidación de un compuesto diastereoisomérico, o la epoxidación de un compuesto de otro modo no racémico. El término "epoxidación diastereoselectiva" está destinado a incluir la oxidación enantioselectiva de las olefinas como se describe en Bonini y Righi, "A Critical Outlook and Comparison of Enantioselective Oxidation Methodologies of Olefins", Tetrahedron, Vol. 58 (2002), en las páginas 4981-5021, incorporada por referencia en la presente.

"Haluro" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Acido metansulfónico halogenado" se refiere al ácido metansulfónico sustituido con uno, dos o tres halógenos, por ejemplo, ácido monofluorometansulfónico, ácido difluorometansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido monoclorometansulfónico, ácido diclorometansulfónico, ácido triclorometansulfónico, ácido monobromometansulfónico, ácido



dibromometansulfónico, ácido tribromometansulfónico, ácido monoyodometansulfónico y ácido diyodometansulfónico.

"Reactivo de hidruro" se refiere a los reactivos que son capaces de distribuir iones H^- . Los reactivos de hidruro ejemplares incluyen, pero no están limitados a, hidruro de litio-aluminio ($LiAlH_4$), borohidruro de sodio ($NaBH_4$), Red-Al® (hidruro de sodio-bis[2-metoxietoxialuminio]), borohidruro de zinc, hidruro de diisobutilaluminio, borohidruro de sodio-cloruro de cerio, trietilborohidruro de litio, hidruro de litio 9-BBN, 9-BBN piridina, complejo de borano-sulfuro, 5,5-difenil-2-metil-3,4-propan-1,3,2-oxazaborolidina (Reactivo de Corey), hidruro de litio-tri-ter-butoxialuminio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de litio-tri-sec-butilo (L-Selectride®), cloruro de diisobutilamonio, complejo de borano-tetrahidrofurano, y similares.

"Hidroperóxido" significa un compuesto o complejo que comprende la porción hidroperóxido HO_2^- , tales como los compuestos que tienen la fórmula (R^pOOH), en donde R^p puede ser hidrógeno (por ejemplo, peróxido de hidrógeno H_2O_2), o puede ser un grupo alquilo, alquilo sustituido, arilo, alquilarilo, arilo sustituido, o alquilarilo sustituido u otra porción (incluyendo sin limitación los compuestos en donde la porción metilo del grupo bencilo está opcionalmente sustituida). Los hidroperóxidos incluyen de este modo α,α -

dimetilbencilhidroperóxido, ter-butilhidroperóxido y similares.

"Grupos protectores de hidroxilo" significan aquellos grupos que una persona de experiencia en la técnica
5 podría reconocer como adecuados para proteger el sustituyente
-OH sobre un alquilo o sistema de anillo como se describe en
la presente, y el cual puede ser removido bajo condiciones de
desprotección conocidas por aquellos expertos en el campo
como se describe, por ejemplo, en la última edición de Greene
10 y Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, incorporada
en la presente. Como una ilustración, los ejemplos no
limitantes de los grupos protectores de hidroxilo incluyen
los grupos protectores de éter (por ejemplo, éteres de
bencilo, éteres de sililo tales como éter de ter-
15 butildimetilsililo), estéres (por ejemplo, benzoato,
acetato), y acetales (por ejemplo, MOP).

"Diéster homoquiral del ácido tartárico" como se
utiliza en la presente, incluye los diastereoisómeros simples
de tartratos de alquilo, incluyendo tartrato de dietilo y
20 tartrato de diisopropilo.

"Catalizador metálico" se refiere a los compuestos
y complejos que incluyen elementos metálicos que son
efectivos como catalizadores y abarca, sin limitación,
"catalizadores de metales de transición". Los catalizadores
25 metálicos incluyen, sin limitación, isopropóxido de titanio

(IV), sales de paladio tales como catalizador de paladio (0), por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, triflato de cobre(I), acetato de rodio(II), $Rh_5(CO)_{16}$ y así sucesivamente.

"Sustituyente que no interfiere" se refiere a un
5 sustituyente que está enlazado a un compuesto o complejo identificado en la presente, que no hace al compuesto o al complejo inoperable, con respecto a la funcionalidad u objetivo que va a ser alcanzado con el compuesto o complejo particular, y que es compatible con las secuencias de
10 reacción detalladas en la presente. Tales sustituyentes pueden ser seleccionados por una persona de experiencia en la técnica dependiendo de la etapa de reacción particular y de la función que va a ser lograda. Los sustituyentes que no interfieren, ejemplares, pueden incluir sin limitación los
15 grupos tales como alquilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR, -SR, -C(=O)R, -CO₂R, arilo, alquilarilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -NRR'₂, -NRC(=O)R', -SO_(q)R'', -NRSO_(q)R'', -SO_(q)R'', -C(=O)NRR' y similares; y los grupos alquilo sustituidos con uno a cuatro
20 (preferentemente 1 a 2) de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, -OR, -SR, -C(=O)R, -CO₂R, arilo, alquilarilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -NRR'₂, -NR-C(=O)R', -SO_(q)R'', -NRSO_(q)R'', -SO_(q)R'', -C(=O)NRR', y similares, en donde R y R' son hidrógeno, alquilo, bencilo,
25 o arilo, como se definieron anteriormente, R'' es alquilo,

46 78

bencilo o arilo, como se definieron anteriormente, y q es 1, 2 ó 3.

"Derivados de ortoformiato" significa los reactivos efectivos para la preparación de dioxolanos a partir de porciones diol vecinas, o para la preparación de anillos de imidazol a partir de diaminas vecinas sobre, por ejemplo, derivados de 5,6-diaminopirimidina. Los ejemplos no limitantes incluyen ortoformiato de trietilo, ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de triisopropilo, acetato de dietoximetilo, y acetato de di-isopropiloximetilo.

"Agente oxidante" o "fuente de oxidación" se refiere a cualquier compuesto o complejo que sea conocido en el campo por sus efectos de convertir un grupo funcional en una molécula con un estado de oxidación más bajo a un estado de oxidación más alto. Por ejemplo, los agentes oxidantes pueden incluir, sin limitación, m-CPBA, peróxido de hidrógeno, AcOOH en AcOH, peroximonosulfato de potasio, peryodato de sodio, percarbonato de sodio, permanganato de potasio, óxido de rutenio, y similares. Los agentes oxidantes pueden ser utilizados en presencia de uno o más aditivos, tales como KF, KHCO₃, NEt₃, AcONa, y similares. Como una persona de experiencia en el campo apreciará, los aditivos pueden ser seleccionados dependiendo de los agentes oxidantes particulares utilizados y de las condiciones de reacción.

29

"Per-ácido" como se utiliza en la presente, incluye sin limitación, monoperoxiftalato de magnesio (MPPA), ácidos perbenzoicos, y ácido peracético.

"Peroxohidratos" son aductos cristalinos que contienen peróxido de hidrógeno molecular, por ejemplo, peroxohidrato de carbonato de sodio (comercialmente conocido como percarbonato de sodio, por ejemplo, $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 1.5 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$), peroxohidrato de urea ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$), el peroxohidrato de melamina ($\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$), peroxohidrato de pirofosfato de sodio ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}_2$), peroxohidrato de sulfato de sodio hidratado ($2\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), peroxohidratos de carbonato de potasio, peroxohidratos de carbonato de rubidio, y peroxohidratos de carbonato de cesio (los últimos tres tienen la fórmula general $\text{M}_2\text{CO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}_2$)).

"Fenilo" incluye los anillos de fenilo opcionalmente sustituidos con hasta cuatro (preferentemente 0 a 2) sustituyentes que no interfieren, como se definieron anteriormente. Cuando el término fenilo es utilizado como un sufijo después de otro término, como en alquifenilo o alcoxifenilo, esto significa que el grupo fenilo está conectado vía una porción divalente del otro, el grupo específicamente nombrado. De este modo, alquifenilo incluye bencilo, feniletilo, y similares.

"Grupo protector" incluye sin limitación los grupos tales como se describen, por ejemplo, en la última edición de

✓ 80.

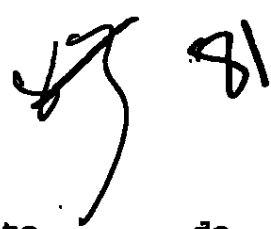
Greene y Wuts, 'Protecting Groups in Organic Synthesis, incorporada en la presente por referencia.

"Reactivo reductor" se refiere a cualquier compuesto o complejo que sea conocido en el campo por sus efectos para convertir un grupo funcional en una molécula de un estado de oxidación más alto a un estado de oxidación más bajo. Los reactivos o agentes reductores ejemplares incluyen, sin limitación, NaBH_4 , LAH, borohidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de sodio-bis(2-metoxietoxialuminio), y similares. El término "agente reductor" incluirá "reactivos de hidruro" como se indicaron anteriormente.

"Base fuerte no nucleofílica" significa una base no acuosa que no actúa como un nucleófilo, tal como bistrimetilsililamida de litio, de sodio o de potasio, diisopropilamida de litio, hidruro de potasio, de litio o de sodio.

"Base de amina terciaria" significa una trialkilamina, tal como trietilamina, N,N-dimetiletetilamina, diisopropiletetilamina (base de Hunig) o tetrametilendiamina (TMEDA), o un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piridina.

"Reactivo de trimetilsililación" significa un reactivo efectivo para preparar un éter de trimetilsililo a partir de un alcohol. Los ejemplos no limitantes incluyen



clorotrimetilsilano, trifluorometansulfonato de
trimetilsililo, y similares.

Adicionalmente, se debe entender en los métodos de
preparación y las reivindicaciones en la presente, que el
5 pronombre "un, uno, una" cuando se utiliza para referirse a
un reactivo, tal como "una base", "un catalizador metálico",
un "hidroperóxido" y así sucesivamente, está destinado a dar
a entender "al menos uno" y de este modo, incluyen, donde sea
adecuado, los reactivos simples así como mezclas de
10 reactivos. De este modo, por ejemplo, un paso de reacción
que involucra el uso de "una base", o por ejemplo, que
involucra el uso de "una base seleccionada de un hidróxido de
potasio, ter-butóxido de potasio, ter-pentóxido de potasio,
hidróxido de sodio, ter-butóxido de sodio, hidróxido de
15 litio", abarca el uso del hidróxido de potasio como una base,
o, donde sea apropiado, mezclas de hidróxido de potasio más
una o más bases adicionales descritas en el grupo del cual
puede ser realizada la selección. Una persona de experiencia
en el campo puede realizar selecciones apropiadas dados los
20 pasos de reacción y las condiciones y resultados que van a
ser logrados.

Métodos de Preparación

El compuesto entecavir y los nuevos intermediarios
pueden ser preparados por lo tanto mediante los procesos
25 ejemplares descritos en los siguientes Esquemas de Reacción.

JF 82

Los reactivos y procedimientos ejemplares para estas reacciones aparecen posteriormente en la presente o son descritos anteriormente. Los materiales iniciales pueden ser fácilmente preparados de acuerdo a los métodos descritos en WO2004/052310 y US20040192912. Los solventes, las temperaturas, las presiones, los materiales iniciales que tienen los grupos deseados, y otras condiciones de reacción, pueden ser fácilmente seleccionadas como sea apropiado por una persona de experiencia en la técnica.

10 El compuesto de la fórmula I (entecavir) puede ser preparado a partir de un alcohol de la fórmula 1a de acuerdo al Esquema de Reacción 1. En el alcohol de la fórmula 1a, R^a es alilo, fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4
15 átomos de carbono, preferentemente R^a es fenilo; y cada R^b es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilo. Las definiciones de R^a y R^b son las mismas que se describieron anteriormente a todo lo largo de la especificación, a no ser que se indique de otro modo. La porción alcohol primario del
20 compuesto de la fórmula 1a es protegida con un grupo protector PMB mediante tratamiento con haluro de PMB (por ejemplo, PMB-Cl), y en presencia de una base y opcionalmente un catalizador (por ejemplo TBAHS), en un solvente orgánico tal como tolueno, para producir un compuesto de la fórmula
25 1b. El compuesto de la fórmula 1b puede ser convertido a un

83

compuesto de la fórmula 1c vía la protodesililación. La etapa de protodesililación puede ser logrado vía la reacción con el complejo de trifluoruro de boro-ácido acético, o un ácido de Bronsted tal como TFA, MSA, FMSA, o ácido tetrafluorobórico en un solvente inerte, por ejemplo, DCM. Alternativamente, la protodesililación puede ser lograda con una base (por ejemplo, un hidróxido tal como NaOH o KOH, un alcóxido tal como KOtBu) o un ácido fuerte (por ejemplo, TFA), en un solvente aprótico polar tal como DMF, DMSO o NMP, para dar el compuesto de la fórmula 1c. El compuesto de la fórmula 1c es adicionalmente oxidado utilizando un agente oxidante, por ejemplo, H_2O_2 , en presencia de KF y $KHCO_3$ para proporcionar un alcohol de la fórmula 1d. Además, otros métodos pueden ser también útiles en la transformación del grupo sililo al grupo hidroxilo, ver, por ejemplo, Fleming, I. (*Chemtracts-Organic Chemistry* 1996, 9, 1-64) y Jones, G.R. et al. (*Tetrahedron*, 1996, 52, 7599-7662), las cuales son incorporadas por referencia en la presente.

El alcohol de la fórmula 1d es protegido como un éter de bencilo de la fórmula 1e utilizando un haluro de bencilo, tal como BnBr, en presencia de una base, tal como KHMDS o NaH, y en un solvente orgánico, tal como tolueno. El grupo PMB en el compuesto de la fórmula 1e puede ser removido después del tratamiento con DDQ en un solvente orgánico tal como CH_2Cl_2 en presencia de agua para producir un compuesto de

la fórmula 1f.

El compuesto de la fórmula 1f puede entonces ser diastereoselectivamente epoxidado. Por ejemplo, la epoxidación puede ser lograda utilizando un diéster 5 homoquiral del ácido tartárico, un hidroperóxido, y un catalizador metálico, tal como un catalizador de metal de transición, para producir un epóxido de ciclopentano de la fórmula 1g. En una modalidad, el diéster homoquiral es el tartrato de (-)-diisopropilo [(-)-DIPT], el hidroperóxido es 10 TBHP o CHP, y el catalizador metálico es isopropóxido de titanio (IV). Preferentemente, la reacción es llevada a cabo en un solvente inerte tal como DCM o tolueno.

El epóxido de la fórmula 1g puede ser subsecuentemente acoplado a una sal de metal alcalino (por ejemplo, 15 litio) de un compuesto de purina de la fórmula 1h, en donde Y es Cl, Br, I o BnO, en un solvente aprótico dipolar tal como DMF para proporcionar un compuesto de la fórmula 1i. El compuesto de la fórmula 1h puede ser preparado de acuerdo a los métodos descritos por Igi et al., en la Patente Europea EP-543095 (1993), y por Lolli et al., en J. 20 Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals, 41(3), 243-252 (1998). Preferentemente, el acoplamiento del epóxido de ciclopentano de la fórmula 1g es conducido con la sal de litio de la 2-amino-6-benciloxipurina. El compuesto de la fórmula 1i, en donde Y es benciloxi, puede ser purificado mediante cristalización a partir de 25 solventes tales como acetato de etilo y hexanos.

285

La porción diol vecina del compuesto de la fórmula 1i puede ser luego convertida a una porción alqueno. En una modalidad, el compuesto de la fórmula 1i puede ser tratado con un derivado de ortofomrato, por ejemplo, ortofomrato de trimetilo, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como TFA o PISA, o un catalizador de ácido tal como PPTS. La mezcla resultante de los dioxolanos (preferentemente como una mezcla cruda) es calentada con una mezcla de anhídrido acético y opcionalmente ácido acético para proporcionar un compuesto de metileno de la fórmula 1j.

10 Alternativamente, esta reacción puede ser realizada en presencia de antioxidante tal como BHT.

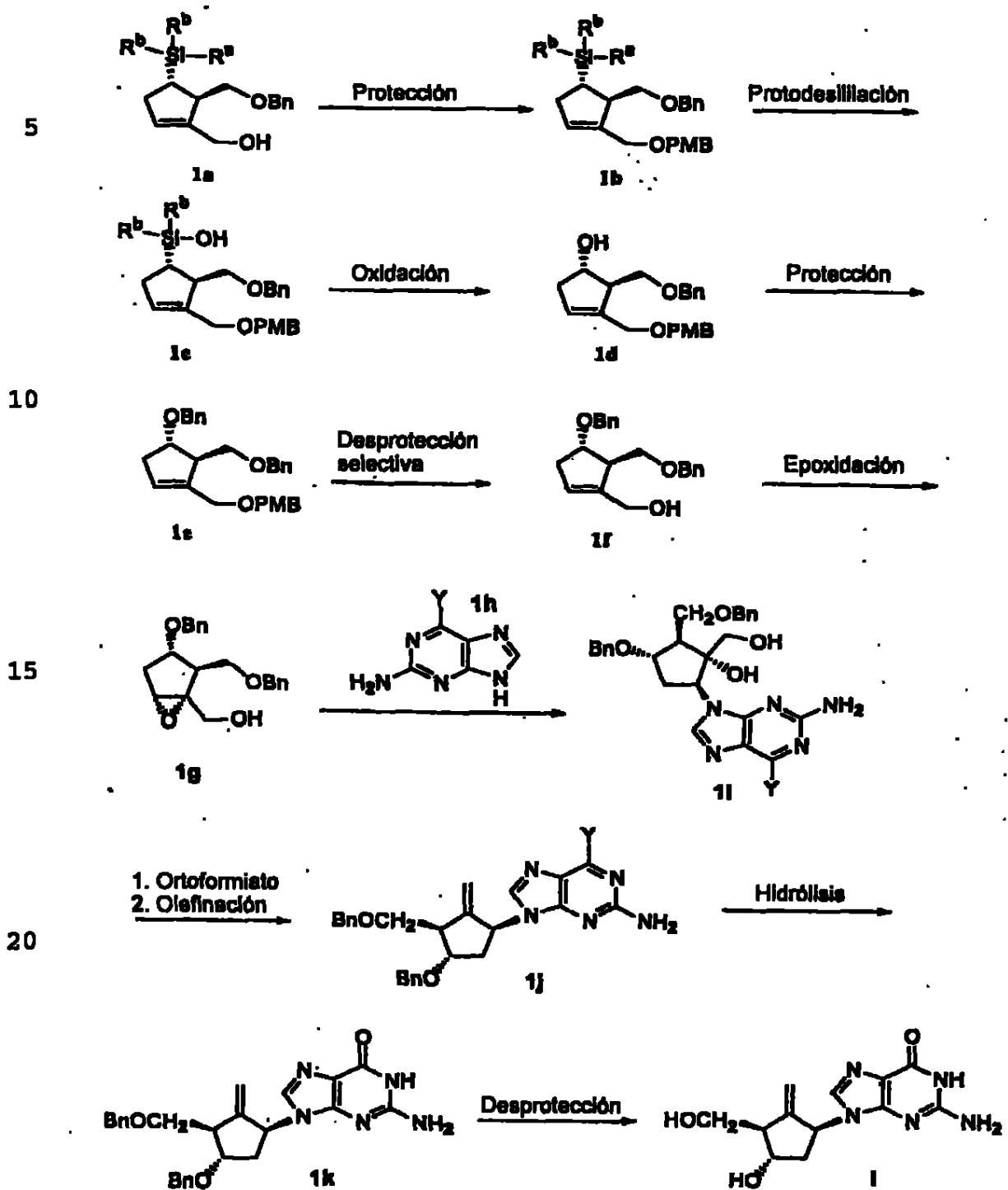
Un compuesto de 1k puede ser preparado a partir del compuesto de la fórmula 1j vía la hidrólisis. En una modalidad en donde Y es OBn, el grupo 6-O-benciloxi puede ser hidrolizado (así como cualquier grupo 2-acetamida sobresaliente formado a partir de la acetilación del grupo 2-amino de la purina durante la etapa de tratamiento con anhídrido acético) mediante calentamiento del compuesto de la fórmula 1j con ácido mineral acuoso, tal como HCl 2 N para dar el compuesto metileno de la fórmula 1k. En otra modalidad más en donde Y es Cl, Br o I, el grupo 6-halo puede ser hidrolizado mediante tratamiento con base acuosa (por ejemplo, solución de hidróxido acuoso). Finalmente, la eliminación del grupo protector de éter de bencilo remanente en el compuesto de la fórmula 1k después del tratamiento con un ácido de Lewis tal como BCl₃, BBr₃, etc., o un ácido de Bronsted tal como MSA, TFMSA, etc., en un solvente inerte tal como

15
20
25

28 86

DCM, proporciona el compuesto de la fórmula I.

Esquema de Reacción 1

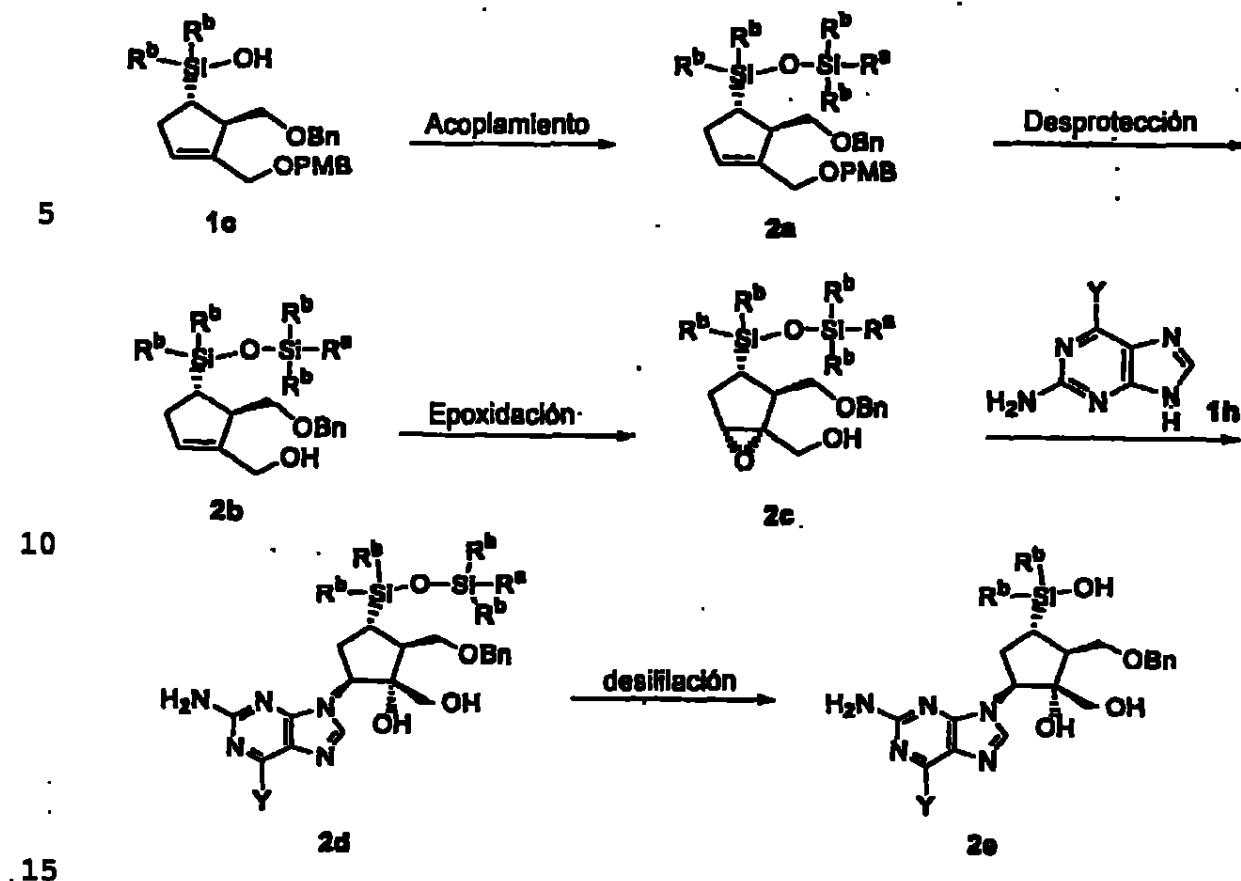


4 87

Las síntesis alternativas del compuesto de la fórmula I se describen en los Esquemas de Reacción 2 y 3. En el Esquema de Reacción 2, el compuesto de la fórmula 1c puede ser también convertido a un compuesto de la fórmula 2a después del tratamiento con un reactivo de sililación haluro de $R^aSi(R^b)_2$, en donde el reactivo de sililación es preferentemente fenildimetilclorosilano, en presencia de una base, tal como imidazol. La desprotección del grupo PMB en el compuesto de la fórmula 2a puede ser logrado utilizando DDQ en un solvente orgánico tal como CH_2Cl_2 , en presencia de agua para producir un alcohol alílico de la fórmula 2b, que puede ser convertido a un compuesto de la fórmula 2c vía la epoxidación como se describe en el Esquema de Reacción 1. El acoplamiento del compuesto de la fórmula 2c con un compuesto de la fórmula 1h, en donde Y es como se define anteriormente, en presencia de una base de metal alcalino (por ejemplo, LiOH), y en un solvente aprótico dipolar tal como DMF, proporciona un compuesto de la fórmula 2d, que puede ser subsecuentemente transformado a un compuesto de la fórmula 2e a través de desililación, que puede ser lograda con una base tal como K^tBu, en un solvente aprótico polar tal como DMSO.

48

Esquema de Reacción 2



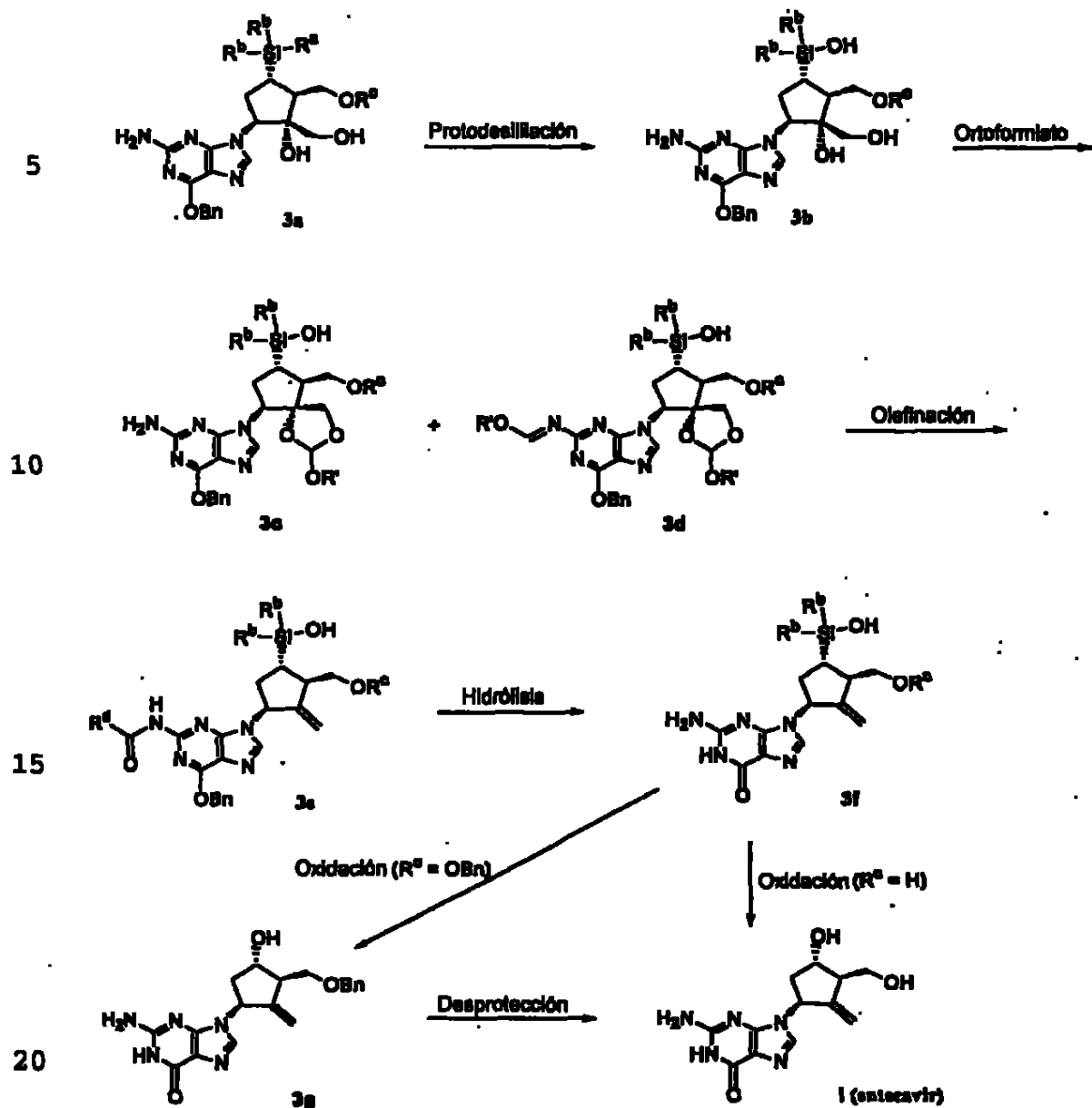
Como se muestra en el Esquema de Reacción 3, el compuesto de la fórmula I puede ser también preparado a partir de un compuesto de la fórmula 3a, que se describe como

20 compuestos de la fórmula 78A y 73 WO2004/052310. Un compuesto de la fórmula 3b puede ser preparado a partir del compuesto de la fórmula 3a vía la protodesililación como se describe en el Esquema de Reacción 1. El compuesto de la fórmula 3b puede ser además convertido a una mezcla de un

25 compuesto de la fórmula 3c y un compuesto de la fórmula 3d

después del tratamiento con un derivado de ortoformiato, por ejemplo, ortoformiato de trimetilo, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como TFA o PTSA, o un catalizador ácido tal como PPTS. El siguiente paso de olefinación fue logrado mediante tratamiento de la mezcla resultante de los compuestos 3c y 3d con un anhídrido de ácido que tiene una fórmula de $R^d-C(=O)-O-C(=O)-R^d$, en donde R^d es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilo; y opcionalmente un ácido que tiene una fórmula $R^d-C(=O)OH$, en donde R^d es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilo; y preferentemente en presencia de un antioxidante tal como BHT, para producir un compuesto de la fórmula 3e. La definición de R^d es la misma que se describió anteriormente a todo lo largo de la especificación, a no ser que se indique de otro modo. La hidrólisis del compuesto de la fórmula 3e con un ácido mineral acuoso, tal como HCl 6 M, en un solvente orgánico, tal como metanol, proporciona un compuesto de la fórmula 3f. La oxidación subsecuente del compuesto de la fórmula 3f utilizando el método como se describe en el Esquema de Reacción 1, proporciona el compuesto de la fórmula I (entecavir) cuando R^c es hidrógeno; o un compuesto de la fórmula 3g cuando R^c es Bn, el cual puede ser convertido al compuesto de la fórmula I (entecavir) al eliminar el grupo protector Obn utilizando el método como se describe en el Esquema de Reacción 1.

Esquema de Reacción 3



Similarmente, el compuesto de la fórmula I puede ser preparado a partir de un compuesto de la fórmula 4a, en donde X es Cl, Br o I (yodo), de

23 91

acuerdo con el Esquema de Reacción 4. El compuesto de la fórmula 4a es descrito como los compuestos de las fórmulas 78B y 73 WO2004/052310 y. La transformación a partir del compuesto de la fórmula 4a a un compuesto de 4f es análoga al método descrito en el Esquema de Reacción 3. Un compuesto de la fórmula 4g puede ser obtenido a partir del compuesto de la fórmula 4f vía la oxidación utilizando un método como se describe en el Esquema de Reacción 1.

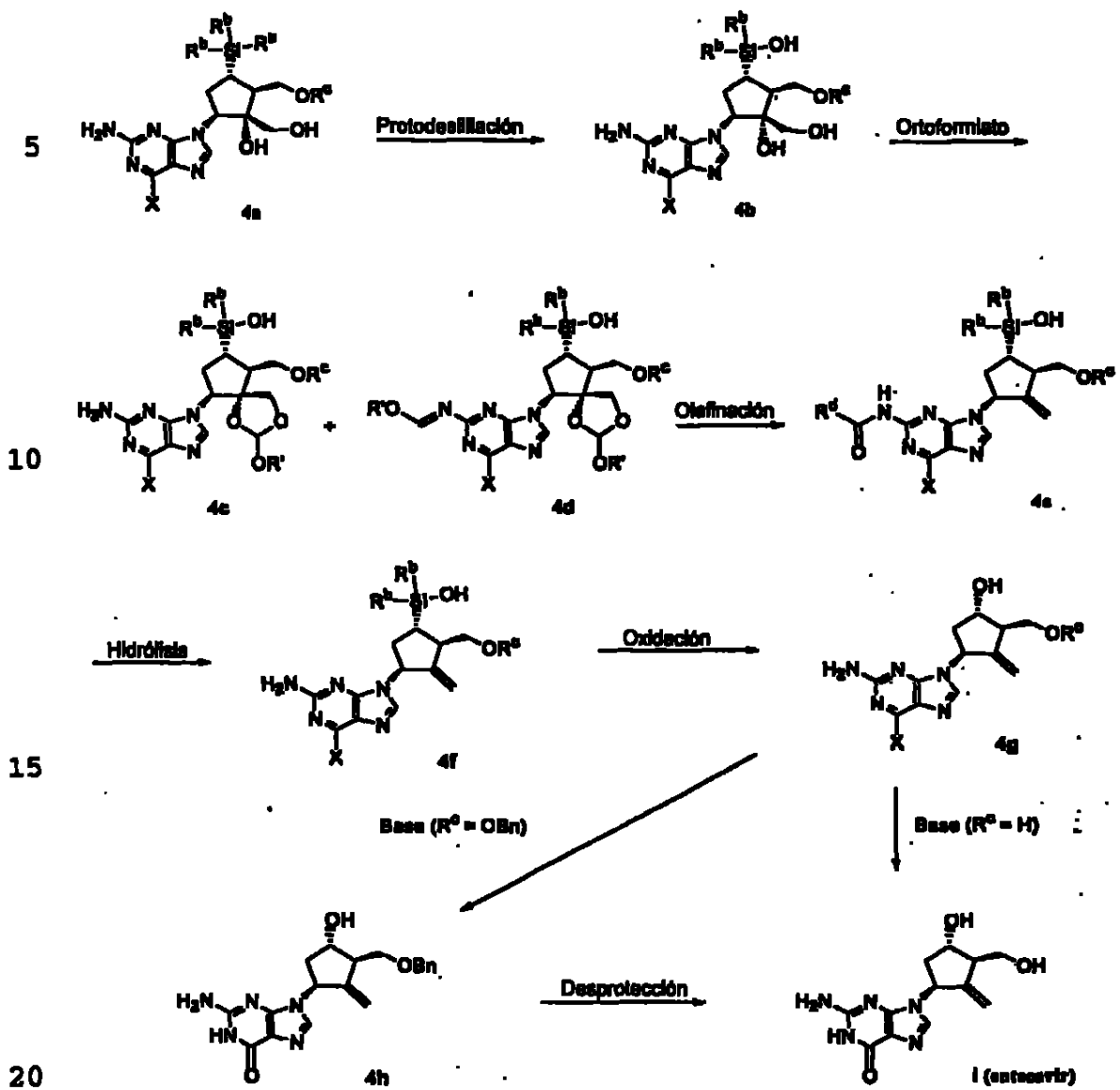
5 4a a un compuesto de 4f es análoga al método descrito en el Esquema de Reacción 3. Un compuesto de la fórmula 4g puede ser obtenido a partir del compuesto de la fórmula 4f vía la oxidación utilizando un método como se describe en el Esquema de Reacción 1.

10 La hidrólisis del compuesto de la fórmula 4g después del tratamiento con una base acuosa proporciona el compuesto de la fórmula I (entecavir) cuando R^c es hidrógeno; o un compuesto de la fórmula 4h cuando R^c es Bn, que puede ser además convertido al compuesto de la fórmula I mediante la eliminación del grupo bencilo como se describe en el Esquema de Reacción 1.

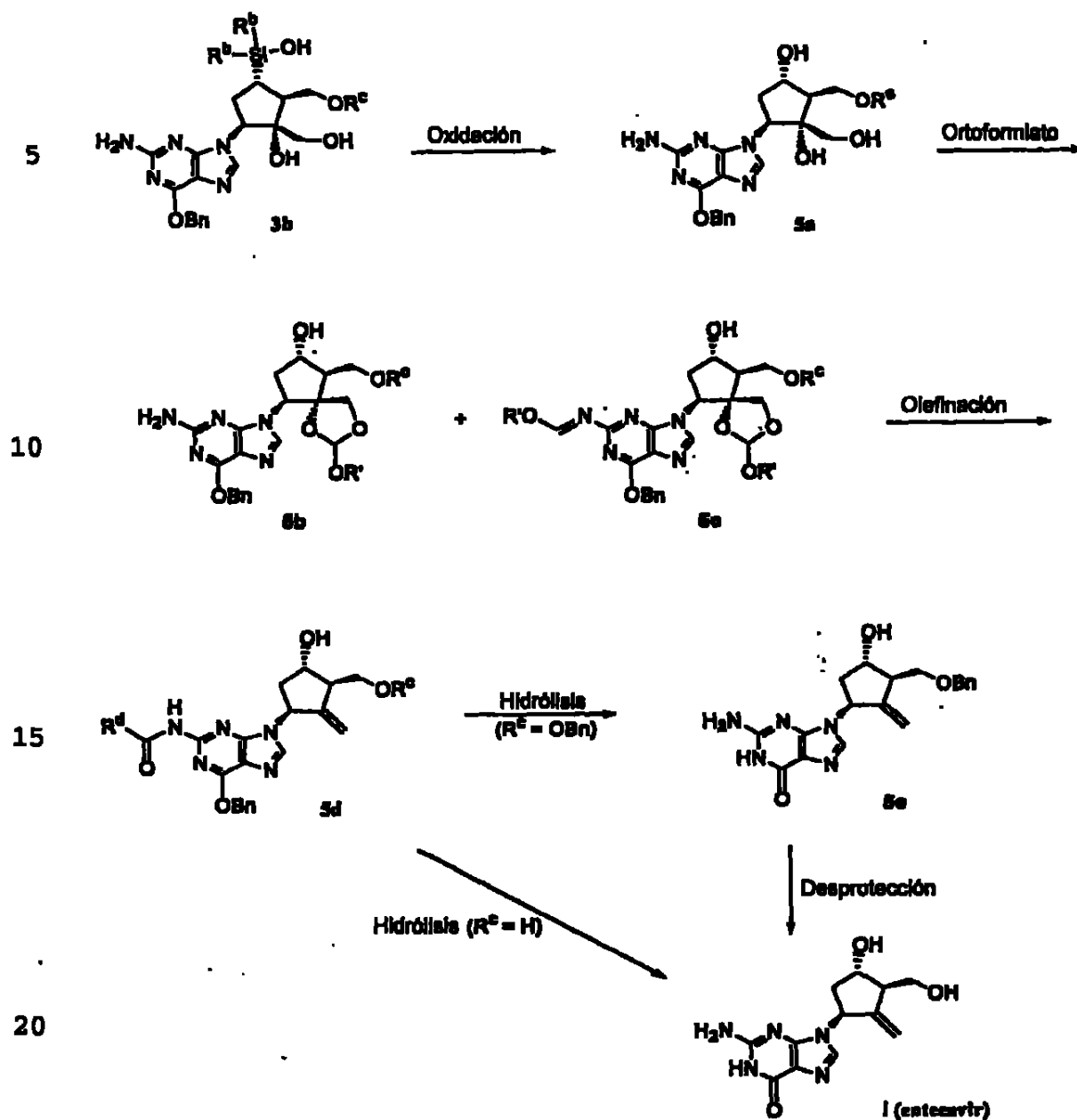
15 de la fórmula I mediante la eliminación del grupo bencilo como se describe en el Esquema de Reacción 1.

92

Esquema de Reacción 4



Esquema de Reacción 5



El Esquema de Reacción 5 describe una síntesis alternativa del entecavir a partir del compuesto de la fórmula 3b. Un compuesto de la fórmula 5a puede ser obtenido

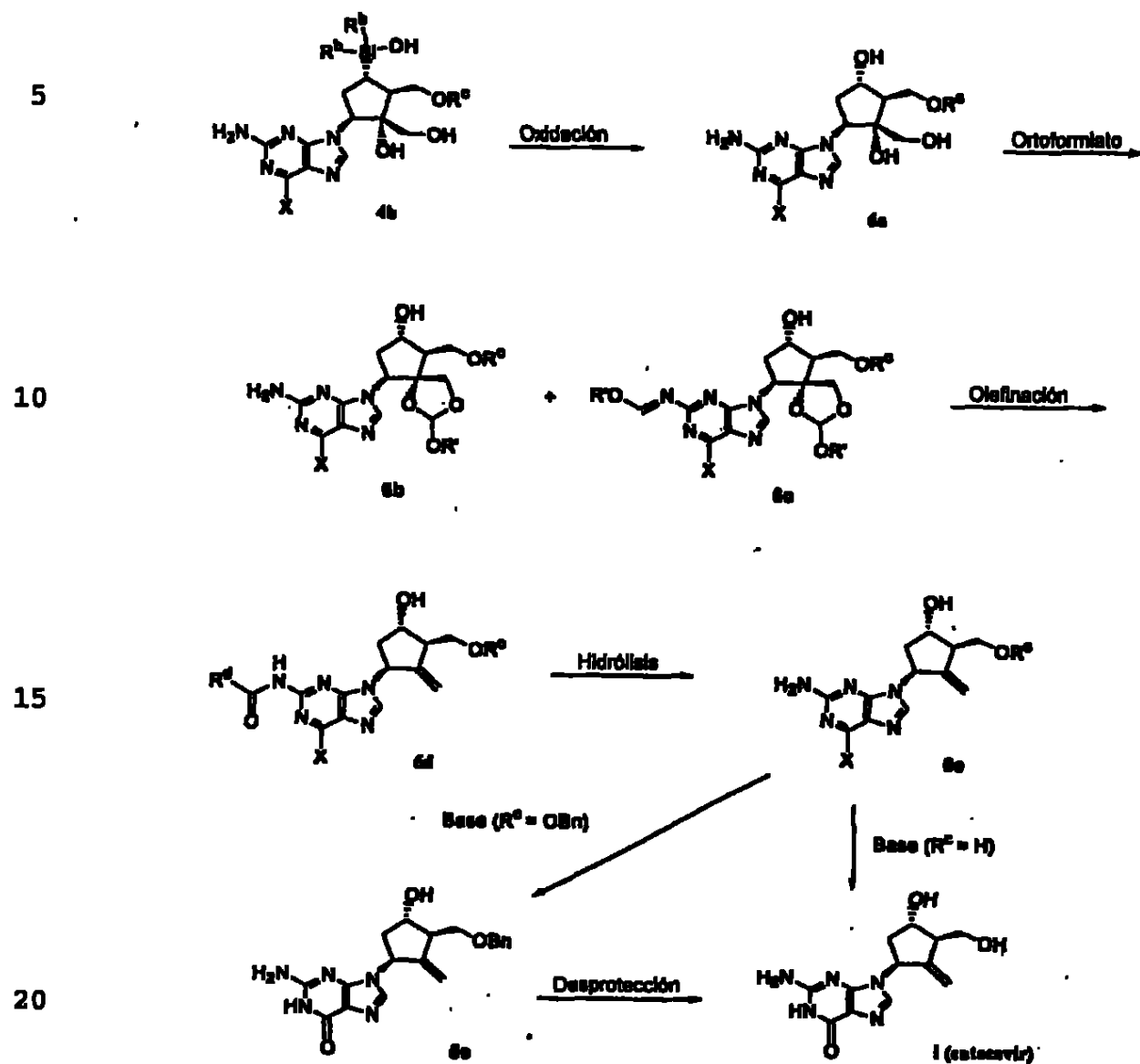
94

a partir del compuesto 3b vía el método de oxidación como se describe en el Esquema de Reacción 1. Un compuesto de la fórmula 5d puede ser preparado a partir de un compuesto de la fórmula 5a vía los pasos del ortoformiato y la olefinación como se describen anteriormente. La hidrólisis subsecuente del compuesto de la fórmula 5d con un ácido mineral acuoso, tal como HCl 6M, en un solvente orgánico, tal como metanol, proporciona el compuesto de la fórmula I (entecavir) cuando R^c es hidrógeno; o un compuesto de la fórmula 5e cuando R^c es Bn, que puede ser convertido al compuesto de la fórmula I (entecavir) vía la desprotección como se describió anteriormente.

Similarmente, el compuesto de la fórmula I puede ser preparado a partir de un compuesto de la fórmula 4b, en donde X es Cl, Br o Y (yodo), de acuerdo con el Esquema de Reacción 6. La transformación a partir del compuesto de la fórmula 4b a un compuesto de 6d es análoga al método descrito en el Esquema de Reacción 5. La hidrólisis del compuesto de la fórmula 6d después del tratamiento con un ácido mineral acuoso, tal como HCl 6 M, en un solvente orgánico, tal como metanol, proporciona un compuesto de la fórmula 6e. El tratamiento del compuesto de la fórmula 6e con una base acuosa proporciona el compuesto de la fórmula I (entecavir) cuando R^c es hidrógeno; o el compuesto de la fórmula 5e cuando R^c es Bn, el cual puede ser además convertido al

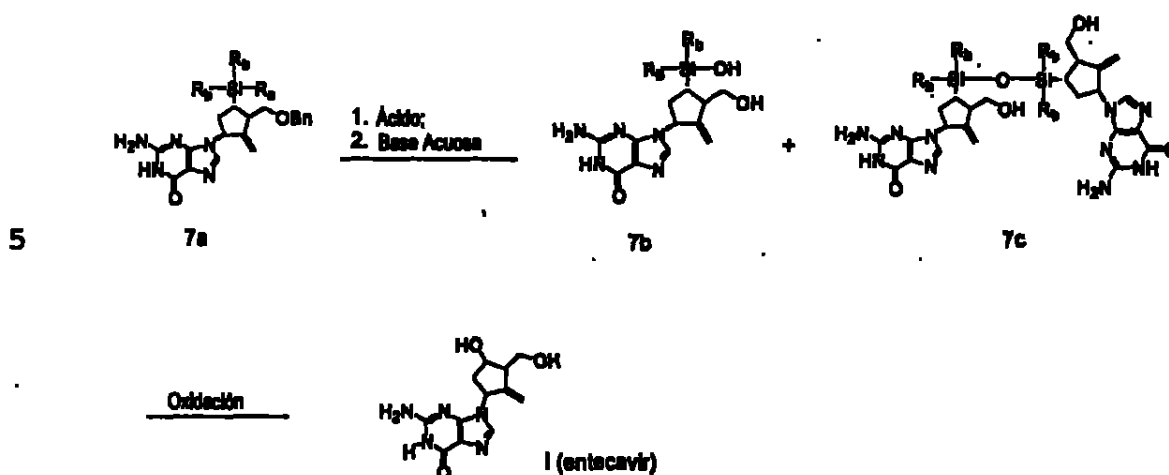
compuesto de la fórmula I mediante la eliminación del grupo bencilo como se describe en el Esquema de Reacción 1.

Esquema de Reacción 6



96

Esquema de Reacción 7



El Esquema de Reacción 7 describe además la síntesis del compuesto de la fórmula I a partir del compuesto 7a, que puede ser preparado de acuerdo a un procedimiento reportado por Pendri et al. en WO 2004/052310. El

15 tratamiento del compuesto 7a con al menos un ácido seleccionado de: (i) ácidos metansulfónicos halogenados; y (ii) opcionalmente ácido metansulfónico; preferentemente una mezcla de ácidos tales como el ácido

20 trifluorometansulfónico/ácido metansulfónico, o ácido monofluorometansulfónico/ácido metansulfónico; seguido por tratamiento con al menos una base acuosa (por ejemplo, LiOH, NaOH, KOH, etc.) para proporcionar el compuesto de la fórmula

25 7b como el producto mayor (típicamente aproximadamente 85% a aproximadamente 95% de rendimiento). El compuesto de la fórmula 7c (dímero del compuesto 7b) puede ser también

producido y puede representar aproximadamente 5% a aproximadamente 15% del rendimiento total (por ejemplo, 9.5% y 14.5%).

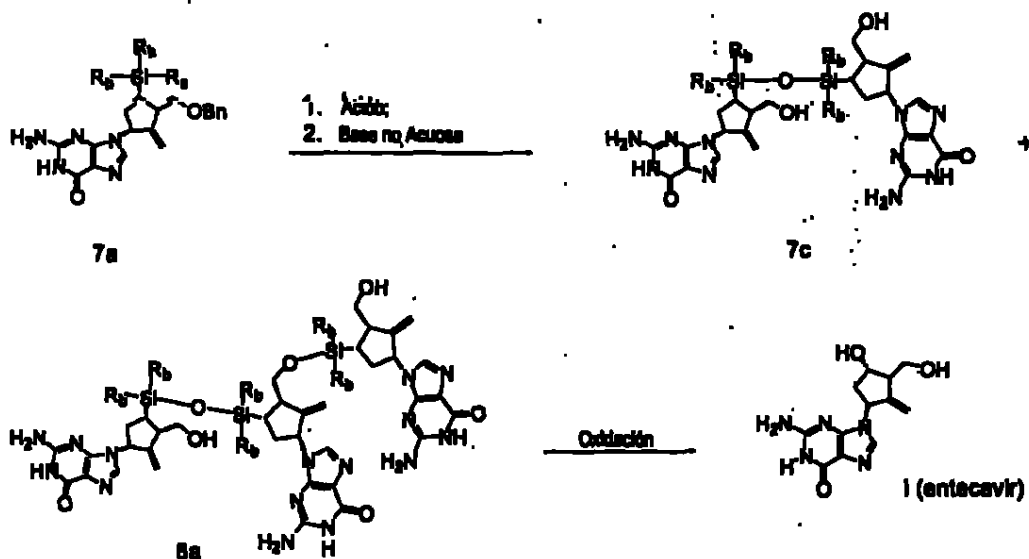
Cuando se utiliza un ácido metansulfónico halogenado solo, la cantidad puede ser menor de aproximadamente 20 equivalentes mol, con base en 1 equivalente mol del compuesto 7a utilizado. Por ejemplo, la cantidad del ácido metansulfónico halogenado puede ser menor de aproximadamente 10 equivalente mol (por ejemplo, 6 equivalentes de ácido monofluorometansulfónico), con base en 1 equivalente mol del compuesto 7a utilizado. Cuando se utiliza una mezcla de ácidos tales como ácidos metansulfónico/ácido trifluorometansulfónico, la cantidad del ácido metansulfónico puede ser menor de aproximadamente 10 equivalentes mol, y el ácido trifluorometansulfónico puede ser menor de aproximadamente 10 equivalentes mol, con base en un 1 equivalente mol del compuesto 7a utilizado. Por ejemplo, la cantidad del ácido metansulfónico puede ser menor de aproximadamente 7 equivalentes mol (por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 7 equivalentes, o aproximadamente 1.5 a aproximadamente 6.7 equivalentes, o aproximadamente 2 equivalentes) y ácido trifluorometansulfónico puede ser menor de aproximadamente 5 equivalentes mol (por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, o aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.5 equivalentes), con base en 1 equivalente mol del compuesto 7a utilizado.

La oxidación del compuesto 7b o una mezcla del compuesto 7b

y 7c proporciona el compuesto de la fórmula I. La etapa de oxidación puede ser logrado utilizando al menos un agente oxidante tal como peroxohidratos. Los peroxohidratos son aductos cristalinos que contienen peróxido de hidrógeno molecular, por ejemplo, peroxohidrato de carbonato de sodio (comercialmente conocido como percarbonato de sodio, por ejemplo, $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}_2$), peroxohidrato de urea ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$), el peroxohidrato de melamina ($\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_6\text{H}_2\text{O}_2$), peroxohidrato de pirofosfato de sodio ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}_2$), peroxohidrato de sulfato de sodio hidratado ($2\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), peroxohidratos de carbonato de potasio, peroxohidratos de carbonato de rubidio, y peroxohidratos de carbonato de cesio (los últimos tres tienen la fórmula general $\text{M}_2\text{CO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}_2$). El peroxohidrato preferido para este paso de oxidación es el peroxohidrato de carbonato de sodio.

15

Esquema de Reacción 8



20

25

Alternativamente, el compuesto 7a puede ser tratado

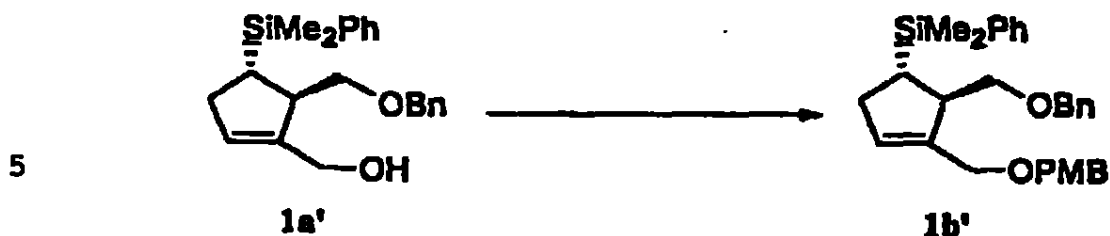
10/99

con al menos un ácido seleccionado de: (i) ácidos metansulfónicos halogenados; y (ii) opcionalmente ácido metansulfónico como se discutió anteriormente, seguido por el tratamiento con al menos una base no acuosa (por ejemplo, $\text{NR}^a\text{R}^f\text{R}^g$, en donde R^a , R^f y R^g son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, o R^g y R^f conjuntamente con el nitrógeno al cual están enlazados, forman opcionalmente un heterociclo), para dar el compuesto de la fórmula 7c como el producto mayor (típicamente aproximadamente 80% a aproximadamente 95% de rendimiento). Las bases ilustrativas incluyen bases de amina terciarias tales como trietilamina, N,N-dimetiletetilamina, diisopropiletetilamina (base de Hunig) o tetrametilendiamina (TMEDA), o un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piridina. El compuesto de la fórmula 8a puede ser también formado con hasta 20% de rendimiento (por ejemplo 5%, 10% ó 15%). Además, la oxidación del compuesto 7c o una mezcla del compuesto 7c y 8a proporciona el compuesto de la fórmula I. La etapa de oxidación puede ser logrado utilizando al menos un agente de oxidación tales como peroxohidratos (por ejemplo, peroxohidrato de carbonato de sodio) como se discutió anteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención, pero no debe ser considerado de ningún modo limitantes de su alcance.

Ejemplo 1

Preparación del compuesto 1b',



El compuesto 1a' (6.02 g, 17.1 mmol, 1.00 equiv.) se disolvió en tolueno (6.70 ml). Se agregó PMB-Cl (cloruro de para-metoxibencilo) (7.00 ml, 51.2 mmol, 3.00 equiv.) seguido por TBAHS (sulfato ácido de tetrabutilamonio) (0.577 g, 1.71 mmol, 0.0100 equiv.) y NaOH al 50% (6.70 ml). La reacción se agitó por cuatro horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combinó con agua (23 ml) y tolueno

15 (50 ml) y las fases se dividieron. La capa orgánica se lavó nuevamente con agua (23 ml) y las fases se dividieron. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con tolueno (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron mediante evaporación rotatoria. La cromatografía en columna del

20 material crudo se realizó utilizando una columna de sílice de 120 g y un gradiente de fase móvil de 2-15% acetato de etilo en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto de la fórmula 1b' (6.17 g) como un aceite amarillo con un rendimiento de 76%. RMN-¹H

25 (360 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.52 (m, 2 H) 7.35-7.22 (m, 9 H),

101

6.92-6.87 (m, 3 H), 5.71 (s, 1 H), 4.49-4.35 (m, 4 H), 4.06-4.04 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.41-3.37 (m, 1 H), 3.30-3.28 (m, 1 H), 2.92 (s, 1 H), 2.57-2.56 (m, 1 H), 2.33-2.31 (m, 1 H), 1.64-1.59 (m, 1 H), 0.27 (s, 6 H); RMN-¹³C (90 MHz, CDCl₃)
 5 δ 159.5, 142.8, 139.0, 138.9, 134.3, 131.0, 129.8, 129.7, 129.3, 129.0, 128.7, 128.7, 128.2, 128.1, 114.2, 114.1, 77.6, 73.4, 72.1, 68.1, 55.7, 48.4, 33.8, 25.6, -4.2, -4.2; MS (infusión) = 473 (M+H⁺); HRMS m/e calculado para C₃₀H₃₇O₃Si (M+H⁺): 473.2512, encontrado 473.2501.

10

Ejemplo 2**Preparación del compuesto 1c',**

El compuesto 1b' (6.17 g, 13.1 mmol, 1.00 equiv.) se disolvió en DMSO (62 ml) y se agregó t-butoxido de potasio (5.00 g, 44.0 mmol, 3.37 equiv.) formando una suspensión
 20 espesa. La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después de lo cual el material inicial no fue detectado mediante CLAR. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se cargaron acetato de etilo (124 ml) y agua (124 ml). Las fases se dividieron y la capa
 25 acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 124

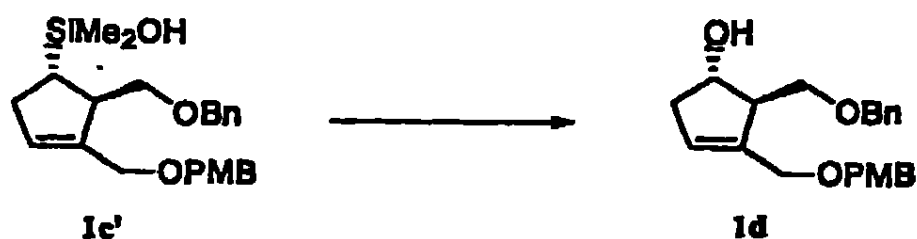
104 102

ml). La capa orgánica combinada se concentró hasta obtener un residuo y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una columna de sílice de 120 g y un gradiente de fase móvil de 10-50% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto de la fórmula 1c' (3.50 g) como un aceite amarillo con un rendimiento de 65%. RMN-¹H (360 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.15 (m, 5 H) 7.10 (d, J= 8.6 Hz, 2 H), 6.75 (d, J= 8.6 Hz, 2 H), 5.63 (s, 1 H), 4.40 (q, J = 11.9 Hz, 2 H), 4.26 (q, J= 11.3 Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.72-3.70 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.42 (bs, 1 H), 3.15-3.10 (m, 1 H), 2.93 (s, 1 H), 2.36-2.33 (m, 1 H), 2.09-2.05 (m, 1 H), 1.21 (q, J= 9.3 Hz, 1 H), 0.00 (s, 3 H), -0.05 (s, 3 H); RMN-¹³C (90 MHz, CDCl₃) δ 160.4, 142.0, 138.7, 131.9, 131.5, 130.6, 129.7, 129.2, 129.1, 114.9, 76.1, 74.8, 73.0, 68.5, 56.5, 49.5, 34.3, 32.2, 0.0, -1.6; MS (infusión) = 413 (M+H⁺); HRMS m/e calculado para C₂₄H₃₃O₄Si (M+H⁺): 413.2148, encontrado 413.2163.

Ejemplo 3

Preparación del compuesto 1d:

20



25

El compuesto de la fórmula 1c' (1.00 g, 2.42 mmol,

103

1.00 equiv.) se disolvió en metanol (25 ml) y se calentó a 65°C. Se disolvió KHCO_3 (0.726 g, 7.26 mmol, 3.00 equiv.) en agua (3.4 ml) y se agregó a la reacción. KF (0.281 g, 4.84 mmol, 2.00 equiv.) se disolvió en agua (0.8 ml) y se agregó a la reacción. Una solución al 30% en peso de H_2O_2 (0.840 ml, 7.26 mmol, 3.00 equiv.) se agregó en porciones en 30 minutos. La reacción se agitó a 68 °C por 4.5 horas punto en el cual el material inicial no fue detectado mediante CLAR. La reacción se enfrió a 10 °C. Se disolvió NaHSO_3 (1.10 g) en agua (2 ml). se agregó a la mezcla de reacción que se calentó a temperatura ambiente y se agitó hasta que el peróxido ya no fue evidente mediante la prueba de eliminación de peróxido. La mezcla se hizo pasar a través de un lecho de Celite que se lavó con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y 10% de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El compuesto de la fórmula 1d como un aceite amarillo crudo (0.860 gramos, rendimiento cuantitativo) se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN- ^1H (360 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.20 (m, 5 H) 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 5.59 (s, 1 H), 4.41 (q, J = 12.1 Hz, 2 H), 4.32 (q, J = 11.4 Hz, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 1 H), 3.30 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.79-2.77 (m, 1 H), 2.69 (dd, J = 22.8, 10.8 Hz, 1 H), 2.22 (dd, J = 19.2, 4.3 Hz, 1 H), 2.05 (bs, 1 H); RMN- ^{13}C (90 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 139.5,

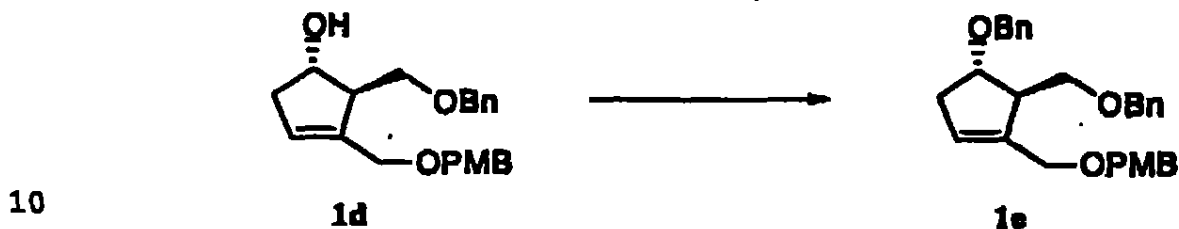
106 104

138.9, 130.7, 129.8, 128.8, 128.1, 128.0, 127.5, 114.2, 77.6, 73.7, 72.2, 71.5, 67.9, 55.7, 55.2, 40.2; MS (infusión) = 355 (M+H⁺); HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₇O₄(M+H⁺): 355.1909, encontrado 355.1917.

5

Ejemplo 4

Preparación del compuesto 1e:



El compuesto de la fórmula 1d (0.880 g, 2.50 mmol, 1.00 equiv.) se disolvió en tolueno (4.4 ml) y se enfrió a 6°C. Una solución de KHMDS (bis(trimetilsilil)amida de potasio) en tolueno (0.75 M, 6.70 ml, 5.00 mmol, 2.00 equiv.) se agregó gota a gota seguido por bromuro de bencilo (0.330 ml, 2.75 mmol, 1.10 equiv.). La reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se enfrió luego a 10°C y se cargó KHMDS (2.00 ml) tres veces (cada dos horas) conforme la reacción parecía atascarse. La reacción se agitó toda la noche, se enfrió a 10 °C, y se cargaron tolueno adicional (4.4 ml), KHMDS (2.00 ml), y BnBr (0.0300 ml). La reacción se agitó 42 horas adicionales después de lo cual permanecieron 3.6 RAP del compuesto 1d. La reacción se apagó con HCl 1 M hasta que el pH aparente fue de 7. La mezcla de reacción se

15

20

25

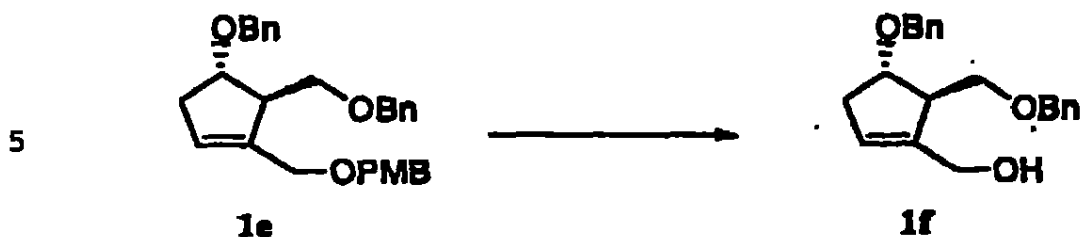
~~105~~ 105

transfirió a un embudo de separación con tolueno (20 ml) y agua (10 ml). Las fases se dividieron y la capa acuosa se volvió a extraer con tolueno (20 ml). La capa orgánica se concentró hasta obtener un residuo. La cromatografía en columna del material crudo se realizó utilizando una columna de sílice de 120 g y un gradiente de fase móvil de 1-75% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto de la fórmula 1e (0.600 g) como un aceite amarillo con un rendimiento de 55% para dos pasos. RMN-¹H (360 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.15 (m, 10 H) 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 5.60 (s, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 4.37 (q, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 4.33-4.24 (m, 2 H), 4.12-4.09 (m, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.48 (dd, *J* = 9.5, 4.5 Hz, 1 H), 3.30 (dd, *J* = 9.5, 6.7 Hz, 1 H), 2.93 (s, 1 H), 2.60 (dd, *J* = 17.2, 10.6 Hz, 1 H), 2.30 (d, *J* = 17.0, 1 H); RMN-¹³C (90 MHz, CDCl₃) δ 159.5, 140.0, 139.2, 138.9, 130.9, 129.8, 128.7, 128.7, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.5, 114.1, 82.4, 73.5, 72.0, 71.1, 70.2, 68.0, 55.7, 53.2, 38.5; MS (infusión) = 445 (M+ H⁺); HRMS m/e calculado para C₂₉H₃₀O₄ (M+ H⁺): 445.2379, encontrado 445.2389.

108 106

Ejempl 5

Preparación del compuesto 1f:



El compuesto de la fórmula 1e (0.500 g, 1.13 mmol, 1.00 equiv.) se disolvió en cloruro de metileno (11.7 ml) y se agregó agua (0.93 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 2°C y se agregó DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) (0.383 g, 1.69 mmol, 1.50 equiv.). La solución se volvió negra. La mezcla se agitó a 0-2 °C por dos horas tiempo en el cual 1.3 RAP del material inicial permaneció mediante CLAR. Se agregó NaHCO₃ acuoso al 5% (10 ml) seguido por agua (10 ml). Las fases se dividieron. La capa acuosa se extrajo tres veces con cloruro de metileno (3 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y se concentró hasta obtener un residuo. La cromatografía en columna del material crudo se realizó utilizando una columna de sílice de 120 g y un gradiente de fase móvil de 1-75% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto de la fórmula 1f (0.250 g) como un aceite amarillo con un rendimiento de 69%. RMN-¹H (360 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.25 (m, 10 H) 5.62 (s, 1 H), 4.53 (s,

10

15

20

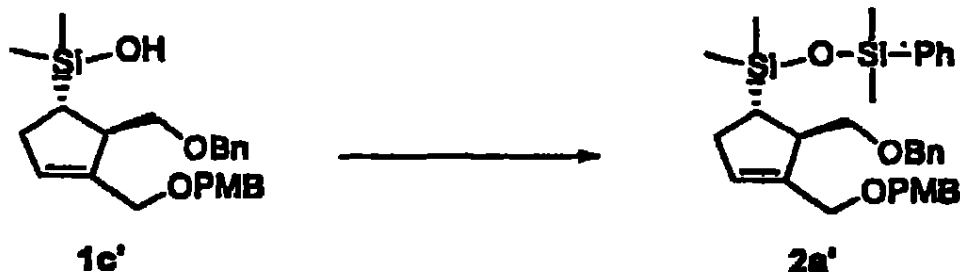
25

104/107

2 H), 4.22 (q, $J = 1.8$ Hz, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 4.02-3.97 (m, 1 H), 3.61 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1 H), 3.46 (dd, $J = 16.8, 8.4$ Hz, 1 H), 3.06 (s, 1 H), 2.64 (dd, $J = 16.8, 7.0$ Hz, 1 H), 2.45 (bs, 1 H); 2.37 (dd, $J = 17.1, 1.9$ Hz, 1 H); RMN- ^{13}C (90 MHz, CDCl_3) δ 143.6, 138.8, 137.9, 128.9, 128.8, 128.3, 128.3, 128.1, 128.0, 126.1, 82.3, 73.9, 71.6, 71.4, 61.5, 52.9, 38.0; MS (infusión) = 325 ($\text{M}^+ \text{H}^+$); HRMS m/e calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_3$ ($\text{M}^+ \text{H}^+$): 325.1804, encontrado 325.1808.

Ejemplo 6

10 Preparación del compuesto 2a':



15

El compuesto de la fórmula 1c' (2.00 g, 4.80 mmol, 1.00 equiv.) se disolvió en DMF (74 ml) y se agregó imidazol (1.97 g, 29.0 mmol, 6.00 equiv.). La mezcla se enfrió a 0-5°C seguido por la adición gota a gota de $\text{Ph(CH}_3)_2\text{SiCl}$ (3.40 ml, 20.2 mmol, 4.20 equiv.) mientras se mantenía la temperatura a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C por 42 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y éter dietílico (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con éter dietílico (50 ml).

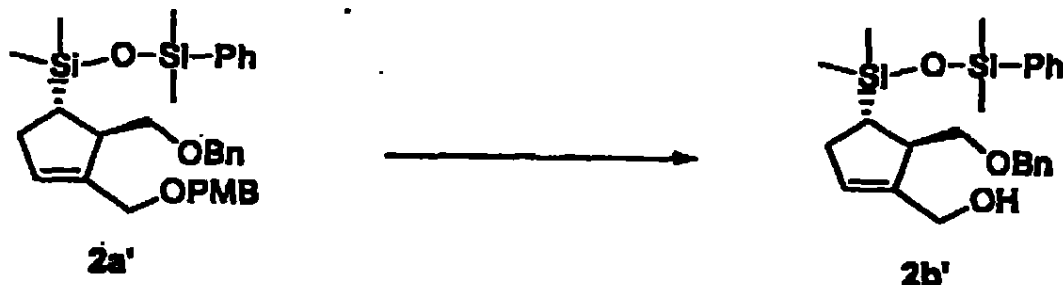
25 La fase orgánica combinada se concentró en un evaporador

rotatorio hasta obtener un aceite amarillo claro y se purificó mediante cromatografía en columna (0-75% EtOAc en hexanos) para dar 1.95 gramos (74% de rendimiento) del compuesto **2a'** como un aceite amarillo claro (AP = 93.7%).

5 RMN-¹H (360 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.19 (d, 2 H), 6.98-6.91 (m, 8 H), 6.86 (d, 2 H), 6.52 (d, 2 H), 5.32 (s, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 4.02 (q, 2 H), 3.67 (q, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.08-3.03 (m, 2 H), 2.99 (s, 1 H), 2.57 (s, 1 H), 2.14-2.12 (m, 1 H), 1.90-1.87 (m, 1 H); 0.99-0.96 (m, 2 H), -0.04 (s, 6 H), -0.29 (s, 6 H); RMN-¹³C (90 MHz, CD₂Cl₂) δ 165.5, 148.5, 145.7, 144.6, 138.8, 135.3, 135.2, 134.8, 134.2, 133.6, 133.2, 119.5, 79.2, 78.8, 77.6, 73.4, 60.5, 38.2, 37.5, 33.5, 28.5, 19.3, 5.9, 3.9.

Ejemplo 7

15 Preparación del compuesto **2b'**



20

El compuesto de la fórmula **2a'** (4.8 g) se disolvió en cloruro de metileno (110 ml) y agua (8.9 ml) y la solución se enfrió a 0-5°C. Se agregó DDQ (30.3 g, 1.50 equiv.) en una porción. La mezcla de reacción se tornó una solución azul. La reacción se agitó a 0-5°C hasta que se consideró

25 azul. La reacción se agitó a 0-5°C hasta que se consideró

10

Ejemplo 8

Preparación del compuesto 2c*:



20

25

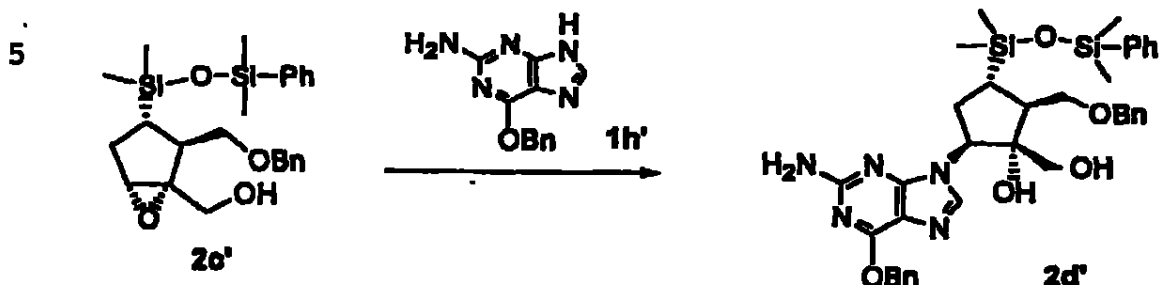
~~XX~~ 110

compuesto 2b' (2.6 g, 1.0 equiv.) en 13 ml de tolueno en 5 minutos mientras se mantenía la temperatura a -35 a -40°C. La suspensión café resultante se agitó a -35 a -40°C por 1-1.5 h. Se agregó hidroperóxido de ter-butilo (5.5M en decano, 2.2 ml, 2.0 equiv.) a la mezcla de reacción en 10 min. a -35 a -45°C. La reacción se agitó a -35 a -45°C hasta que la epoxidación se consideró completa mediante CLAR, típicamente 3-5 h. Después de la terminación de la reacción, se agregó NaOH al 30% saturado con cloruro de sodio (0.9 ml) para apagar el catalizador de tartrato de titanio y para hidrolizar (-)-DIPT. Una solución de bisulfito de sodio (1.4 g) en agua (3.2 ml) se agregó en 10 min mientras se mantenía la temperatura entre 10-30°C. Esta se agitó por 1-3 h hasta que una prueba de eliminación de peróxido probó ser negativa para peróxidos. Se cargó Celite (3.2 g), y la mezcla de reacción se filtró. La torta de filtro prensa se lavó con tolueno (2 x 20 ml). El filtrado se lavó con NaHCO₃ al 5% (20 ml), y NaCl al 10% (20 ml). La solución resultante se evaporó para dar el compuesto de la fórmula 2c' como un aceite amarillo (2.1 g, 78% de rendimiento, 89% AP). RMN-¹H (360 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.25-7.21 (m, 2 H), 7.04-6.98 (m, 8 H), 5.32 (s, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 3.83 (q, 2 H), 3.18-3.04 (m, 2 H), 2.59 (s, 1 H), 2.20-2.16 (m, 1 H), 1.95-1.91 (m, 1 H); 0.95-0.92 (m, 2 H), -0.01 (s, 6 H), -0.25 (s, 6 H); RMN-¹³C (90 MHz, CD₂Cl₂) δ 151.8, 145.7, 144.4, 138.8, 135.2, 134.2,

133.7, 133.5, 132.2, 79.8, 78.9, 66.2, 53.8, 38.1, 37.5, 33.7, 28.5, 19.3, 5.8, 3.8.

Ejemplo 9

Preparación del compuesto 2d':



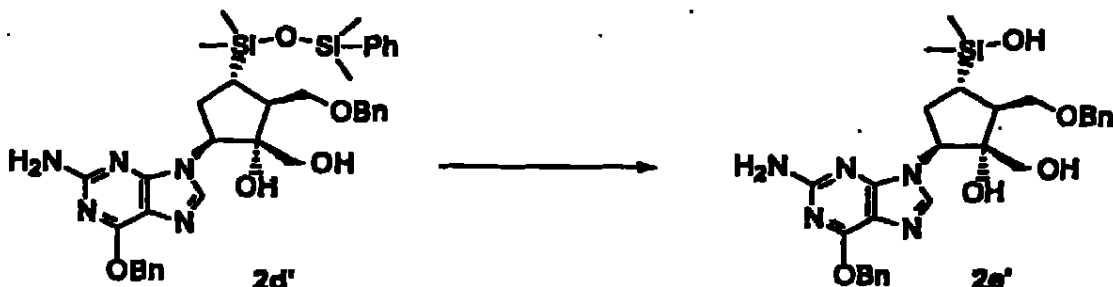
10 A una mezcla del compuesto 2c' (2.1 g) y el
compuesto 1h' (1.30 g, 1.15 equiv.) en DMF (10 ml), se cargó
LiOH (0.10 g, 0.87 equiv.). La solución resultante se
calentó a 90°C hasta que se consideró que estaba completa
mediante CLAR, típicamente 4 h. La reacción se enfrió a
15 temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua
(30 ml). El pH se ajustó de 12.0 a 5.1 mediante adición de
HCl 1M (2.4 ml). La mezcla de reacción se extrajo luego con
EtOAc (2 x 35 ml). La fase orgánica combinada se lavó con
salmuera (2 x 30 ml) y se evaporó hasta obtener un residuo.
20 El aceite crudo se purificó utilizando cromatografía en
columna y se eluyó con 20 a 50% de EtOAc en hexanos para dar
el compuesto de la fórmula 2d' como un sólido blanco (0.74 g,
23.8 % de rendimiento, 96.9% AP). RMN-¹H (360 MHz, CDCl₃) δ
7.55-7.50 (m, 4 H), 7.36-7.22 (m, 11 H), 5.57 (q, 2 H), 4.90
25 (s, 2 H), 4.41 (s 2 H), 4.40-4.36 (m, 1 H), 3.55 (dd, 2 H),

112

3.38 (dd, 2 H), 2.70 (q, 1 H), 2.38-2.36 (m, 1 H), 2.14-2.10 (m, 1 H), 1.52-1.48 (m, 1 H), 0.36 (s, 3 H), 0.35 (s, 1 H), 0.12 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H); RMN-¹³C (90 MHz, CDCl₃) δ 161.4, 158.1, 154.0, 139.5, 137.3, 136.2, 132.9, 129.5, 128.5, 128.3, 127.9, 127.8, 16.0, 82.3, 73.5, 69.3, 68.3, 65.1, 62.7, 48.4, 27.1, 23.7, 0.7, 0.6, -1.2, -1.2; HRMS m/e calculado para C₃₆H₄₅N₅O₅Si₂ (M + H⁺): 684.3038, encontrado 684.3031.

Ejemplo 10

10 Preparación del compuesto 2e':



15

Condición (1): el compuesto de la fórmula 2d' (20 mg, 0.029 mmol, 1.0 equiv.) se disolvió en THF (0.200 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (0.030 ml, 0.029 mmol, 1.0 M en THF, 1.0 equiv.) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción pareció atascarse después de dos horas, la reacción se enfrió luego a 0°C y se agregó TBAF adicional (0.030 ml, 0.029 mmol, 1.0 M en THF, 1.0 equiv.). Esto se repitió tres veces hasta que se alcanzó una conversión de 95%. El material se transfirió a una columna de pipeta y se eluyó utilizando un

25

~~11~~ 113

gradiente de 25% acetato de etilo en hexanos hasta 100% de acetato de etilo, y 10-30% de metanol en acetato de etilo. El producto de la fórmula 2e' estaba contaminado con su dímero.

5 Condición (2): la reacción se repitió utilizando CSA en cloruro de metileno y CH₃OH, y el producto de la fórmula 2e' contenía 3% de su dímero.

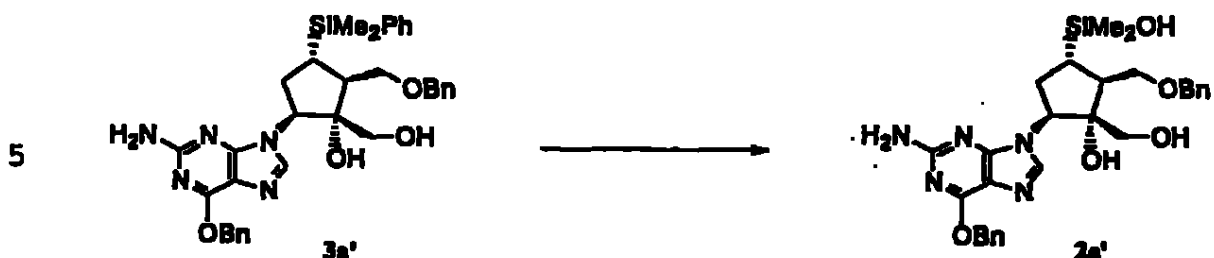
Condición (3): la reacción se repitió utilizando condiciones básicas con NaOH 10 N en THF, y el producto 2e' 10 contenía únicamente 0.65% de dímero, pero la reacción se detuvo a 91% de conversión. Después de la purificación, el producto se aisló en 71 AP.

Condición (4): la reacción se repitió utilizando t-butóxido de potasio (22 mg, 0.18 mmol, 8.0 equiv.) y DMSO 15 (0.15 ml) y después de una hora no fue evidente material inicial. Se agregó agua (0.4 ml) junto con aproximadamente 1 mg de semillas y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agitó 30 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con agua (2 ml) y se secó a 40°C para dar el compuesto de la fórmula 20 2e' como un sólido anaranjado con 58% de rendimiento.

~~116~~ 114

Ejempl 11

Preparación Alternativa del compuesto 2e':



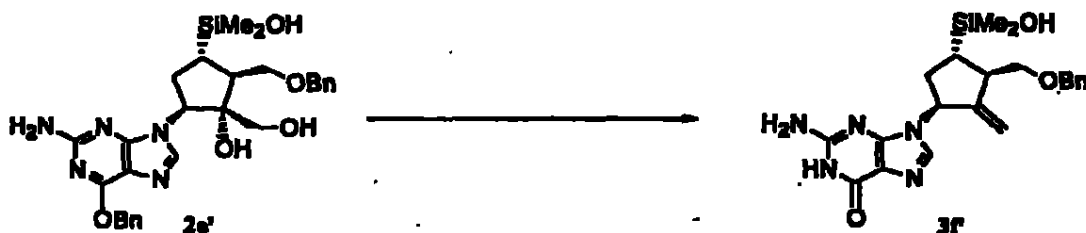
El compuesto de la fórmula 3a' (descrito en PCT la
solicitud de patente PCT/US03/39554 y la solicitud de patente
de los Estados Unidos No. de Ser. 10/734012, como el
10 compuesto de la fórmula 78A) (10.0 g, 16.4 mmol, 1.00 equiv.)
se disolvió en DMSO (100 ml) para dar una solución café claro
que se enfrió a 13°C utilizando un baño de hielo. Se agregó
ter-butoxido de potasio (14.4 g, 131 mmol, 8.00 equiv.) para
15 dar una suspensión café claro espesa la que se calentó a
temperatura ambiente. Después de dos horas 0.1 RAP del
material inicial permaneció por CLAR. La mezcla de reacción
se agregó en porciones al agua (600 ml) a 13-15°C. El pH se
ajustó a 8.2 con HCl 6 M y la suspensión se filtró y se lavó
20 con agua (2 x 100 ml). El material se secó a 40 °C por 60
horas. Se intentaron varias purificaciones a escala muy
pequeña. Los resultados fueron obtenidos al suspender sólido
café claro (3.90 g) en acetato de etilo (20 ml), filtración y
lavado de la torta con acetato de etilo (2 x 20 ml). Después
25 de combinar los diferentes lotes, el compuesto de la fórmula

~~115~~ 115

2e' (6.48 g total) se aisló como un sólido blanquecino con perfiles de impurezas en el intervalo de 91.6-96.0 AP (72% de rendimiento). RMN-¹H (360 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (s, 1 H), 7.32 (d, J= 8.2 Hz, 2 H), 7.21-7.07 (m, 8 H), 5.39 (q, 2 H), 4.93 (s, 1 H), 4.39 (m, 1 H), 4.28 (q, 2 H), 3.41 (dd, J= 9.3, 5.7 Hz, 1 H), 3.33-3.31 (m, 1 H), 3.18 (q, 2 H), 2.43-2.40 (m, 1 H), 2.33-2.28 (m, 1 H); 2.17-2.11 (m, 1 H) 1.37-1.31 (m, 1 H), 0.00 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); RMN-¹³C (90 MHz, CDCl₃) δ 162.9, 159.0, 139.8, 138.4, 137.1, 129.8, 129.7, 129.7, 129.5, 129.3, 129.3, 116.9, 84.1, 74.9, 71.5, 69.9, 65.5, 63.1, 49.9, 28.9, 27.0, -0.0, -1.2; HRMS m/e calculado para C₂₈H₃₆N₅O₅Si (M+ H⁺): 550.2486, encontrado 550.2477; pf = 163.2.

Ejemplo 12

15 Preparación del compuesto 3f':



20

El compuesto de la fórmula 2e' (1.00 g, 1.80 mmol, 1.00 equiv.) fue suspendido en tolueno (6 ml). Se agregó TFA (ácido trifluoroacético) (0.110 ml, 1.40 mmol, 0.750 equiv.) seguido por TIOF (ortoformiato de triisopropilo) (1.22 ml, 5.40 mmol, 3.00 equiv.). La solución café resultante se

25

~~22/8~~ 11/6

agitó a temperatura ambiente por una hora punto en el cual permanecían 0.54 AP del compuesto 2e' mediante CLAR. Se agregó BHT (2,6-di-ter-butil-4-metilfenol) (1.00 g) seguido por anhídrido acético (2.00 ml) y ácido acético (0.210 ml, 3.60 mmol, 2.00 el destilado (4 ml) se recolectó. Se cargó tolueno (2 ml) y la reacción se continuó por 14 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se cargó metanol (6.0 ml) a un matraz de fondo redondo separado y se enfrió a 14°C. Se agregó HCl 6 M (2.7 ml) al metanol. La mezcla de reacción se agregó gota a gota seguido por un enjuague de metanol (2.0 ml) del matraz de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y luego se calentó a 68°C. Después de cinco horas no se detectó cambio mediante CLAR. La reacción se enfrió a 25 °C y se transfirió a un embudo de separación utilizando metanol (2 ml). La mezcla de reacción se lavó un total de seis veces con heptano (4x6 ml, 2x10 ml) que disminuyó el BHT a 0.33 AP. Después de dos extracciones de la mezcla con acetato de etilo (2 x 20 ml) la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía en columna del material crudo se realizó sobre una columna de sílice de 120 g y un gradiente de fase móvil de 40-100% de acetato de etilo en hexanos, seguido por metanol al 10% en acetato de etilo. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto de la fórmula 3f' (0.160 g, 20% de rendimiento) pero estaba

117

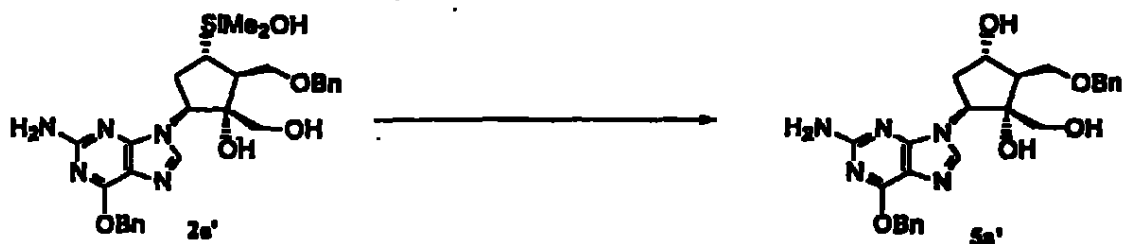
presente una impureza identificada como el dímero del compuesto 3f' mediante LC-MS. El material se resuspendió en 25:75 de hexano/acetato de etilo y se filtró para dar un sólido blanco únicamente con trazas del dímero presentes mediante CLAR. RMN-¹H (360 MHz, CD₃OD) δ 7.80 (s, 1 H), 7.34-7.27 (m, 5 H), 5.31-5.27 (m, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 5.02 (s, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.78 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 2 H), 3.71 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 1 H), 2.84 (s, 1 H), 2.17-2.13 (m, 2 H); 1.39-1.37 (m, 1 H), -0.00 (s, 6 H); RMN-¹³C (90 MHz, CD₃OD) δ 159.4, 155.2, 153.9, 153.1, 139.6, 138.6, 129.5, 129.0, 128.8, 117.4, 112.1, 74.3, 73.6, 59.7, 45.8, 34.9, 28.3, -1.31; MS (LC-MS) = 426 (M+ H⁺); HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₈N₅O₃Si (M+ H⁺): 426.1961, encontrado 426.1963; pf = 193.3 °C.

15

Ejemplo 13

Preparación del compuesto 5a':

20



25

El compuesto de la fórmula 2a' (2.00 g, 3.64 mmol, 1.00 equiv.) se disolvió en metanol (50 ml) y se calentó a 65°C. Se disolvió KHCO₃ (1.09 g, 10.9 mmol, 3.00 equiv.) en agua (5.0 ml) y se agregaron a la reacción. Se disolvió KF

~~22~~ 118

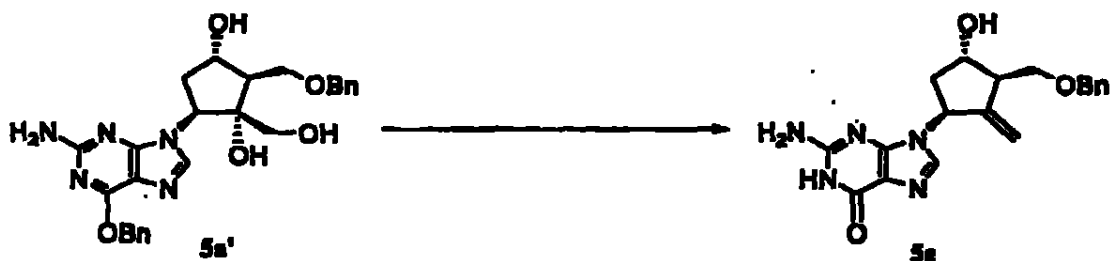
(0.423 g, 7.28 mmol, 2.00 equiv.) en agua (1.2 ml) y se agregó a la reacción. Se agregó una solución al 30% en peso de H_2O_2 (1.20 ml, 10.9 mmol, 3.00 equiv.) en porciones en 30 minutos. La reacción se agitó a 68°C por 3 horas punto en el
5 cual se agregó H_2O_2 adicional (1.20 ml, 10.9 mmol, 3.00 equiv.). Después de 4 horas se agregó H_2O_2 (0.600 ml, 5.45 mmol, 1.50 equiv.). La reacción se enfrió a 25°C y el pH se ajustó a 7 con HCl 6M. Se disolvió $NaHSO_3$ (2.80 g) en agua (6 ml) y se agregó a la mezcla de reacción a 10°C que se
10 calentó luego a temperatura ambiente y se agitó hasta que el peróxido ya no fue evidente mediante la prueba de eliminación de peróxido. La mezcla se concentró para eliminar el metanol. Agua (20 ml) y acetato de etilo (100 ml) se cargaron y las fases se dividieron. La capa acuosa se
15 extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 100 ml) y la capa orgánica se concentró. El sólido resultante fue suspendido en acetato de etilo (20 ml) y se filtró. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La torta se secó a 40°C dando el compuesto de la fórmula 5a' como un
20 sólido blanco (1.78 gramos, rendimiento cuantitativo) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN- ^1H (360 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (s, 1 H), 7.27 (d, J= 7 Hz, 2 H), 7.18-7.02 (m, 8 H), 6.33 (s, 2 H), 5.26 (t, J= 12.7 Hz, 2 H), 4.87 (s, 1 H), 4.77-4.67 (m, 2 H), 4.59 (d, J= 5.2 Hz,
25 1 H), 4.28 (s, 2 H), 3.88 (q, J= 5.9 Hz, 1 H), 3.59-3.46 (m,

12/19

2 H), 3.08-3.06 (m, 1 H), 2.81 (dd, $J = 11.5, 4.9$ Hz, 1 H), 2.64 (q, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 2.07 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 1.66 (t, $J = 11.6$ Hz, 1 H); RMN- ^{13}C (90 MHz, DMSO- d_6) δ 160.5, 159.5, 155.3, 140.1, 139.0, 137.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 127.9, 127.7, 114.1, 81.3, 72.4, 69.9, 68.9, 67.2, 62.5, 61.8, 56.5, 37.5; MS (infusión) = 492 ($M + H^+$); HRMS m/e calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5$ ($M + H^+$): 492.2247, encontrado 492.2262.

Ejemplo 14

10 Preparación del compuesto 5e:



15

El compuesto de la fórmula 5a' (1.00 g, 2.04 mmol, 1.00 equiv.) fue suspendido en tolueno (6 ml) y CH_2Cl_2 (2 ml). Se agregó TFA (ácido trifluoroacético) (0.120 ml, 1.50 mmol, 0.750 equiv.) seguido por TIOF (ortoformiato de triisopropilo) (1.36 ml, 6.12 mmol, 3.00 equiv.). La solución café resultante se agitó a temperatura ambiente por una hora, punto en el cual 0.22 AP del compuesto 5a' permanecieron mediante CLAR. Se agregó BHT (2,6-Di-ter-butil-4-metilfenol) (1.00 g) seguido por anhídrido acético (2.00 ml) y ácido acético (0.230 ml, 3.60 mmol, 2.00 equiv.).

122
10

La mezcla de reacción se calentó a 116°C y el destilado (4 ml) se recolectó. La reacción se continuó por 14 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se cargó metanol (6.0 ml) a un matraz de fondo redondo separado y se enfrió a 14°C. se
5 agregó HCl 6 M (2.7 ml) al metanol. La mezcla de reacción se agregó gota a gota seguido por un enjuague con metanol (2.0 ml) del matraz de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 25°C y luego se calentó a 68°C. Después de cinco horas la reacción se enfrió a 25°C y se transfirió a un embudo de
10 separación utilizando metanol (2 ml). La mezcla de reacción se lavó dos veces con 90% de acetato de etilo en heptanos (2x30 ml) y se concentró hasta obtener un residuo. Se agregó metanol (9 ml) seguido por NaOH 4 N para ajustar el pH a 8. Se formó inmediatamente una suspensión café, se enfrió a 0 °C
15 por 30 minutos y se filtró. La torta se lavó con agua (3x3 ml), y heptano (2 x 10 ml). La re-suspensión de la torta cruda en heptanos/acetato de etilo (75:25) no mejoró el perfil de pureza. Los sólidos se separaron del licor madre de la cristalización previa y se sometieron a cromatografía
20 en columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de 50-100% de acetato de etilo en hexanos seguido por 10-30% de acetato de etilo en metanol dando 0.210 g del compuesto de la fórmula 5a. La cromatografía en columna se repitió sobre los sólidos aislados de la re-suspensión dando 0.120 g
25 adicionales del compuesto de la fórmula 5a (44% de

27 121

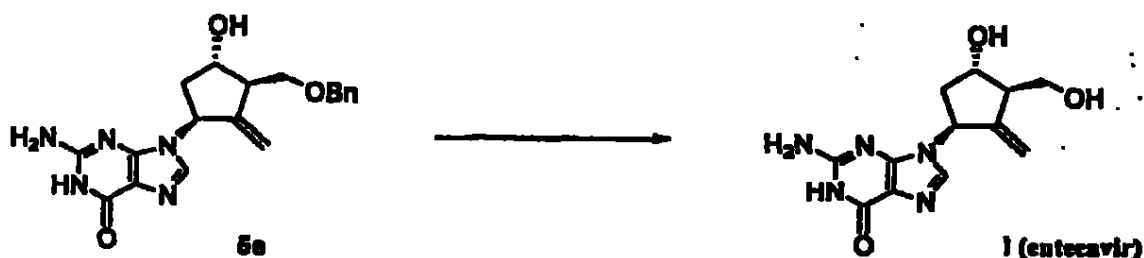
rendimiento). RMN-¹H (360 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1 H), 7.27-7.18 (m, 5 H), 5.44-5.39 (m, 1 H), 5.14 (s, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.48 (q, 2 H), 4.30-4.28 (m, 1 H) 3.62 (d, J= 5.5 Hz, 2 H), 2.69 (s, 1 H), 2.31-2.24 (m, 1 H); 2.14-2.08 (m, 1 H); ¹³C NMR (90 MHz, CD₃OD) δ 159.8, 155.6, 153.8, 152.2, 140.0, 138.8, 129.9, 129.3, 129.2, 17.7, 12.0, 74.7, 73.8, 73.1, 57.4, 53.6, 41.3; MS (infusión) = 368 (M+ H⁺); HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₃N₅O₃ (M+H⁺): 368.1723, encontrado 368.1722; pf = 134.3 °C.

10

Ejemplo 15

Preparación del compuesto I (entecavir):

15



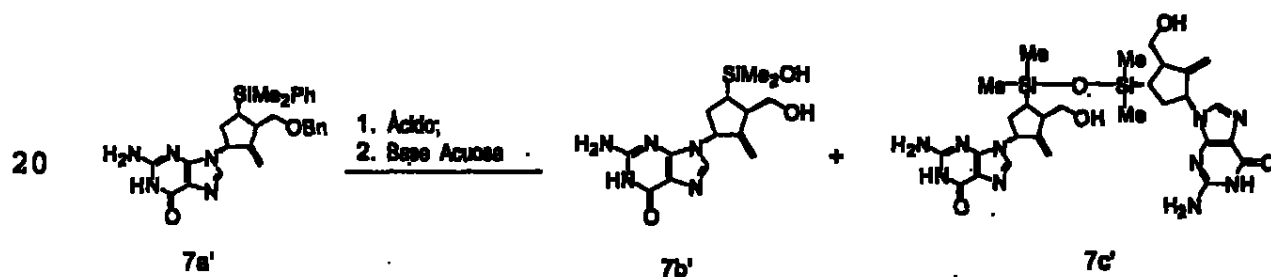
A una solución de 5a (2.0 g, 5.44 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml), se enfrió a -20°C, se agregó una solución en cloruro de metileno de tricloruro de boro (solución 1M, 22 ml., 22 mmoles, 4.04 equivalentes) en un periodo de aproximadamente 30 minutos. Durante la adición, la temperatura se mantuvo a -19° a -23°C. Después de agitar por 3 horas adicionales a -20°C, se agregó metanol (14 ml) para apagar la reacción. La mezcla de reacción se agitó hasta que la CLAR no mostró éster de borano (~4 horas). Se

122

agregó MTBE (30 ml), y La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró, se lavó con MTBE (~5 ml), y se secó a vacío a temperatura ambiente para obtener 1.66 g de la sal clorhidrato de entecavir. La sal de HCl (0.72 g, 2.29 mmoles) se recogió en -13 ml de agua y se calentó a ~40°C. El pH se ajustó a ~7 con NaOH 2N. la suspensión delgada obtenida se calentó a 80 - 85°C y se trató con carbón activado (0.12 g). Después de 30 minutos a reflujo, la mezcla caliente se filtro sobre un lecho de Celite. El filtrado se enfrió a temperatura ambiente en 3 horas y se agitó a 0°C por 2 horas. Los cristales obtenidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron a vacío para obtener el compuesto de la fórmula I (entecavir) (0.32g, 44% de rendimiento total a partir de 5e).

Ejemplo 16

Preparación del compuesto 7b' :



Un recipiente forrado de 1000 ml equipado con agitador superior, termómetro, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se cargó con el compuesto 7a' (40 g),

25

12/ 123

180 ml de DCM y 20 ml de sulfolano, y la mezcla de reacción se enfrió de 10 a 15°C. Se agregó MSA (14.48 g, 2 eq.) gota a gota al recipiente, mientras que se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 15°C. La mezcla de
5 reacción se enfrió adicionalmente a entre aproximadamente 5 a 10°C. Se agregó lentamente TFMSA (22 ml, 3.2 eq.) al recipiente, mientras que se mantenía la temperatura de la reacción por debajo de aproximadamente 10°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó toda la
10 noche. Después de que se completó la reacción como se determinó por CLAR, la mezcla de reacción se enfrió de 0 a -10°C, y se agregaron lentamente 360 ml de NaOH 2N mientras que se mantenía la temperatura del recipiente debajo de 15°C. La suspensión resultante se calentó a temperatura ambiente y
15 se dejó en agitación por aproximadamente 1.5 horas. Se agregaron 600 ml de tolueno y la mezcla se agitó por 30 minutos. La solución acuosa rica se lavó con 2 porciones de 600 ml de tolueno, se diluyó con agua (370-375 ml) y se apagó con ácido acético glacial a 80-85°C para llevar el pH de la
20 solución a 6.8-7.2. Después de mantener la suspensión por aproximadamente 2 horas a 80-85°C y a temperatura ambiente por 4 horas, la suspensión se enfrió adicionalmente de 0 a 10°C y se agitó por 1-1.5 horas. La suspensión se filtró luego, se lavó con 2 porciones de 80 ml de agua, con 2
25 porciones de 80 ml de heptano y se secó a vacío a 55°C para

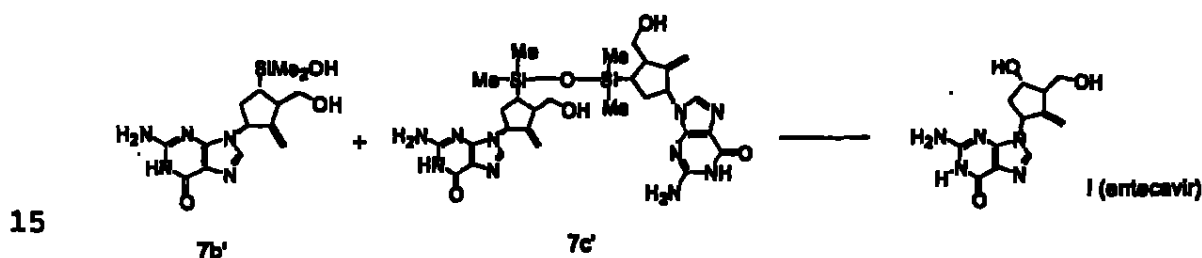
24 124

proporcionar 23.26 g del compuesto 7b' (84.6% de rendimiento) (puede contener aproximadamente 5 a aproximadamente 15% del compuesto 7c'). LC/MS para 7c': tiempo de retención = 5.95 min.; (M+H) = 653. (condición de CLAR: solvente A: 5% de CH₃CN, 95% de H₂O, NH₄OAc 10 mM; solvente B: 95% de CH₃CN, 5% de H₂O, NH₄OAc 10 mM; Tiempo de Gradiente: 15 min.; % B inicial = 0, % de B final = 100; velocidad de flujo 2.2 ml/min.; columna = Luna C18, 50 x 4.6 mm; longitud de onda = 210 nm).

10

Ejemplo 17

Preparación del compuesto I (entecavir):



Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas, de 500 ml equipado con agitador superior, un condensador y un termómetro se cargó con 10 g del compuesto 7b' (puede contener hasta 15% del compuesto 7c'), 14 g de peroxohidrato de carbonato de sodio, y 250 ml de metanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación hasta que la reacción se completó como se determinó mediante CLAR. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se filtró a través de un papel filtro para dar una torta de

20

25

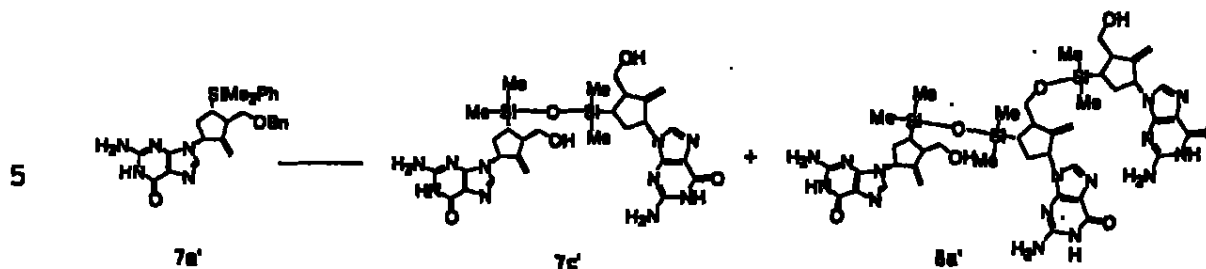
~~22~~ 15

filtro prensa, la cual se enjuagó con 5 porciones de 50 ml de metanol. El filtrado se transfirió a un matraz de 500 ml equipado con un agitador magnético y un termómetro, y se agregó tiosulfato de sodio acuoso (5 x 50 ml, 0.4 M) con 5 agitación hasta que el peróxido residual sea apagó. La solución turbia resultante se filtró a través de un papel filtro mientras que se mantenía la temperatura de la solución aproximadamente a 55°C, y la torta de filtro prensa se enjuagó con agua caliente (45 ml, a 50°C a 60°C). Al 10 filtrado claro resultante se agregó ácido acético glacial mientras que se mantenía la temperatura de la solución a 70-75°C, hasta que el pH de la solución fue de 6 a 7. La mezcla resultante se calentó a 90-95°C por aproximadamente 30 minutos, y luego se enfrió a temperatura ambiente lentamente 15 con agitación. La suspensión resultante se recolectó por filtración y se lavó con 2 porciones de 50 ml de agua fría, y se secó a vacío para dar el compuesto de la fórmula I (rendimiento típico: 79 a 85%). El compuesto I puede ser además purificado a través de la decoloración después del 20 tratamiento con carbono y recristalización a partir de metanol, agua, o una mezcla de los mismos.

12/126

Ejempl 18

Preparación del compuesto 7c' y 8a':



Un reactor forrado de 4 bocas, de 1 litro, seco con un agitador superior, un termómetro, un embudo de adición y entrada/salida de nitrógeno se cargó con el compuesto 7a' (30 g, 56.2 mmol) y 100 ml de DCM con agitación, y la mezcla de reacción se enfrió por debajo de 5°C. Se agregó lentamente MSA (36.2 g, 376.6 mmol, 6.7 eq.) al reactor, mientras que se mantenía la temperatura del reactor a menos de 15°C. Se agregó lentamente CF₃SO₃H (TFMSA, 16.5 ml, 182.7 mmol, 3.25 eq.) vía el embudo de adición mientras que se mantenía la temperatura del reactor por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente (21-25°C) y se continuó agitando hasta que la reacción se completó como se determinó mediante CLAR. Se agregó trietilamina (87 ml, 623.9 mmol) a la mezcla de reacción lentamente, mientras que se mantenía la temperatura del reactor por debajo de 15°C. La suspensión turbia resultante se continuó agitando a temperatura ambiente por aproximadamente 5 horas. La suspensión se enfrió a 10-15°C y

22/12/12

se agregaron 240 ml de agua y 480 ml de metanol premezclados, a la suspensión mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 15°C. La suspensión resultante se calentó aproximadamente a 28-30°C y se agitó por

5 aproximadamente 2 a 3 horas. El pH de la suspensión se ajustó a 6.5-7.5 utilizando ácido acético glacial o TEA como se requiriera. La mezcla resultante se calentó aproximadamente a 70°C por aproximadamente 1 hora y el destilado se retiró. Se cargaron 100 ml de metanol al

10 reactor y la destilación se reasumió aproximadamente a 80°C hasta que se alcanzó un volumen final de 17-20 g/ml. La suspensión resultante se enfrió aproximadamente a 20-25°C lentamente y se mantuvo a 17-22°C por aproximadamente 4 horas. La suspensión se recolectó por filtración, se lavó

15 con DCM (2 x 100 ml), con 315 ml de metanol y 135 ml de agua DI premezclados, 900 ml de metanol, y se secó a 55-60°C en un horno de vacío para dar el compuesto 7c' (17.88 g, 93.5%, puede contener aproximadamente 1% a aproximadamente 20% del compuesto 8a'). LC/MS para 8a': tiempo de reacción = 20.1

20 min.; (M+H) = 971. condición de CLAR: tiempo de corrida = 36 min.; velocidad de flujo = 1 ml/min.; temperatura de la columna = 25 deg. C; columna = Inertsil ODS-2, 150 x 4.6 mm, 5 µm; longitud de onda = 254 nm; solvente A = H₂O; solvente B = CH₃CN;

120 120

Gradiente: tiempo (min.)	% A	% B
0	96	4
4	96	4
15	72	28
20	40	60
30	40	60
30.5	96	4
36	96	4

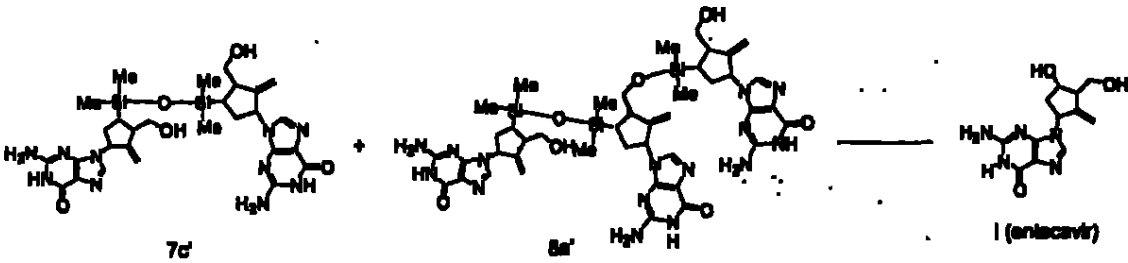
5

10

Ejemplo 19

Preparación del compuesto I (entecavir):

15



20

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, equipado con agitación mecánica, un condensador y un termómetro se cargó con 15 g del compuesto 7c' (puede contener aproximadamente 1% a aproximadamente 20% del compuesto 8a'), 13.2 g de peroxohidrato de carbonato de sodio y metanol (225 ml, 15 volúmenes) con agitación. La mezcla

25

3/129

resultante se calentó a reflujo y se agitó hasta que la reacción se completó como se determinó mediante CLAR. La mezcla de reacción se enfrió luego de 20 a 25°C y la suspensión resultante se filtró a través de un papel filtro y se enjuagó con 5 porciones de 50 ml de metanol. El filtrado se transfirió a un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un termómetro y un agitador magnético. El tiosulfato de sodio acuoso fue agregado (5 x 75 ml, 0.4 M) y agitado hasta que se apagó el peróxido residual. La suspensión resultante se concentró bajo presión reducida mientras que se mantuvo la temperatura del matraz aproximadamente a 55°C hasta que se alcanzó un volumen final de aproximadamente 135 ml. La mezcla resultante se calentó a 70-75°C para formar una solución/suspensión turbia, y se agregó hidróxido de sodio 2 N para ajustar el pH de la solución de 10 a 11. La solución/suspensión turbia fue filtrada a través de un papel filtro mientras que se mantenía la temperatura a aproximadamente 55°C, y la torta de filtro prensa se enjuagó con agua caliente (3 x 45 ml, a 50-60°C). El pH del filtrado claro se ajustó de 6 a 7 de 70 a 75°C utilizando ácido acético glacial. La mezcla resultante se calentó a 90-95°C por 30 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente lentamente con agitación. La suspensión resultante se recolectó por filtración y se lavó con 2 porciones de 50 ml de agua fría (5-10°C), y se secó a vacío para dar el

122/130

compuesto I (rendimiento típico: 75 a 80%). El compuesto I puede ser además purificado a través de la decoloración después del tratamiento con carbón y recristalización a partir de metanol, agua o una mezcla de los mismos.

5 Se debe entender que la invención, como se define en las siguientes reivindicaciones, no debe ser restringida únicamente a las modalidades descritas aquí.

10

15

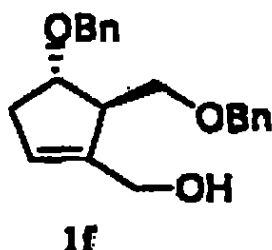
20

131

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula 1f,

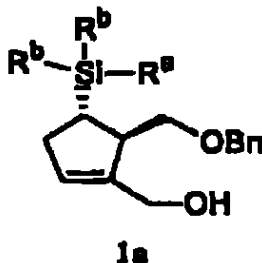
5



10 caracterizado porque comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 1a,

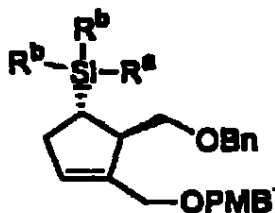
15



en donde R^a es alilo, fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres alquilos de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; y cada R^b es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con haluro de PMB en presencia de una base para dar un compuesto de la fórmula 1b,

25

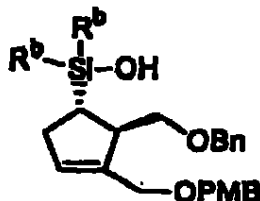
132



1b

5 en donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente en la presente;

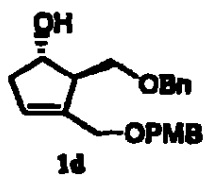
b) la conversión del compuesto de la fórmula 1b a un compuesto 1c vía la protodesililación,



1c

en donde R^b es como se definió anteriormente en la presente;

15 c) poner en contacto el compuesto de la fórmula 1c con un agente oxidante para dar un compuesto de la fórmula 1d,

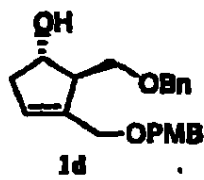


1d

20

d) el tratamiento del compuesto de la fórmula 1d con haluro de bencilo en presencia de una base para dar un compuesto de la fórmula 1e,

25

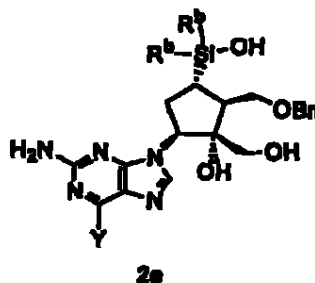


Y

e) la desprotección del grupo PMB en el compuesto de la fórmula de 1e para proporcionar el compuesto de la fórmula 1f.

2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^a es fenilo y cada R^b es metilo.

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula 2e,

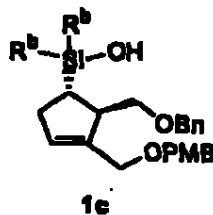


15

en donde cada R^b es independiente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, e Y es OBn, Cl, Br o I; caracterizado porque comprende:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula 1c,

20



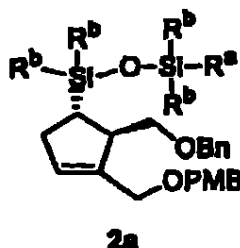
en donde cada R^b es como se definió anteriormente en la presente,

25

134

con haluro de $R^aSi(R^b)_2$, en donde R^a es alilo, fenilo o fenilo sustituido con uno dos o tres alquilos de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; y cada R^b es como se define anteriormente en la presente;

5 en presencia de una base para dar un compuesto de la fórmula 2a,

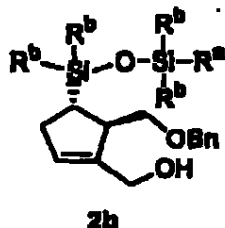


10

en donde R^a y cada R^b son como se definieron anteriormente en la presente;

b) la desprotección del grupo PMB en el compuesto de la fórmula 2a para dar un compuesto de la fórmula 2b,

15

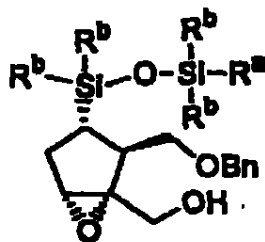


20

en donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente en la presente;

c) la conversión del compuesto de la fórmula 2b a un compuesto de la fórmula 2c vía una epoxidación diastereoselectiva,

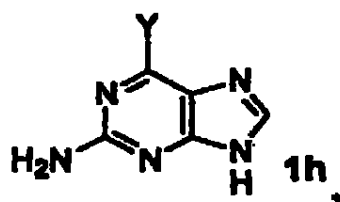
25



2c

5 en donde R^a y cada R^b son como se definieron anteriormente;

d) la reacción de un compuesto de la fórmula 2c con un compuesto de la fórmula 1h,

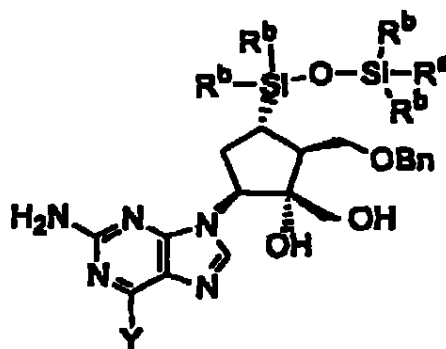


1h,

10

en donde Y es OBn, Cl, Br o I, en presencia de una base de metal alcalino, para dar un compuesto de la fórmula

15 2d,



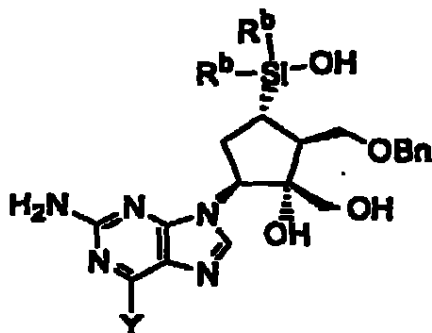
2d

20

en donde cada R^a , cada R^b e Y son como se definieron anteriormente en la presente; y

e) la conversión del compuesto de la fórmula 2d para dar un compuesto de la fórmula 2e vía la desililación,

25

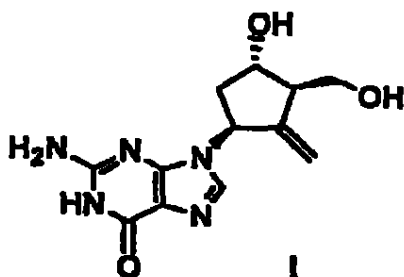


2a

en donde cada R^b e Y son como se definieron anteriormente en la presente.

4. El proceso de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque R^a es fenilo; cada R^b es metilo; e Y es OBn.

5. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I,



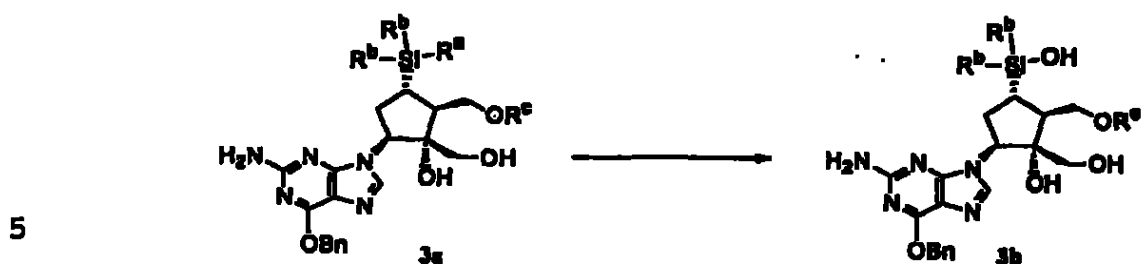
I

caracterizado porque comprende:

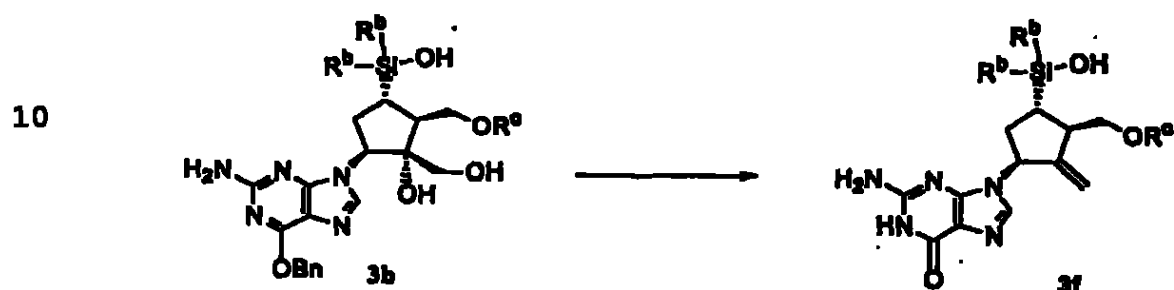
a) la conversión del compuesto de la fórmula 3a a un compuesto de la fórmula 3b vía la protodesililación, en donde R^a es alilo, fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; R^b es alquilo de 1 a 4 átomos de

138 137

carbono; y R^c es hidrógeno o Bn,

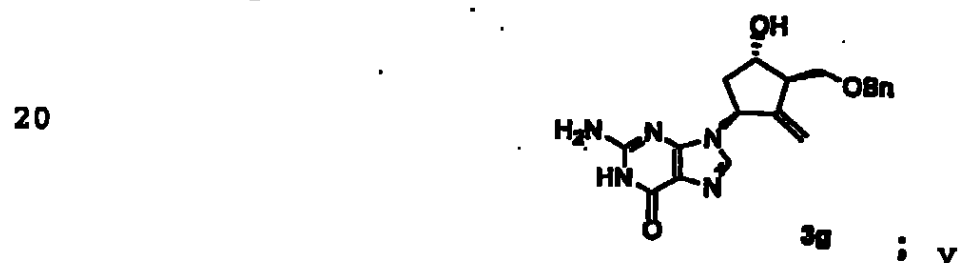


b) la conversión adicional del compuesto de la fórmula 3b a un compuesto de la fórmula 3f,



en donde cada R^b y R^c son como se definieron anteriormente en la presente;

c) la oxidación del compuesto de la fórmula 3f para dar el compuesto de la fórmula I cuando R^c es hidrógeno; o un compuesto de la fórmula 3g cuando R^c es Bn,



d) la desprotección del grupo bencilo en el compuesto de la fórmula 3g, en donde R^c es Bn para dar un compuesto de I.

6. El proceso de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la etapa (b) comprende:

(i) la reacción del compuesto de la fórmula 3b con un derivado de ortoformiato, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido, o un catalizador ácido;

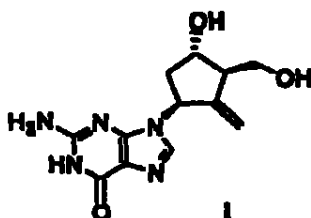
(ii) la reacción adicional de la mezcla resultante de la etapa (i) con un anhídrido de ácido de la fórmula $R^dC(=O)-O-C(=O)-R^d$, en donde R^d es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y opcionalmente un ácido de la fórmula $R^d-C(=O)OH$, en donde R^d es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y además opcionalmente en presencia de un antioxidante; y

(iii) la hidrólisis del compuesto resultante de la etapa (ii), con un ácido mineral acuoso.

7. El proceso de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque R^a es fenilo; cada R^b es metilo; y R^d es metilo.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I,

20

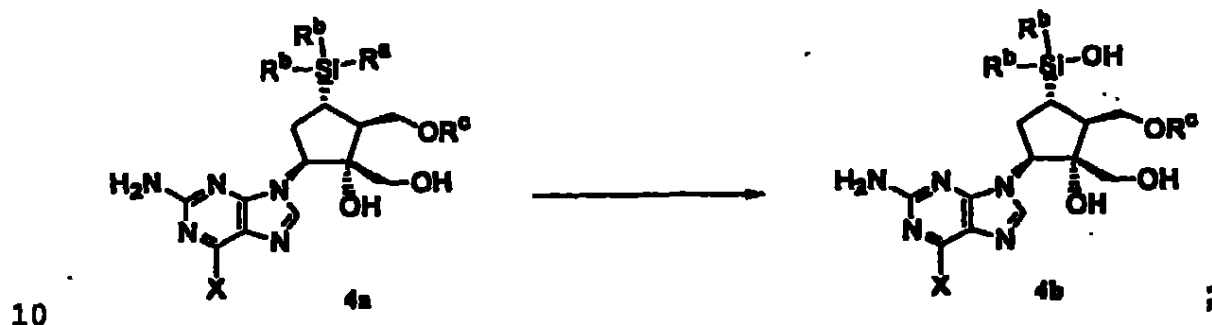


caracterizado porque comprende:

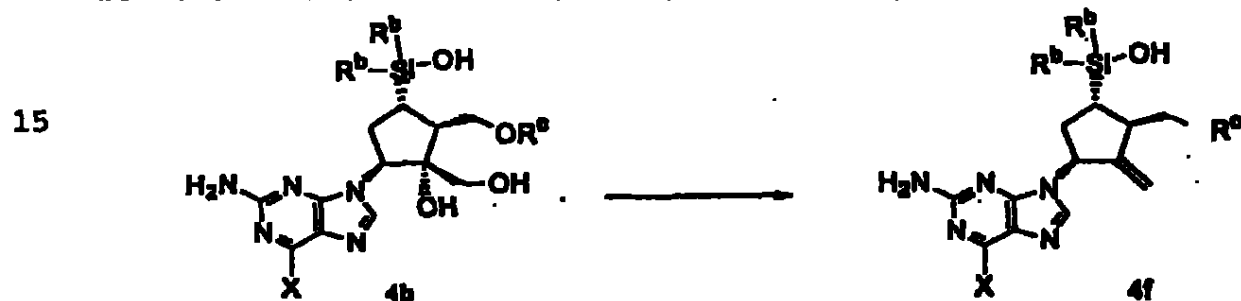
a) la conversión del compuesto de la fórmula 4a a un compuesto de la fórmula 4b vía la protodesililación, en

139

donde R^a es alilo, fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; cada R^b es alquilo independientemente de 1 a 4 átomos de carbono; R^c es hidrógeno o Bn; y X es Cl, Br o I;



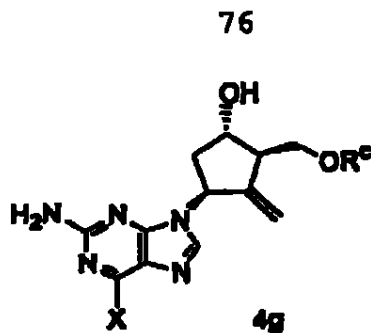
b) la conversión adicional del compuesto de la fórmula 4b a un compuesto de la fórmula 4f.



20 en donde cada R^b , R^c y X son como se definieron anteriormente en la presente;

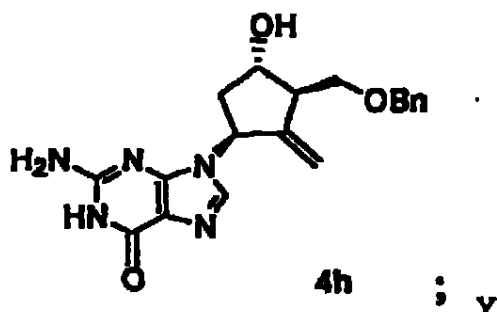
c) la oxidación del compuesto de la fórmula 4f para dar un compuesto de la fórmula 4g,

142 140



5 en donde R^c es como se definió anteriormente en la presente;

 d) la reacción del compuesto de la fórmula 4g con una base acuosa para proporcionar el compuesto de la fórmula I cuando R^c es hidrógeno; o un compuesto de la fórmula 4h
10 cuando R^c es Bn,



15

 e) la desprotección del grupo bencilo en el compuesto de la fórmula 4h para dar un compuesto de I.

9. El proceso de conformidad con la
20 reivindicación 8, caracterizado porque la etapa (b) comprende:

 (i) la reacción del compuesto de la fórmula 4b con un derivado de ortoformiato, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido, o un catalizador ácido;

25 (ii) la reacción adicional de la mezcla resultante

147 141

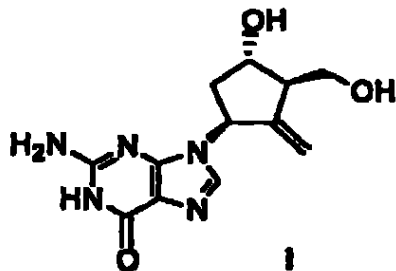
de la etapa (i) con un anhídrido de ácido de la fórmula $R^dC(=O)-O-C(=O)-R^d$, en donde R^d es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y opcionalmente un ácido de la fórmula $R^d-C(=O)OH$, en donde R^d es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y además
5 opcionalmente en presencia de un antioxidante; y

(iii) la hidrólisis del compuesto resultante de la etapa (ii), con un ácido mineral acuoso.

10. El proceso de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque R^a es fenilo; cada R^b
10 es metilo; y R^d es metilo.

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I,

15



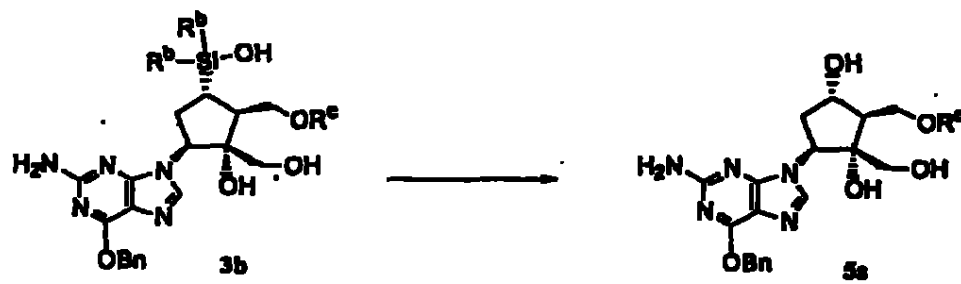
caracterizado porque comprende:

20

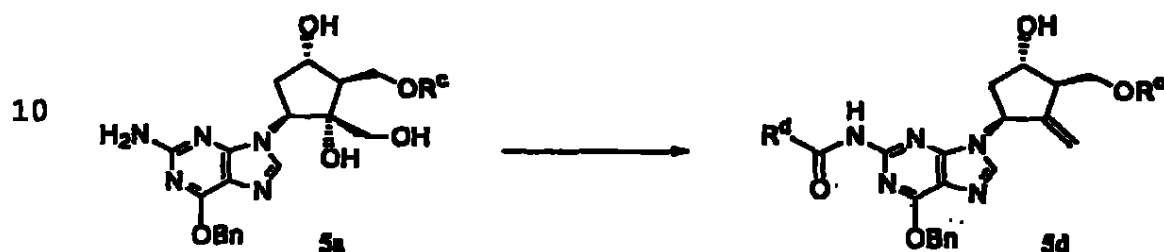
(a) la oxidación del compuesto de la fórmula 3b a un compuesto de la fórmula 5a, en donde cada R^b independientemente es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R^c es hidrógeno o Bn,

25

144 142

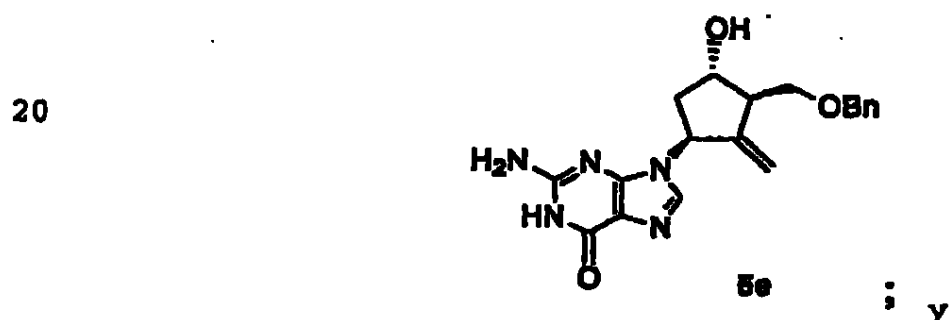


b) la conversión del compuesto de la fórmula 5a a un compuesto de la fórmula 5d,



en donde R^b es como se define anteriormente; y R^d es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

c) la hidrólisis del compuesto de la fórmula 5d para proporcionar el compuesto de la fórmula I donde R^c es hidrógeno; o un compuesto de la fórmula 5e cuando R^c es Bn,



d) la desprotección del grupo bencilo en el

25

143

compuesto de la fórmula 5a para dar un compuesto de I.

12. El proceso de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque la etapa (b) comprende:

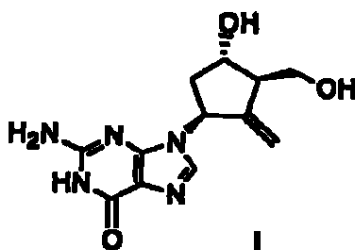
5 (i) la reacción del compuesto de la fórmula 5a con un derivado de ortoformiato, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido, o un catalizador ácido;

(ii) la reacción adicional de la mezcla resultante de la etapa (i) con un anhídrido de ácido de la fórmula
10 $R^dC(=O)-O-C(=O)-R^d$, en donde R^d es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y opcionalmente un ácido de la fórmula $R^d-C(=O)OH$, en donde R^d es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y además opcionalmente en presencia de un antioxidante; y

(iii) la hidrólisis del compuesto resultante de
15 la etapa (ii), con un ácido mineral acuoso.

13. El proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque cada R^b es metilo; y R^d es metilo.

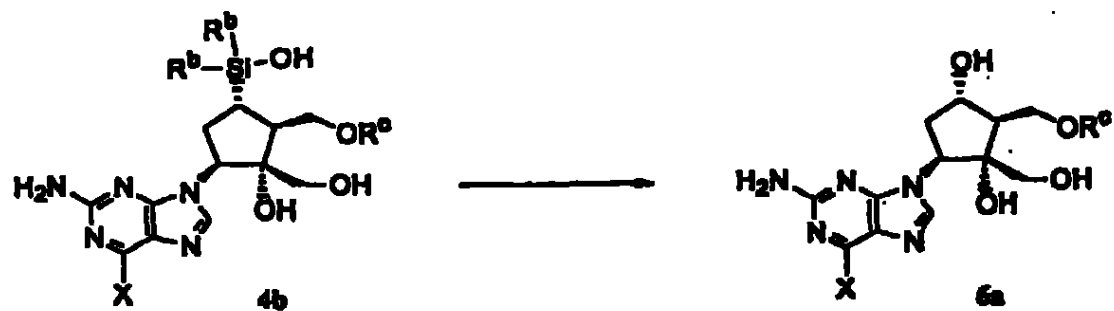
14. Un proceso para la preparación de un compuesto
20 de la fórmula I,



25 caracterizado porque comprende:

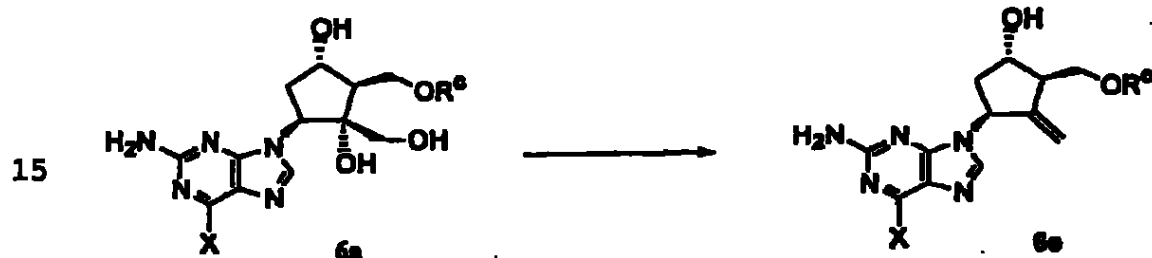
Handwritten marks: 14/14

(a) oxidar el compuesto de la fórmula 4b a un compuesto de la fórmula 6a, en donde cada R^b es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R^c es hidrógeno o Bn; y X es Cl, Br o Y;



10

b) la conversión del compuesto de la fórmula 6a a un compuesto de la fórmula 6e,

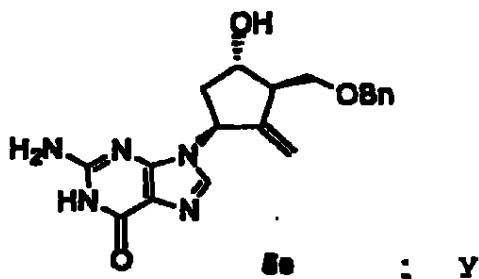


en donde R^c y X son como se definieron anteriormente en la presente;

20 c) la hidrólisis del compuesto de la fórmula 6e con una base acuosa para proporcionar el compuesto de la fórmula I (entecavir) cuando R^c es hidrógeno; o un compuesto de la fórmula 5e cuando R^c es Bn,

25

Hx 145



5

d) la desprotección del grupo bencilo en el compuesto de la fórmula 5e para dar un compuesto de I.

15. El proceso de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la etapa (b) comprende:

(i) la reacción del compuesto de la fórmula 5a con un derivado de ortoformiato, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido, o un catalizador ácido;

(ii) la reacción adicional de la mezcla resultante de la etapa (i) con un anhídrido de ácido de la fórmula $R^dC(=O)-O-C(=O)-R^d$, en donde R^d es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y opcionalmente un ácido de la fórmula $R^d-C(=O)OH$, en donde R^d es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y además opcionalmente en presencia de un antioxidante; y

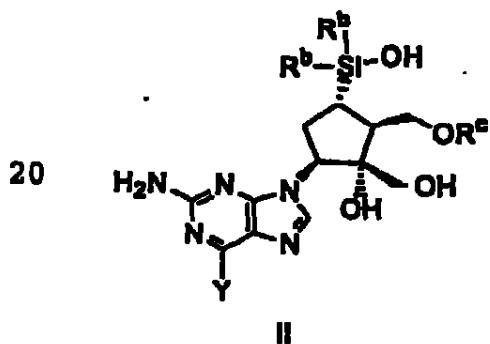
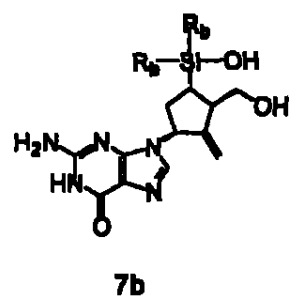
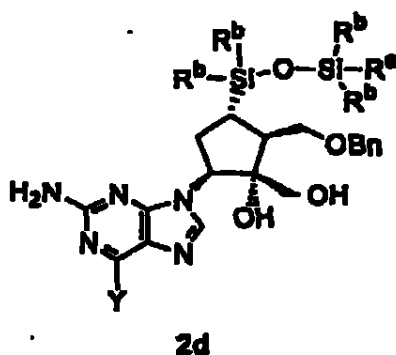
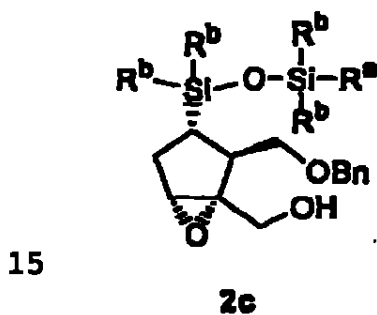
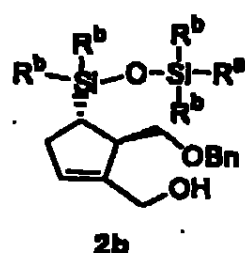
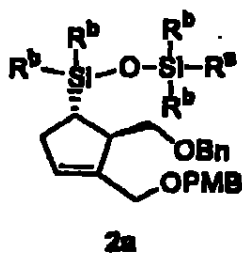
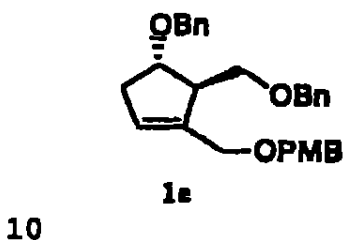
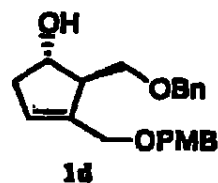
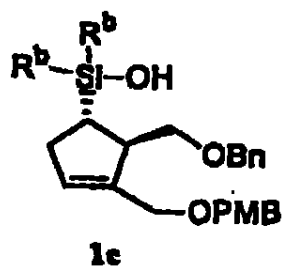
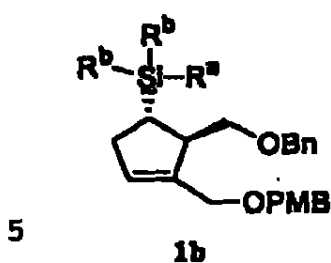
(iii) la hidrólisis del compuesto resultante de la etapa (ii), con un ácido mineral acuoso.

16. El proceso de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque cada R^b es metilo; y R^d es metilo.

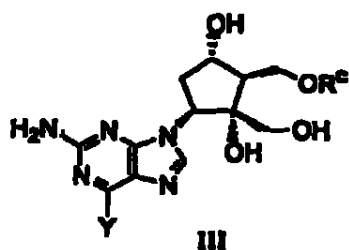
17. Un compuesto seleccionado del grupo que

146

consiste de:



Y



caracterizado porque R^a es alilo, fenilo o fenilo sustituido
 25 con uno, dos o tres grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

5 indipendentemente OBn, Cl, Br, o I.

10 independientemente Bn ; y cada Y en cada aparición es independientemente OBn , Cl , o I .

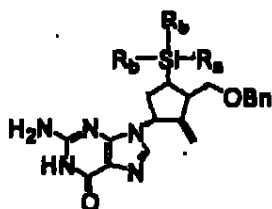
15 átomos de carbono



de la fórmula 7a,

25

118 148



7a

5

en donde R^a es alilo, fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y cada R^b es como se definió anteriormente en la presente,

10 con al menos un ácido seleccionado de:

- (i) ácidos metansulfónicos halogenados; y
- (ii) opcionalmente ácido metansulfónico,

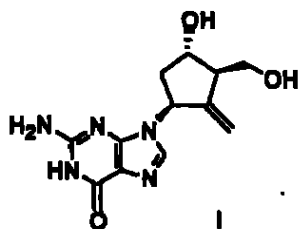
seguido por tratamiento con al menos una base acuosa.

20. El proceso de conformidad con la
15 reivindicación 19, caracterizado porque el ácido opcionalmente metansulfónico está presente.

21. El proceso de conformidad con la
reivindicación 19, caracterizado porque al menos un ácido es una mezcla de ácido trifluorometansulfónico y ácido
20 metansulfónico.

22. El proceso de conformidad con la
reivindicación 19, caracterizado porque comprende además la oxidación del compuesto de 7b o una mezcla del compuesto de la fórmula 7b y el compuesto de la fórmula 7c utilizando al
25 menos un peroxohidrato para dar el compuesto de la fórmula I

15/ 149



5 23. El proceso de conformidad con la
reivindicación 22, caracterizado porque el peroxohidrato es
peroxohidrato de carbonato de sodio, peroxohidrato de urea,
peroxohidrato de melamina, peroxohidrato de pirofosfato de
sodio, peroxohidrato de sulfato de sodio hidratado,
10 peroxohidratos de carbonato de potasio, peroxohidratos de
carbonato de rubidio, o peroxohidrato de carbonato de cesio.

24. El proceso de conformidad con la
reivindicación 22, caracterizado porque el peroxohidrato es
peroxohidrato de carbonato de sodio.

15 25. El proceso de conformidad con la
reivindicación 24, caracterizado porque R^a es fenilo y cada R^b
es metilo.

26. Un proceso para la preparación de un compuesto
de la fórmula 7c y opcionalmente un compuesto de la fórmula
20 8a, en donde cada R^b es independientemente alquilo de 1 a 4
átomos de carbono



10



con al menos un ácido seleccionado de:

- 20

25

177.151

28. El proceso de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque al menos un ácido es una mezcla de ácido trifluorometansulfónico y ácido metansulfónico.

5 29. El proceso de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque la base no acuosa es $\text{NR}^a\text{R}^f\text{R}^g$, caracterizado porque R^a , R^f y R^g son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o R^g y R^f conjuntamente con el nitrógeno al cual están enlazados
10 forman opcionalmente un heterociclo.

30. El proceso de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque la base no acuosa es base de amina terciaria.

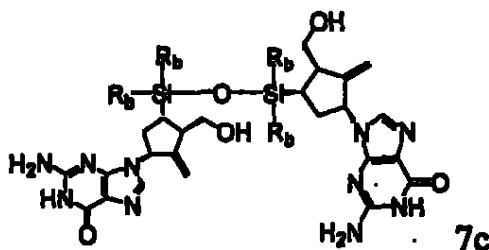
31. El proceso de conformidad con la
15 reivindicación 26, caracterizado porque R^a es fenilo y cada R^b es metilo.

32. El proceso de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque R^a es fenilo y cada R^b es metilo.

20 33. El proceso de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque R^a es fenilo y cada R^b es metilo.

34. Un compuesto de la fórmula 7c,

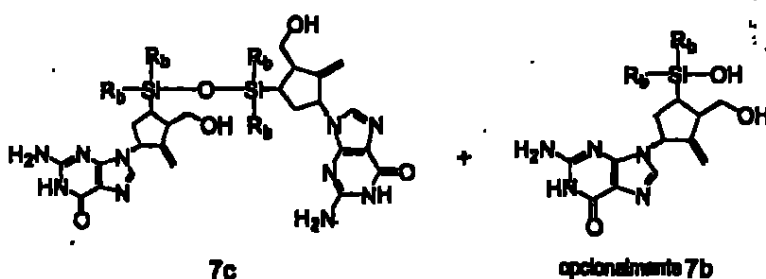
88



caracterizado porque cada R^b es independientemente alquilo de
5 1 a 4 átomos de carbono.

35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque es más de aproximadamente 80% puro.

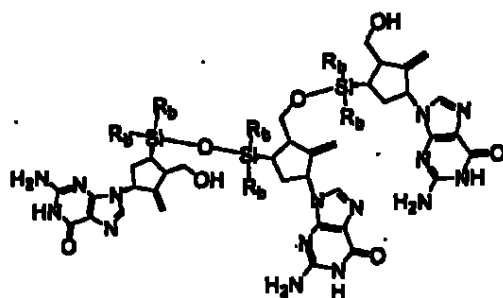
36. Una composición química que comprende un compuesto de la fórmula 7c y opcionalmente un compuesto de la fórmula 7b.



caracterizada porque cada R^b es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y cuando el compuesto de la fórmula 7b está presente, la proporción del compuesto 7c a 7b es mayor de 10:90.

37. La composición de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada porque cada R^b es metilo.

38. Un compuesto de la fórmula 8a,

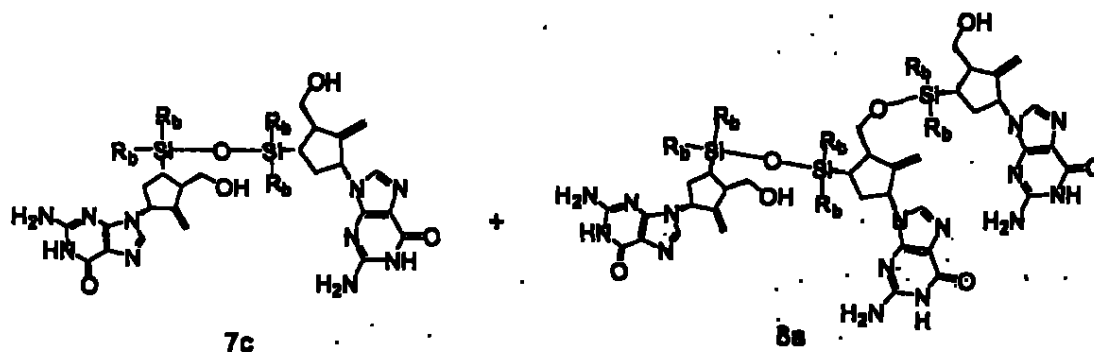


8a

caracterizado porque cada R^b es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

39. El compuesto de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque cada R^b es Me.

40. Una composición química que comprende un compuesto de la fórmula 7c y un compuesto de la fórmula 8a,



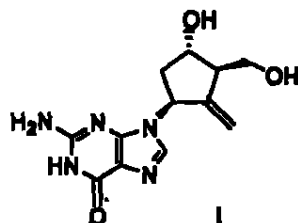
7c

8a

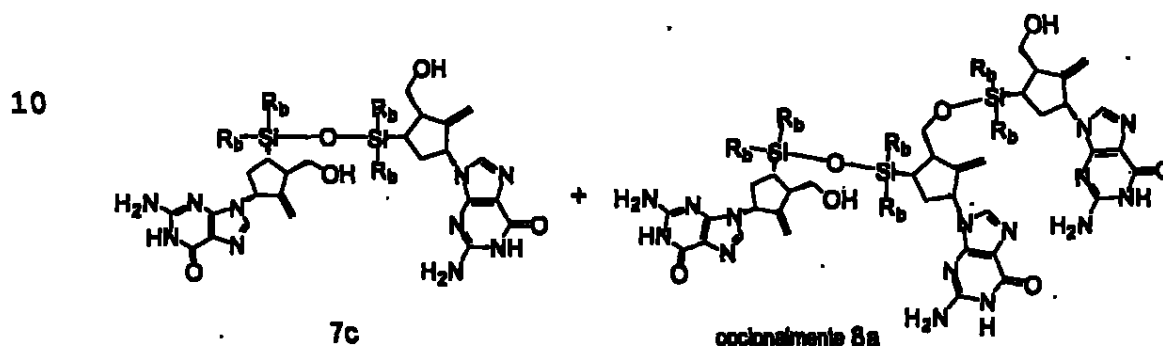
caracterizado porque cada R^b es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

41. La composición de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque cada R^b es Me.

42. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I,



5 caracterizado porque comprende oxidar un compuesto de la fórmula 7c, o una mezcla de un compuesto de la fórmula 7c y un compuesto de la fórmula 8a,



15 en donde cada R^b es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

43. El proceso de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque la oxidación es llevada a cabo mediante el uso de al menos un peroxohidrato.

20. 44. El proceso de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque cada R^b es metilo.

45. El proceso de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el peroxohidrato es peroxohidrato de carbonato de sodio, peroxohidrato de urea, peroxohidrato de melamina, peroxohidrato de pirofosfato de

~~5/15~~

sodio, peroxohidrato de sulfato de sodio hidratado, peroxohidratos de carbonato de potasio, peroxohidratos de carbonato de rubidio, o peroxohidrato de carbonato de cesio.

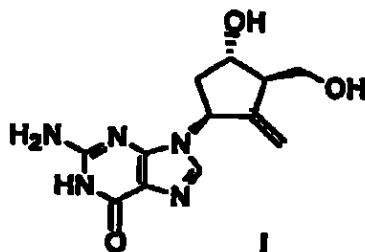
46. El proceso de conformidad con la
5 reivindicación 43, caracterizado porque el peroxohidrato es peroxohidrato de carbonato de sodio.

47. El proceso de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado porque cada R^b es metilo.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen los procesos para la preparación del entecavir y los nuevos intermediarios del mismo, utilizando la oxidación de carbono-silicio.

5



157

PATENT COOPERATION TREATY

10259- WO- PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
HENRY H. OU
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference 10259 PCT	Date of mailing (day/month/year) 25 OCT 2005
International application No. PCT/US05/19633	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	International filing date (day/month/year) 03 June 2005 (03.06.2005)

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 17(2)(a)
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: +41 22 740 14 35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claims, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.2, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 30 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if a demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer James O Wilson Telephone No. RECEIVED
---	---

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

BMS PATENT LAW

OCT 31 2005

Docketed Item Claims Amended 12/25/05
Due Date Int'l Exam 4/4/06
Attorney Votter

160 158

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10259 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US05/19633	International filing date (day/month/year) 03 June 2005 (03.06.2005)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04 June 2004 (04.06.2004)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

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 2 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, unless otherwise indicated under this item.



The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequences 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/US05/19633

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 473/18
US CL : 548/125

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)
U.S. : 548/125

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 practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/09964 (Bischof et al) 12 March 1998 (12.03.1998), pages 4-10.	1-47
Y	US 5,206,244 (Zabner et al.) 27 April 1993 (27.04.1993), column 3-28.	1-47

☐ 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

"B" earlier application or patent 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 substantiate 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 considered 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

05 August 2005 (05.08.2005)

Date of mailing of the international search report

25 OCT 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

James O Wilson

Telephone No. 571-272-2908

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

160

Referencia de archivo del Solicitante o Agente 10259 PCT	PARA ACCIÓN POSTERIOR véease la Forma PCT/ISA/220 así como, cuando sea aplicable, el punto 5 de abajo.	
No. de Solicitud Internacional PCT/US05/19633	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 03 de Junio de 2005 (03.06.2005)	Fecha de Prioridad (la primera) (día/mes/año) 04 de Junio de 2004 (04.06.2004)
Solicitante BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		
Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por la presente Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Siendo transmitida una copia para la Oficina Internacional. Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de <u>2</u> hojas.		
☒ También está acompañado por una copia de cada uno de los documentos de la técnica anterior citados en este reporte.		
1. Bases del reporte a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevado a cabo en base a la solicitud internacional en el idioma en que se presentó, a menos que se indique lo contrario bajo este punto. ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo en base a una traducción de la solicitud internacional entregada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)) b. ☐ En lo que se refiere a las secuencias de nucleótidos o aminoácidos divulgadas en la solicitud internacional, vea el cuadro No. I		
2. ☐ Se estimó que ciertas reivindicaciones no podían ser objeto de una búsqueda (véase el cuadro II).		
3. ☐ Hay falta de unidad de la invención (véase cuadro III).		
4. En lo que se refiere al título ☒ El texto es aprobado tal como fue enviado por el solicitante. ☐ El texto ha sido establecido por la administración al siguiente tenor:		
5. En lo que se refiere al resumen, ☒ El texto se aprueba tal como fue remitido por el solicitante. ☐ El texto ha sido establecido por la administración de conformidad con la Regla 38.2(b), por esta autoridad como aparece en el Cuadro No. IV. El solicitante puede presentar, dentro de un periodo de un mes a partir de la fecha de expedición del presente reporte de búsqueda internacional, enviar comentarios a esta Autoridad.		
6. En lo que se refiere a los dibujos a. La figura de los dibujos a publicar con el resumen es la Figura No. _____ ☐ Como fue sugerida por el solicitante. ☐ Como fue seleccionada por esta Autoridad, debido a que el solicitante falló en sugerir una figura. ☐ Como fue seleccionada por esta Autoridad, debido a que la figura caracteriza mejor la invención. b. ☐ Ninguna de las figuras va a ser publicada con el resumen.		

Formato PCT/ISA/210 (primera hoja) (Enero de 2004)

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

IPC(7): C07D 473/18

US CL: 548/125

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

U.S.: 548/125

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación No.
X --- Y	WO 98/09964 (Bisacchi et al) 12 de Marzo de 1998 (12.03.1998), páginas 4-10.	1-47
Y	US 5,206,244 (Zahler et al.) 27 de Abril de 1993 (27.04.1993), columna 3-28	1-47

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros docos.☐ Los docos. de familia de patentes se indican en anexo

*Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que defina el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" documento anterior publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización o a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita para permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante: la invención reivindicada no puede considerarse nueva ni que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante: la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro(s) de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia

"Z" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

5 de Agosto de 2005 (05.08.2005)

Fecha de expedición del reporte de búsqueda internacional.

25 DE OCTUBRE DE 2005

Nombre y dirección de la correspondencia ISA/US

Mail Stop PCT, Attn.: ISA/US

Comisionado de Patentes

P.O. Box 1450

Alexandria Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 306-3230

Funcionario autorizado

James O Wilson

(rúbrica)

Teléfono No. 571-272-2908

PATENT COOPERATION TREA

INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
HENRY H. GU
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) 25 OCT 2004

Applicant's or agent's file reference

10259 PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US05/19633

International filing date (day/month/year)

03 June 2005 (03.06.2005)

Priority date (day/month/year)

04 June 2004 (04.06.2004)

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

IPC(7): C07D 473/18 and US CL: 546/125

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

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 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 66.1bb(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/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

James O Wilson

Telephone No. 571-272-2908

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (January 2004)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US03/19633

Box No. 1 Basis of this 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, unless otherwise indicated under this item.

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. 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

- ☐ in written format
☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing

- ☐ contained in international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ 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.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US05/19433

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-47</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-47</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims <u>1-47</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-47 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Bianchi et al. (WO 98/09964). The compounds and processes in the said reference are the same as Applicant's process and intermediates.

Claims 1-47 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Bianchi. The claims differ from the references by reciting specific species and a more limited genus than the reference. It would have been obvious to one having ordinary skill in the art at the time of the invention to select any of the species of the genus taught by the reference, include those instantly claimed, because the skilled chemist would have the reasonable expectation that any of the species of the genus would have similar properties.

Claims 1-47 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Zahler (US 5,206,244). The claims differ from the references by reciting specific species and a more limited genus than the reference. It would have been obvious to one having ordinary skill in the art at the time of the invention to select any of the species of the genus taught by the reference, include those instantly claimed, because the skilled chemist would have the reasonable expectation that any of the species of the genus would have similar properties.

165

Para: HENRY H. GU BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY P.O. BOX 4000 PRINCETON, NJ 08543-4000		PCT OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (Regla 43bis.1 PCT)
		Fecha de envío 25 DE OCTUBRE DE 2005 (día/mes/año)
Referencia de archivo del solicitante o agente 10259 PCT		PARA ACCION ADICIONAL Ver párrafo 2 de abajo
Solicitud internacional No. PCT/US05/19633	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 03 de Junio de 2005 (03.06.2005)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04 de Junio de 2004 (04.06.2004)

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o ambos clasificación nacional e IPC IPC(7): C07D 473/18 y US Cl.: 548/125		
Solicitante BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		
1. Esta opinión contiene las indicaciones relacionadas a los siguientes incisos: ☒ Cuadro No. I Bases de la Opinión ☐ Cuadro No. II Prioridad ☐ Cuadro No. III Sin establecimiento de la opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial ☐ Cuadro No. IV Carente de unidad de la invención ☒ Cuadro No. V Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan esta declaración. ☐ Cuadro No. VI Ciertos documentos citados ☐ Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional 2. ACCIÓN ADICIONAL Si se hace una demanda para el examen preliminar internacional, esta opinión será considerada como una opinión escrita de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ("IPEA"). A menos que ese esta no aplique donde el solicitante elige una Autoridad diferente a la IPEA y la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional bajo la Regla 66.1 bis(b) que las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no serán de esta forma, consideradas. Si esta opinión es, como la provista anteriormente, considerada para ser una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a enviar a la IPEA una respuesta escrita a la vez, cuando sea apropiado, con las enmiendas, antes de la expiración de 3 meses a partir de la fecha de entrega de la forma PCT/ISA/220 o antes de la expiración de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, cualquiera que expire más adelante. Para otras opciones, ver Forma PCT/ISA/220. 3. Para otros detalles, ver notas para la Formar PCT/ISA/220.		

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA/US Mail Stop PCT, Attn.: ISA/US Comisionado de Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Funcionario autorizado James O Wilson (rúbrica) Teléfono No. 571-272-2908
---	---

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No
PCT/US05/19633

166

Cuadro No. 1. Base de la opinión

1. Con respecto al idioma, esta opinión ha sido establecida en base a la solicitud internacional en el idioma en la cual se presenta, a menos que se indique otra cosa bajo este artículo.
☐ Esta opinión ha sido establecida en base a una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el idioma de una traducción presentada para los propósitos de la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional y necesaria para la invención reclamada, esta opinión ha sido establecida en base a:
 - a. Un tipo de material
☐ un listado de secuencia
☐ tablas relacionadas al listado de secuencia.
 - b. formato del material:
☐ en formato escrito.
☐ en forma legible en computador.
 - c. tiempo de presentación/entregado:
☐ contenido en la solicitud internacional como se presenta.
☐ Presentada junto con la solicitud internacional en forma legible en computadora.
☐ Entregada subsecuentemente a esta Autoridad para los propósitos de búsqueda.
3. ☐ Además, en el caso de que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla con relación a la misma ha sido presentada o entregada, los establecimientos requeridos que la información en las copias subsecuentes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud como se presenta o no va más allá de la solicitud como se presenta, como sea apropiado, donde se entregue.
4. Comentarios adicionales:

Forma PCT/ISA/237 (Cuadro No. I) (Enero de 2004)

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US05/19633

Cuadro No. V Establecimiento razonado bajo la Regla 43 bis.1 (a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan tal establecimiento

~~169~~

1: Establecimiento	
Novedad (N)	Reivindicaciones <u>NINGUNA</u> SI
	Reivindicaciones <u>1-47</u> NO
Etapa inventiva (IS)	Reivindicaciones <u>NINGUNA</u> SI
	Reivindicaciones <u>1-47</u> NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones <u>1-47</u> SI
	Reivindicaciones <u>NINGUNA</u> NO

2. Citas y explicaciones:

Las reivindicaciones 1-47 carecen de novedad de acuerdo al Artículo 33(2) del PCT, ya que están anticipadas por Bisachhi et al. (WO 98/09964). Los compuestos y procesos en la referencia son los mismos que los procesos del solicitante e intermediarios.

Las reivindicaciones 1-47 carecen de una etapa inventiva de acuerdo al Artículo 33(3) del PCT ya que es obvio sobre Bisachhi. Las reivindicaciones difieren de las referencias al recitar especies específicas y un género más limitado que la referencia. Habría sido obvio para un experto en el arte en el momento de la invención, seleccionar cualquiera de las especies del género enseñado por la referencia, incluyendo las reivindicadas instantáneamente, debido a que el químico experto habría tenido una probabilidad razonable de que cualquiera de las especies del género hubiera tenido propiedades parecidas.

Las reivindicaciones 1-47 carecen de una etapa inventiva de acuerdo al Artículo 33(3) del PCT, ya que son obvias sobre Zahler (US 5,206,244). Las reivindicaciones difieren de las referencias al recitar especies específicas y un género más limitado que la referencia. Habría sido obvio para un experto en el arte en el momento de la invención, seleccionar cualquiera de las especies del género enseñado por la referencia, incluyendo las reivindicadas instantáneamente, debido a que el químico experto habría tenido una probabilidad razonable de que cualquiera de las especies del género hubiera tenido propiedades parecidas.

10259-100-PCT

NOV 28 2005

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 12 October 2005 (12.10.2005)	RECEIVED BMS PATENT LAW GU, Henry H. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 ETATS-UNIS ~~of~~ ~~the~~ ~~United~~ ~~States~~ ~~of~~ ~~America~~ OCT 19 2005 Due Date _____ Attorney <u>H. H. GU</u>
Applicant's or agent's file reference 10259 PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/019633	International filing date (day/month/year) 03 June 2005 (03.06.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 04 June 2004 (04.06.2004)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
04 June 2004 (04.06.2004)	60/578,889	US	18 July 2005 (15.07.2005)
02 June 2005 (02.06.2005)	11/143,288	US	05 October 2005 (05.10.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Soumia SAADALLAH

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. (41-22) 338 70 80

Telephone No. +41 22 338 8421

Form PCT/IB/304 (January 2004)

CL3ACQL4

10259 PCT

1/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/ROH81 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.169)
0-5	Declaration The undersigned requests that the present International application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	10259 PCT
I	Title of Invention	PROCESS FOR THE PREPARATION OF ENTECAVIR AND NOVEL INTERMEDIATES THEREOF VIA CARBON-SILICON OXIDATION
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Address	P.O. Box 4000 Route 206 and Provincetown Road Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	609-252-4000
II-9	Facsimile No.	609-252-4526

10250 PCT

2/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II-1	Applicant and/or inventor	
II-1-1	This person is	applicant and inventor
II-1-2	Applicant for	US only
II-1-4	Name (LAST, First)	ZHOU, Maotang X.
II-1-5	Address	6024 Singletree Lane Jamesville, New York 13078 United States of America
II-1-6	State of nationality	US
II-1-7	State of residence	US
II-2	Applicant and/or inventor	
II-2-1	This person is	applicant and inventor
II-2-2	Applicant for	US only
II-2-4	Name (LAST, First)	REIFF, Emily A.
II-2-5	Address	24 West Foch Avenue Milltown, New Jersey 08850 United States of America
II-2-6	State of nationality	US
II-2-7	State of residence	US
II-3	Applicant and/or inventor	
II-3-1	This person is	applicant and inventor
II-3-2	Applicant for	US only
II-3-4	Name (LAST, First)	VENISHERTI, Purushotham
II-3-5	Address	53 Chesapeake Road Monmouth Junction, New Jersey 08852 United States of America
II-3-6	State of nationality	US
II-3-7	State of residence	US
II-4	Applicant and/or inventor	
II-4-1	This person is	applicant and inventor
II-4-2	Applicant for	US only
II-4-4	Name (LAST, First)	PENDRI, Yadagiri R.
II-4-5	Address	54 Aspen Drive South Glastonbury, Connecticut 06073 United States of America
II-4-6	State of nationality	US
II-4-7	State of residence	US

10258 PCT

3/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II-5	Applicant and/or inventor	
II-5-1	This person is	applicant and inventor
II-5-2	Applicant for	US only
II-5-4	Name (LAST, First)	SINGH, Ambarish K.
II-5-5	Address	12 Alfred Drive Bordentown, New Jersey 08505 United States of America
II-5-6	State of nationality	IN
II-5-7	State of residence	US
II-6	Applicant and/or inventor	
II-6-1	This person is	applicant and inventor
II-6-2	Applicant for	US only
II-6-4	Name (LAST, First)	PRASAD, Siva J.
II-6-5	Address	56 Jared Boulevard Kendall Park, New Jersey 08824 United States of America
II-6-6	State of nationality	US
II-6-7	State of residence	US
II-7	Applicant and/or inventor	
II-7-1	This person is	applicant and inventor
II-7-2	Applicant for	US only
II-7-4	Name (LAST, First)	DHOKTE, Ulhas P.
II-7-5	Address	6 Crastview Drive Kendall Park, New Jersey 08824 United States of America
II-7-6	State of nationality	US
II-7-7	State of residence	US
II-8	Applicant and/or inventor	
II-8-1	This person is	applicant and inventor
II-8-2	Applicant for	US only
II-8-4	Name (LAST, First)	QIAN, Xinhua
II-8-5	Address	3 Old Field Court Flemington, New Jersey 08822 United States of America
II-8-6	State of nationality	US
II-8-7	State of residence	US

172/172

10259 PCT

4/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II-9	Applicant and/or inventor	
II-9-1	This person is	applicant and inventor
II-9-2	Applicant for	US only
II-9-4	Name (LAST, First)	MOUNTFORD, Pia
II-9-5	Address	State Road #2, Km 56.4 00617 Barceloneta Puerto Rico
II-9-6	State of nationality	US
II-9-7	State of residence	US
II-10	Applicant and/or inventor	
II-10-1	This person is	applicant and inventor
II-10-2	Applicant for	US only
II-10-4	Name (LAST, First)	HARTUNG, Kerry B.
II-10-5	Address	403 Ripplebrook Lane Minoa, New York 13116 United States of America
II-10-6	State of nationality	US
II-10-7	State of residence	US
II-11	Applicant and/or inventor	
II-11-1	This person is	applicant and inventor
II-11-2	Applicant for	US only
II-11-4	Name (LAST, First)	SAYLES, Helen
II-11-5	Address	34 Coleman Crescent Lusk Village, Lusk Dublin Ireland
II-11-6	State of nationality	GB
II-11-7	State of residence	IE

10288 PCT

5/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence (The person identified below is hereby has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	GU, Henry H.
IV-1-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	609-252-6457
IV-1-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-1-5	e-mail	henry.gustmas.com
IV-1-6	Agent's registration No.	55,227
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	BABAJKO, Susanne E. (32,880); BAKAM, Deanna L. (45,266); BOGIE, Terence J. (44,544); BERGEN, Briana C. (39,123); COHEN, Jacqueline K. (51,574); D'AMICO, Stephen C. (46,652); DAVIS, Stephen B. (26,693); DUNCAN, Laurelee A. (44,096); DUNCAN, Sammy G. (46,675); GIBBONS, Maureen S. (44,121); GOLIAN, Paul D. (42,591); GREENBLATT, Gary (47,609); KORSEN, Elliott (32,705); LAMERDIN, John A. (44,858); LANGE, Keith R. (44,201); O'BRIEN, Maureen P. (42,043); PARLLET, Nickki L. (44,996); PEIST, Kenneth W. (45,006); PROVOOST, Jonathan N. (44,292); RODNEY, Burton (22,076); SHEER, Audrey F. (39,024); SUN, Jing G. (45,914); VANATTEN, Mary K. (39,408); WANG, Joseph C. (44,391); WILLE, Louis J. (32,954); WINSLOW, Anastasia P. (40,875); ALGIERI, Aldo (31,697); CHIN, Jennifer T. (47,487); DUBOFF, Samuel (25,969); KPPERSON, James (52,867); MAKUJINA, Shah (41,174); MINGO, Pamela A. (48,256); RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren (33,810); PATEL, Rena (41,412);

10259 PCT

8/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

		KILCOYNE, John (33,100) ; KRINGER, Stuart E. (28,731)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	04 June 2004 (04.06.2004)
VI-1-2	Number	60/576,899
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	02 June 2005 (02.06.2005)
VI-2-2	Number	
VI-2-3	Country	US
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as Sample:	VI-1, VI-2
VS-1	International Searching Authority Chosen	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)
VS-2	Request to use results of earlier search; reference to that search	
VS-2-1	Date	02 June 2005 (02.06.2005)
VS-2-2	Number	Unknown. Please see comments in Remarks including docket number, applicant, filing date and title.
VS-2-3	Country (or regional Office)	US

174

14/175

10250 PCT

7/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VII	Declarations	Number of declarations	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1	
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

10258 PCT

8/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 81bis.1(x)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VII-2-1(i) v)		an assignment from ZHOU, Maotang X. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 July 2004 (21.07.2004)
VII-2-1(i) v)		an assignment from REIFF, Emily A. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 July 2004 (21.07.2004)
VII-2-1(i) v)		an assignment from VENISHETTI, Purushotham to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 July 2004 (21.07.2004)
VII-2-1(i) v)		an assignment from PENDRI, Yadagiri R. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 02 August 2004 (02.08.2004)
VII-2-1(i) v)		an assignment from SINGH, Ambarish K. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 28 July 2004 (28.07.2004)
VII-2-1(i) v)		an assignment from PRASAD, Siva J. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 27 July 2004 (27.07.2004)
VII-2-1(i) x)	This declaration is made for the purpose of:	all designations except the designation of the United States of America

10258 PCT

B/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as of the International filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)) Name	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 60/576,899 by virtue of the following:
VII-3-1(i) v)		an assignment from ZHOU, Maotang X. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 July 2004 (21.07.2004)
VII-3-1(i) v)		an assignment from REIFF, Emily A. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 July 2004 (21.07.2004)
VII-3-1(i) v)		an assignment from VEMISHETTI, Purushotham to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 21 July 2004 (21.07.2004)
VII-3-1(i) v)		an assignment from PENDRI, Yadagiri R. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 02 August 2004 (02.08.2004)
VII-3-1(i) v)		an assignment from SINGH, Ambarish K. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 28 July 2004 (28.07.2004)
VII-3-1(i) v)		an assignment from PRASAD, Siva J. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 27 July 2004 (27.07.2004)
VII-3-1(i) x)	This declaration is made for the purpose of	all designations

10250 PCT

10/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	10	/
IX-2	Description	41	-
IX-3	Claims	16	-
IX-4	Abstract	1	/
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	68	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	/	-
IX-10	Original general power of attorney	/	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	/
IX-18	other		
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	GU, Henry H.	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/US
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

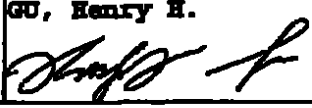
10259 PCT

1/1

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

8	For receiving Office use only		
8-1	International Application No.		
8-2	Date stamp of the receiving Office		
8-4	Form PCT/RO/101 (Annex)		
8-4-1	PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.169)	
8-8	Applicant's or agent's file reference		
2	Applicant		
12	Calculation of prescribed fees		
12-1	Transmittal fee	T	⇒ 300
12-3-1	Search fee	S	⇒ 300
12-3-2	International search to be carried out by	US	
12-3	International filing fee (first 30 sheets)	H	1211
12-4	Remaining sheets	38	
12-5	Additional amount	(A) 13	
12-6	Total additional amount	(A) 494	
12-7	H + (A) =	I	1705
12-12	EASY Filing reduction	R	-87
12-13	Total international filing fee (I-R)	I	⇒ 1618
12-14	Fee for priority document		
	Number of priority documents requested	2	
12-15	Fee per document	(Q) 20	
12-16	Total priority document fee:	P	⇒ 40
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+H+P)		⇒ 2258
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account	
12-20	Deposit account instructions		
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)	
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above	/	
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	/	
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document	/	
12-21	Deposit account No.	19-3880	
12-22	Date	02 June 2005 (02.06.2005)	
12-23	Name and signature	GU, Henry H. 	

PCT

1/2

Original (for SUBMISSION)

13-1-1	Applicant Remarks	Please use the search results of the application mentioned in box no. VII-2 of this Request: Docket No. 10259 MP: Applicant: Maotang Zhou et al., filed on June 2, 2005, entitled "Process for the Preparation of Entecavir and Novel Intermediates Thereof via Carbon-Silicon Oxidation" serial number unknown. The abstract contains a chemical structure. The place where it should be inserted is indicated by brackets with the following text: "INSERT CHEMICAL STRUCTURE HERE".
13-2-1	Validation messages Request	Yellow! Earlier search No. 1: appears to be an application which may not constitute an earlier search. Please verify.
	Validation messages Request	Yellow Earlier search No. 1: the date and today's computer generated date are the same. Please verify.
	Validation messages Request	Green? The title of the invention shall be short and precise. Please verify.
13-3-4	Validation messages Priority	Yellow Priority 2: Application No. is missing
	Validation messages Priority	Green? Priority 2: Priority date and today's computer generated date are the same. Please verify.
13-3-6	Validation messages Declarations	Green? Manually inputted data. Please verify the contents of the information provided.
	Validation messages Declarations	Green? Manually inputted data. Please verify the contents of the information provided.
13-3-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-3-8	Validation messages Fees	Green? Please verify that modified fee amounts are correct.
13-3-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving office selected.

181

~~27~~

2/2

PCT

Original (for SUBMISSION)

13-2-10	Validation messages Annotate	Green? All indications that can be made on the Request form are specifically provided for by the software. Please confirm validity of additional indication.
---------	---------------------------------	---

Processes for preparing entecavir and novel intermediates thereof using carbon-silicon oxidation.

[INSERT CHEMICAL STRUCTURE HERE]

~~182~~ 182

10258 PCT

1/5

PCT POWER OF ATTORNEY

9-1	PCT Power of Attorney (for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty) (PCT Rule 92.4)	
0-1-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.169)

Original (para SUBMISSION)

0	Para uso de la Oficina receptora solamente	
0-1	No. de Solicitud Internacional	
0-2	Fecha de presentación internacional	
0-3	Nombre de la oficina receptora y "Solicitud Internacional de PCT"	
0-4	Forma - PCT/RO/101	
0-4-1	Petitorio PCT Preparado empleando	PCT-SAFE [EASY mode] Versión 3.50 (Build 0002.169)
0-5	Petición El Suscrito solicita que la presente Solicitud Internacional sea procesada según el Tratado de Cooperación en Patentes	
0-6	Oficina Receptora (especificada por el Solicitante)	Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos (USPTO) (RO/US)
0-7	Referencia de archivo del solicitante o agente	10259 PCT
I	TÍTULO DE LA INVENCIÓN	PROCESO PARA LA PREPARACION DE ENTECAVIR Y NUEVOS INTERMEDIARIOS DEL MISMO VIA LA OXIDACION CARBONO-SILICIO
II	SOLICITANTE	
II-1	Esta persona es	solicitante solamente
II-2	Solicitante para	todos los estados designados excepto US
II-4	Nombre	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Dirección	P.O. Box 4000 Route 206 and ProvinceLine Road Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
II-6	Nacionalidad	US
II-7	País de Residencia	US
II-8	Teléfono No.	609-252-4000
II-9	Facsimile No.	609-252-4526

III-1	SOLICITANTE Y/O INVENTOR	
III-1-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para	Solamente los US
III-1-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	ZHOU, Maotang X.
III-1-5	Dirección	6024 Singletree Lane Jamesville, New York 13078 Estados Unidos de América
III-1-6	Nacionalidad	US
III-1-7	País de Residencia	US
III-2	SOLICITANTE Y/O INVENTOR	
III-2-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-2-2	Solicitante para	Solamente los US
III-2-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	REIFF, Emily A.
III-2-5	Dirección	24 West Foch Avenue Milltown, New Jersey 08850 Estados Unidos de América
III-2-6	Nacionalidad	US
III-2-7	País de Residencia	US
III-3	SOLICITANTE Y/O INVENTOR	
III-3-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para	Solamente los US
III-3-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	DEMISHETTI, Purushotham
III-3-5	Dirección	53 Chesapeake Road Monmouth Junction, New Jersey 08852 Estados Unidos de América
III-3-6	Nacionalidad	US
III-3-7	País de Residencia	US
III-4	SOLICITANTE Y/O INVENTOR	
III-4-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-4-2	Solicitante para	Solamente los US
III-4-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	PENDRI, Yadagiri R.
III-4-5	Dirección	54 Aspen Drive South Glastonbury, Connecticut 06073 Estados Unidos de América
III-4-6	Nacionalidad	US
III-4-7	País de Residencia	US

Original (para SUBMISSION)

III-5	SOLICITANTE Y/O INVENTOR	
III-5-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-5-2	Solicitante para	Solamente los US
III-5-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	SINGH, Ambarish K.
III-5-5	Dirección	12 Alfred Drive Bordentown, New Jersey 08505 Estados Unidos de América
III-5-6	Nacionalidad	IN
III-5-7	País de Residencia	US
III-6	SOLICITANTE Y/O INVENTOR	
III-6-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-6-2	Solicitante para	Solamente los US
III-6-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	PRASAD, Silva J.
III-6-5	Dirección	58 Jared Boulevard Kendall Park, New Jersey 08824 Estados Unidos de América
III-6-6	Nacionalidad	US
III-6-7	País de Residencia	US
III-7	SOLICITANTE Y/O INVENTOR	
III-7-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-7-2	Solicitante para	Solamente los US
III-7-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	DHOKTE, Ulhas P.
III-7-5	Dirección	8 Crestview Drive Kendall Park, New Jersey 08824 Estados Unidos de América
III-7-6	Nacionalidad	US
III-7-7	País de Residencia	US
III-8	SOLICITANTE Y/O INVENTOR	
III-8-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-8-2	Solicitante para	Solamente los US
III-8-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	QIAN, Xinhua
III-8-5	Dirección	3 Old Field Court Flemington, New Jersey 08822 Estados Unidos de América
III-8-6	Nacionalidad	US
III-8-7	País de Residencia	US

III-9	SOLICITANTE Y/O INVENTOR	
III-9-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-9-2	Solicitante para	Solamente los US
III-9-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	MOUNTFORD, Pia
III-9-5	Dirección	State Road #2, Km 56.4 00617 Barceoneta Puerto Rico
III-9-6	Nacionalidad	US
III-9-7	País de Residencia	US
III-10	SOLICITANTE Y/O INVENTOR	
III-10-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-10-2	Solicitante para	Solamente los US
III-10-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	HARTUNG, Kerry B.
III-10-5	Dirección	403 Ripplebrook Lane Minoa, New York 13116 Estados Unidos de América
III-10-6	Nacionalidad	US
III-10-7	País de Residencia	US
III-11	SOLICITANTE Y/O INVENTOR	
III-11-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-11-2	Solicitante para	Solamente los US
III-11-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	SAILES, Helen
III-11-5	Dirección	34 Coleman Crescent Lusk Village, Lusk Dublin Irlanda
III-11-6	Nacionalidad	GB
III-11-7	País de Residencia	IE

Original (para SUBMISSION)

IV-1	Agente o Representante común; o dirección para correspondencia La persona identificada posteriormente es/ha sido citada para actuar en nombre del (os) solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales competentes como:	Agente
IV-1-1	Nombre (APELLIDO, Nombre)	GU, Henry H.
IV-1-2	Dirección	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
IV-1-3	No. Teléfono	609-252-8457
IV-1-4	No. de Fax	609-252-4526
IV-1-5	Correo electrónico	henry.gu@bms.com
IV-1-6	Registro de agente No.	55,227
IV-2	Agente(s) adicional(es)	Agentes adicionales con la misma dirección que el primer agente mencionado
IV-2-1	Nombres	BABAJKO, Suzanne E. (32,880); BAXAM, Deanna L. (45,288); BOGIE, Terence J. (44,544); BERGEN, Briana C. (39,123); COHEN, Jacqueline M. (51,574); D'AMICO, Stephen C. (48,852); DAVIS, Stephen B. (28,893); DUNCAN, Laurelee A. (44,088); DUNCAN, Sammy G. (48,875); GIBBONS, Maureen S. (44,121); GOLIAN, Paul D. (42,591); GREENBLATT, Gary (47,609); KORSEN, Elliott (32,705); LAMERDIN, John A. (44,858); LANGE, Keith R. (44,201); O'BRIEN, Maureen P. (42,043); PARLET, Nicki L. (44,988); PEIST, Kenneth W. (45,008); PROVOOST, Jonathan N. (44,282); RODNEY, Burton (22,078); SHER, Audrey F. (39,024); SUN, Jing G. (45,914); VANATTEN, Mary K. (39,408); WANG, Joseph C. (44,391); WILLE, Louis J. (32,954); WINSLOW, Anastasia P. (40,875); ALGIERI, Aldo (31,697); CHIN, Jennifer T. (47,487); DUBOFF, Samuel (25,989); EPPERSON, James (52,887); MAKUJINA, Shah (41,174); MINGO, Pamela A. (48,258); RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren (33,810); PATEL, Rena (41,412); KILCOYNE, John (33,100); KRIEGER, Stuart E. (28,731)

Original (para SUBMISSION)

V	DESIGNACIONES	
V-1	La publicación de esta petición constituye de acuerdo a la Regla 4.9(a), la designación de todos los Estados Contratantes limitados por la PCT en la fecha de publicación internacional, para la concesión de cada tipo de protección disponible y, donde sea aplicable, par ala concesión tanto de la patente regional como nacional.	
VI-1	Reivindicación de prioridad de la solicitud nacional previa	
VI-1-1	Fecha de presentación	04 de Junio de 2004 (04.06.2004)
VI-1-2	Número	60/576,899
VI-1-3	País	US
VI-2	Reivindicación de prioridad de la solicitud nacional previa	
VI-2-1	Fecha de presentación	02 de Junio de 2005 (02.06.2005)
VI-2-2	Número	
VI-2-3	País	US
VI-3	Petitorio del documento de prioridad Se le solicita a la Oficina Receptora preparar y transmitir a la oficina internacional una copia certificada de las solicitudes anteriores identificadas anteriormente como puntos:	VI-1, VI-2
VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional Elegida	Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos (USPTO) (ISA/US)
VII-2	Petición para usar los resultados de la búsqueda más temprana; referencia a dicha búsqueda	
VII-2-1	Fecha	02 de Junio de 2005 (02.06.2005)
VII-2-2	Número	Desconocido. Por favor ver los comentarios en las observaciones que incluyen el número etiquetado, solicitante, fecha de presentación y título
VII-2-3	País (u Oficina Regional)	US

Original (para SUBMISSION)

VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración de la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración del derecho del solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que se le otorgue una patente	1	
VIII-3	Declaración del derecho del solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para reclamar la prioridad de la solicitud anterior	1	
VIII-4	Declaración de calidad de inventor (sólo para los propósitos de la designación de los EUA)	-	
VIII-5	Declaración de descripciones no perjudiciales o excepciones a la falta de novedad	-	

Original (para SUBMISSION)

191

VIII-3-1	Declaración: Derecho para solicitar y que se le otorgue una patente Declaración del derecho del solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que se le otorgue una patente (Reglas 4.17(II) y 51bis.1(a)(II)), en caso de que la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no sea apropiada: Nombre (APELLIDO, Nombre)	En relación a esta solicitud internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY tiene autorización para solicitar y para que se le otorgue una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1(v)		una asignación de ZHOU, Maotang X. para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha del 21 de Julio de 2004 (21.07.2004)
VIII-2-1(v)		una asignación de REIFF, Emily A. para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha del 21 de Julio de 2004 (21.07.2004)
VIII-2-1(v)		una asignación de VEMISHETTI, Purushotham para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha del 21 de Julio de 2004 (21.07.2004)
VIII-2-1(v)		una asignación de PENDRI, Yadagiri R. para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha del 02 de Agosto de 2004 (02.08.2004)
VIII-2-1(v)		una asignación de SINGH, Ambarish K. para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha del 28 de Julio de 2004 (28.07.2004)
VIII-2-1(v)		una asignación de PRASAD, Siva J. para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha del 27 de Julio de 2004 (27.07.2004)
VIII-2-1(v)	Esta declaración es hecha para los propósitos de:	Todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

Original (para SUBMISSION)

VII-3-1 Declaración: Derecho para reclamar la prioridad Declaración del derecho del solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para reclamar la prioridad de la solicitud anterior especificada abajo, donde el solicitante no es el solicitante que presentó la solicitud anterior o en donde el nombre del solicitante ha cambiado, desde la presentación de la solicitud anterior (Reglas 4.17(III) y 51bis.1(a)(III)) Nombre	En relación a esta solicitud internacional BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY tiene autorización para reclamar la prioridad de la solicitud anterior No. 60/576,899 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-1(iv)	una asignación de ZHOU, Maotang X. para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha del 21 de Julio de 2004 (21.07.2004)
VIII-3-1(iv)	una asignación de REIFF, Emily A. para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha del 21 de Julio de 2004 (21.07.2004)
VIII-3-1(iv)	una asignación de VEMISHETTI, Purushotham para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha del 21 de Julio de 2004 (21.07.2004)
VIII-3-1(iv)	una asignación de PENDRI, Yadagiri R. para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha del 02 de Agosto de 2004 (02.08.2004)
VIII-3-1(iv)	una asignación de SINGH, Ambarish K. para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha del 28 de Julio de 2004 (28.07.2004)
VIII-3-1(iv)	una asignación de PRASAD, Siva J. para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha del 27 de Julio de 2004 (27.07.2004)
VIII-3-1(b)	Esta declaración es hecha para los propósitos de: Todas la designaciones

193
29/

Original (para SUBMISSION)

IX	LISTA DE VERIFICACIÓN	Número de hojas	archivo(s) electrónico(s) anexos
IX-1	Petitorio (Incluyendo hojas de declaración)	10	✓
IX-2	Descripción	41	-
IX-3	Reivindicaciones	18	-
IX-4	Resumen	1	✓
IX-5	Dibujos	0	-
IX-7	TOTAL	68	
	Artículos adicionales	documento(s) anexo(s) en papel	archivo(s) electrónico(s) anexos
IX-8	hoja de cálculo de tarifas	✓	-
IX-10	Poder general original del apoderado	✓	-
IX-17	PCT-EASY medio físico	-	✓
IX-18	Otro		
IX-19	Figura de los dibujos que deben acompañar el resumen		
IX-20	Idioma de presentación de la solicitud internacional	Inglés	
X-1	firma del solicitante, agente o representante común	(rúbrica)	
X-1-1	Nombre (APELLIDO, Nombre)	GU, Henry H.	
X-1-2	Nombre del signatario		
X-1-3	Cargo		

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA SOLAMENTE

10-1	Fecha del recibo real de la solicitud internacional alegada	
10-2	Dibujos:	
10-2-1	Recibidos	
10-2-2	No recibidos	
10-3	Fecha corregida del vencimiento del recibo real a los documentos o dibujos recibidos posteriormente pero a tiempo que complementan la solicitud internacional alegada:	
10-4	Fecha del recibo a tiempo de las correcciones requeridas bajo el artículo 11(2)	
10-5	Autoridad de Búsqueda Internacional especificada por la solicitante:	ISA/US
10-6	Transmisión de copia de búsqueda retardada hasta que la cuota de búsqueda sea pagada	

PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL SOLAMENTE

11-1	Fecha del recibo de la copia de registro por la Oficina Internacional	
------	---	--

194

APOSTILLE

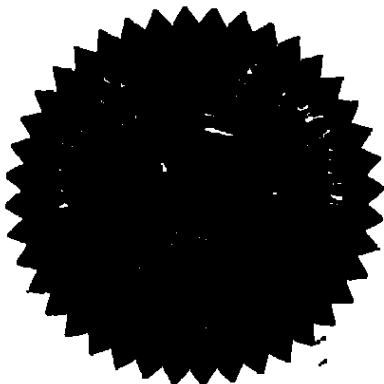
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- 1 COUNTRY UNITED STATES OF AMERICA
2 THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY
MAURA O KNOBL
3 ACTING IN THE CAPACITY OF
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4 BEARS THE SEAL/STAMP OF
MAURA O KNOBL, NOTARY

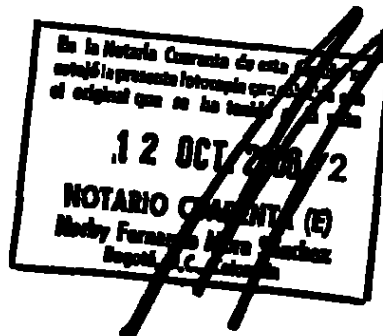
CERTIFIED

- 5 AT TRENTON, NEW JERSEY
6 THE 13TH DAY OF JANUARY 2006
7 BY John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8 NO A248886
9 SEAL/STAMP

10 SIGNATURE



John E McCormac





DE

NO DE FAX

05 ENE 2006 04 19PM P1

195

Brigard & Castro

BOGOTÁ COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO de Bogotá, Colombia apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recibir de las oficinas y autoridades colombianas administrativas judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñes registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio elaborar tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases, intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como oposiciones al registro de marcas, acciones de caducidad, cancelación y nulidad acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias acciones de competencia desleal, demandas penales acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares

A este efecto lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes formular descripciones enmiendas protestas, declaraciones oposiciones, cancelaciones, nulidades apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión, recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses) con todas las demás facultades legales necesarias

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mí (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír transigir, comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones Asimismo nombro(amos) a JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO domiciliado(s) en la Carrera 7 No 18-58 Piso 9 mis (nuestros) apoderados en Colombia con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in Princeton, New Jersey, USA

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E TORRES CARDOZO of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention registration of trademarks, industrial designs and utility models registration of commercial names, slogans and emblems registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainment of vegetable varieties, as well as extensions renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above to prepare prosecute and register licenses of any kind, to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse and before any judge, corporation public official or authority in judicial administrative and police actions, such as oppositions to the registration of trademarks, caducity, cancellation and nullity actions, claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition, criminal proceedings actions for payment of damages claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models, in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings

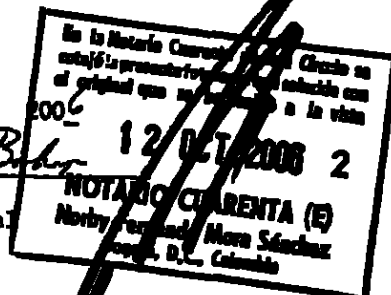
To that effect they hereby empowered to file applications formulate descriptions amendments protests, declarations oppositions cancellations, nullities appeals and claims, to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting, to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general to take before said authorities the necessary steps to such effect and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions At the same time I (We) hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO domiciled in Carrera 7 No 18-58, Piso 9 my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys

Granted and signed in

this 1st day Jan of 200_

Signature

Name
TitleSuzanne E Babajko
Senior Patent Counsel

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí de

a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía es el sello oficial de ella, y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 11 day of January of 2006 personally appeared before me SUZANNE E BABAJKO

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the SENIOR PATENT COUNSEL

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Which is legally constituted for a term not yet expired that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company

State of
under date of

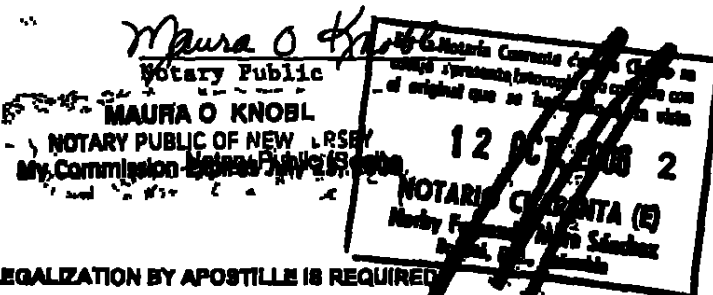
and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative

Public Notary (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this 11th day of January of 2006 personally appeared before me Suzanne E Babajko

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed



LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED

197

10/18

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY domiciliada en Princeton, New
Jersey, Estados Unidos de América

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

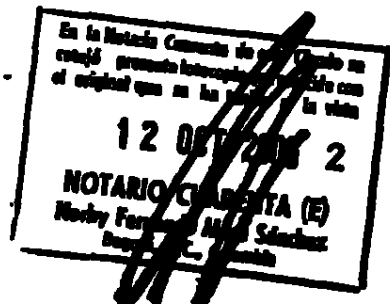
- 1 PAÍS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
- 2 ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR
MAURA O KNOBL
- 3 ACTUANDO EN CAPACIDAD DE
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
- 4 LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE
MAURA O KNOBL, NOTARIO

CERTIFICADO

- 5 EN TRENTON, NEW JERSEY
- 6 EL 13 DE ENERO DE 2008
- 7 POR John E McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
- 8 NO A248886
- 9 SELLO/TIMBRE

10 FIRMA

(Firma)



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]
- ◆ Descripción de la Invención [x]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

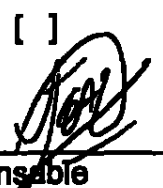
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 04 Dic. 2008

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax. 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

199

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 156

2020
Bogotá D.C.,

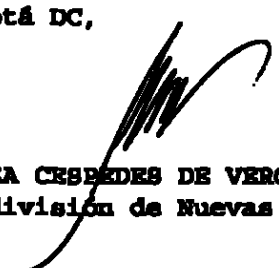
Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	06 122148
	Solicitud internacional	PCT/US2005/019633
	Fecha inicio fase nacional	04/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2605
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

15 FEB. 2007

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,


ALIX CARMENZA CESEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

lerazo