

|                                                   |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
| RAD: 14-93468- -4                                 | FECHA: 2015-05-06 15:39:05                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 16                                 |
| ACT: 519 TRASLADOINFORME                          |                                            |

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)  
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Asunto:      Radicación:      14-93468- -4  
                 Trámite:            11  
                 Evento:            378  
                 Actuación:            519  
                 Oficio:                    4579  
                 Folios:                    16

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/US2012/000441 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 03/10/2012        |            |   |                               |  |

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

|                   |                                  |                 |
|-------------------|----------------------------------|-----------------|
| Descripción:      | Radicado No. 14-93468-0000-0000  | 02/Mayo/2014    |
| Reivindicaciones: | Radicado No. 14-93468-0000-0000  | 02/Mayo/2014    |
|                   | Radicado No. 14-93468-00002-0000 | 21/Octubre/2014 |
| Prioridad:        | US 61 544 950                    | 07/Octubre/2011 |

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las

cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se tiene en cuenta la totalidad del capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “Métodos para preparar análogos nucleotídicos antivirales”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar métodos mejorados (métodos mejorados pueden proporcionar rendimientos más elevados, pueden ser más fáciles de llevar a cabo, o pueden utilizar reactivos menos costosos o menos tóxicos que los métodos actualmente disponibles) para preparar los compuestos 13, 15, y 16 con pureza diastereomérica elevada.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método que comprende someter una solución que comprende;

a) un solvente adecuado;

b) una base adecuada; y

c) 9- $\{(R)-2-[\{(S)-\{(S)-1-(\text{isopropoxycarbonil})\text{etil}\}\text{amino}\}\text{fenoxifosfinil}\}\text{metoxi}\}\text{propil}\}\text{adenina}$ , a condiciones que proporcionan la cristalización selectiva de 9- $\{(R)-2-[\{(S)-\{(S)-1-(\text{isopropoxycarbonil})\text{etil}\}\text{amino}\}\text{fenoxifosfinil}\}\text{metoxi}\}\text{propil}\}\text{adenina}$ .

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la clasificación internacional de patentes (CIP): C07F 9/6561

#### 4. De la Solicitud de Patente

##### Titulo

El título no da una idea clara del contenido general de la solicitud, por lo cual se sugiere al Solicitante hacer la corrección necesaria.

##### Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa porque no establece las opciones de solvente adecuado y base adecuada, ni establece cuales son las condiciones que proporcionan la cristalización selectiva de 9- $\{(R)-2-[\{(S)-\{(S)-1-(\text{isopropoxycarbonil})\text{etil}\}\text{amino}\}\text{fenoxifosfinil}\}\text{metoxi}\}\text{propil}\}\text{adenina}$ , de tal forma que pueda ser reproducido por la persona de nivel medio versada en la materia y de tal forma que sea posible determinar el alcance de la reivindicación. Se sugiere establecer las opciones de solvente, base y condiciones de reacción de acuerdo a lo efectivamente soportado en la descripción.

La reivindicación 1 no cuenta con soporte descriptivo porque la descripción no soporta procesos de obtención del compuesto 16 donde se use cualquier base o cualquier solvente. La descripción solo soporta la preparación del compuesto 16 mediante resolución dinámica inducida por cristalización usando 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), acetonitrilo, fenol y cristales semilla del compuesto 16 a unas condiciones de temperatura dadas. Se sugiere reclamar la materia que efectivamente cuenta con soporte descriptivo, más aun teniendo en cuenta que en los procesos de cristalización las condiciones de reacción, y los reactivos usados son claves.

La reivindicación 1 no es clara porque en el preámbulo de la misma no se establece para qué es el método reclamado. Se sugiere modificar el preámbulo de la reivindicación 1 para establecer que es un método para obtener el compuesto 9- $\{(R)-2-[\{(S)-\{(S)-1-(\text{isopropoxycarbonil})\text{etil}\}\text{amino}\}\text{fenoxifosfinil}\}\text{metoxi}\}\text{propil}\}\text{adenine}$  mediante resolución dinámica inducida por cristalización.

Debido a que no hay soporte descriptivo para un método de resolución dinámica donde no se usen cristales semilla de 9- $\{(R)-2-[\{(S)-\{(S)-1-$

(isopropoxicarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi]-propil}adenine, se sugiere incluir el contenido de la reivindicación 2 dentro de la reivindicación independiente.

Las reivindicaciones 3 y 4 no se encuentran enteramente soportadas en la descripción porque la descripción solo soporta procesos donde el solvente usado es acetonitrilo. Se sugiere restringir el capítulo reivindicatorio a la materia que efectivamente cuenta con soporte descriptivo. Se sugiere incluir el contenido de la reivindicación 5 en la reivindicación independiente.

La reivindicación 6 no se encuentra enteramente soportada en la descripción porque la descripción solo soporta procesos donde la base usada es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Se sugiere restringir el capítulo reivindicatorio a la materia que efectivamente cuenta con soporte descriptivo. Se sugiere incluir el contenido de la reivindicación 7 en la reivindicación independiente.

Debido a que no hay soporte descriptivo para un método de resolución dinámica donde no se use fenol para la obtención del compuesto 9-{{(R)-2-[[{(S)-{[(S)-1-(isopropoxicarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi]-propil}adenine con pureza diastereomérica elevada, se sugiere incluir el contenido de la reivindicación 8 dentro de la reivindicación independiente.

La reivindicación 9 no es concisa, ni se encuentra enteramente soportada en la descripción porque la descripción solamente soporta un proceso de obtención del compuesto 13a, donde se hace reaccionar el compuesto 12 con cloruro de tionilo a temperatura ambiente usando tolueno como solvente, posteriormente calentando a 70°C por 48 a 96 horas hasta que la reacción y el enriquecimiento diastereomérico se consideraron completos por HPLC. Se sugiere establecer claramente cuál es el agente halogenante, el compuesto obtenido (es decir el diastereoisómero obtenido en mayor proporción) y las condiciones de reacción de acuerdo a lo efectivamente soportado en la descripción porque tal como se encuentra redactada la reivindicación no es posible determinar su alcance claramente.

La reivindicación 10 no se encuentra totalmente soportada en la descripción porque la descripción solo soporta procesos donde el agente halogenante es cloruro de tionilo, para los demás no es posible asegurar que permitan obtener los mismos resultados. Se sugiere restringir el capítulo reivindicatorio a la materia que efectivamente cuenta con soporte descriptivo.

La reivindicación 11 no se encuentra totalmente soportada en la descripción porque la descripción solo soporta procesos donde el solvente es tolueno, para los demás no es posible asegurar que permitan obtener los mismos resultados. Se sugiere restringir el capítulo reivindicatorio a la materia que efectivamente cuenta con soporte descriptivo.

La reivindicación 12 no es concisa, ni se encuentra enteramente soportada en la descripción porque el rango de temperatura reclamado es demasiado alto y la descripción solo soporta una reacción que es llevada a cabo a 70°C, por lo cual no es posible establecer con total certeza que la misma se lleve a cabo en cualquier temperatura del amplio rango reclamado y que se llegue a los mismos resultados. Se sugiere hacer una generalización razonable de la materia que cuenta con soporte descriptivo.

Las reivindicaciones 9, 12, 13, 14, 15 y 21 no son claras porque el término “aproximadamente es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

La reivindicación 13 no es concisa porque establece cual es el agente halogenante incluido de acuerdo a lo soportado en la descripción. Se sugiere restringir el capítulo reivindicatorio a la materia efectivamente soportada en la descripción.

La reivindicación 14 no es clara, ni concisa porque no establece de forma clara cual es el diastereoisómero obtenido en mayor proporción, lo cual puede generar dudas a la hora de determinar el alcance de la solicitud. Adicionalmente, el rango de temperaturas reclamado es muy amplio y no se encuentra en la descripción soporte para un rango tan amplio, de tal manera que sea posible asegurar que en todas las temperaturas del rango se obtiene el mismo resultado. Se sugiere modificar la reivindicación de tal manera que se reclame la materia efectivamente soportada en la descripción.

La reivindicación 15 no es concisa, ni se encuentra enteramente soportada en la descripción, porque no establece las condiciones a las cuales se lleva a cabo la reacción, por lo cual al señalar que se hace reaccionar el compuesto 13 con la amina 11 a condiciones bajo las cuales se proporciona el compuesto 15 que es el compuesto 16 por lo menos 90% diastereoméricamente puro, se está reclamando una indeterminada cantidad de posibles condiciones no soportada en la descripción, de esta manera evitando que se pueda determinar con claridad el alcance de la reivindicación. Adicionalmente, de acuerdo a lo soportado en la descripción, el compuesto 13 es el compuesto 13a donde X es Cl y **es por lo menos 90% diastereoméricamente puro**, por lo cual es necesario que esto sea incluido dentro de la reivindicación. La descripción soporta un proceso que comprende hacer reaccionar el compuesto 11 (éster isopropílico de L-alanina) a 25°C en diclorometano con el compuesto 13a por lo menos 90% diastereoméricamente puro en tolueno durante un mínimo de 45 minutos manteniendo la T° interna menor o igual a -20°C, luego la mezcla es mantenida a una temperatura igual o menor a -20°C durante por lo menos 30 min controlando el pH a 4 – 7. Luego la temperatura se ajusta a temperatura ambiente y se transfiere a un embudo separador y se lava con una solución acuosa al 10% p/v de fosfato sódico monobásico, solución acuosa al 15% p/v de bicarbonato sódico potásico y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra en vacío hasta obtener un aceite color ambar el cual se disuelve en tolueno/acetonitrilo y la solución se siembra con 9-[(R)-2-[(R,S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se sugiere redactar la reivindicación de tal manera que sea concisa, que su alcance sea claro y que se encuentre soportada en la descripción.

La reivindicación 17 no es concisa, ni se encuentra enteramente soportada en la descripción, porque en la descripción se sugiere llevar a cabo la reacción a una temperatura menor o igual a -20°C. Se sugiere restringir el rango de temperatura un rango más conciso y soportado en la descripción. Adicionalmente, es necesario indicar que el compuesto 13 es el compuesto 13a por lo menos 90% diastereoméricamente puro.

La reivindicación 18 no es concisa porque no establece claramente como efectuar la obtención del compuesto 13a a partir del compuesto 12. Se sugiere establecer claramente cual es el agente halogenante y las condiciones de reacción de acuerdo a lo soportado en la descripción.

La reivindicación 19 no es concisa porque no establece cual es la base, ni las condiciones de reacción de acuerdo a lo soportado en la descripción. Se sugiere establecer claramente como se efectúa la reacción de acuerdo a lo soportado en la descripción y de tal forma que sea posible determinar su alcance.

La reivindicación 20 no es concisa, ni se encuentra enteramente soportada en la descripción porque no establece el solvente de acuerdo a lo soportado en la descripción (acetonitrilo), no establece que se adiciona también DMAP, y no menciona

la temperatura y tiempo de reacción. Adicionalmente, después de la reacción reclamada de acuerdo a lo soportado en la descripción es necesario realizar una siembra con el compuesto 12. Se sugiere redactar las reivindicaciones de tal manera que no se genere duda sobre su alcance, y de tal manera que se encuentren enteramente soportadas en la descripción.

La reivindicación 21 no es concisa porque reclama un rango muy amplio de temperaturas, no soportado en la descripción. La descripción establece que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 80°C por un tiempo mayor o igual a 48 horas en presencia de trifenilfosfito, trietilamina y DMAP. Se sugiere establecer una generalización razonable de la materia soportada en la descripción.

## 5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 4 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

- 1° Preparación del compuesto 16 mediante resolución dinámica inducida por cristalización (Reiv. 1 a 8).
- 2° Preparación del compuesto 13a con pureza diastereomérica elevada (Reiv. 9-14 y 18)
- 3° Preparación del compuesto 15 con pureza diastereomérica elevada (Reiv. 15-17)
- 4° Preparación del compuesto 12 (Reiv. 19-21)

No se encuentra unidad de invención entre los cuatro grupos señalados porque el compuesto 16 había sido divulgado previamente en el documento US7390791 (Comp. (6), col. 4).

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

A continuación se procede a estudiar los grupos inventivos 1, 2 y 3.

## 6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Octubre 07 de 2011 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento                                 | Título                                                                                                                                                                                                                         | Fecha de Publicación |
|------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | US7390791                                 | Prodrugs of phosphonate nucleotide analogues                                                                                                                                                                                   | 24/Junio/2008        |
| D2   | US7803788                                 | Prodrugs of phosphonate nucleotide analogues                                                                                                                                                                                   | 28/Septiembre/2010   |
| D3   | Single Chirality through Crystal Grinding | Introduction to Chirality and Crystallization; Complete Deracemization by Attrition Enhanced Ostwald Ripening Elucidated; Complete Chiral Symmetry Breaking of an Amino Acid Derivative Directed by Circularly Polarized Light | 13/Enero/2010        |

D1 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=7390791B2&KC=B2&FT=D&ND=4&date=20080624&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=7390791B2&KC=B2&FT=D&ND=4&date=20080624&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

Divulga un proceso de preparación del compuesto de fórmula (III), el cual comprende una etapa en la cual se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II) con cloruro de tionilo (Ej. 2, esquema 1, col. 19, líns. 63 – 62).

D2 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=7803788B2&KC=B2&FT=D&ND=4&date=20100928&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=7803788B2&KC=B2&FT=D&ND=4&date=20100928&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

Divulga un proceso de preparación del compuesto de fórmula (III), el cual comprende una etapa en la cual se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II) con cloruro de tionilo (Ej. 2, esquema 1, col. 21, líns. 24 – 28).

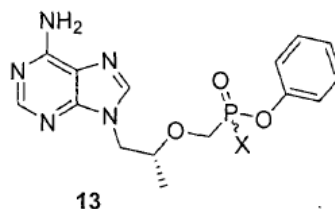
D3 <http://www.vsc.science.ru.nl/theses/Noorduithesis.pdf>

Divulga que un método de separación de enantiómeros es por medio de la cristalización usando cristales del enantiómero deseado (Pág. 3, segundo párr.) Divulga que adicionar al sistema una base que catalice la racemización (como DBU) acorta los tiempos de deracemización considerablemente (Pág. 21, último párr.; Pág. 28, fig. 4.2 y Pág. 29 primer párr.; Pág. 35, segundo párr.; Pág. 50, segundo y tercer párrs.; Pág. 60, Fig. SI-4.6).

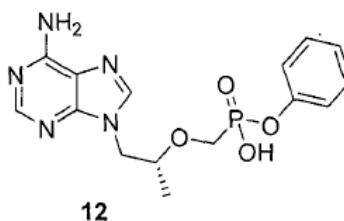
## 7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

### Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 9 consiste en un método para preparar el compuesto 13:



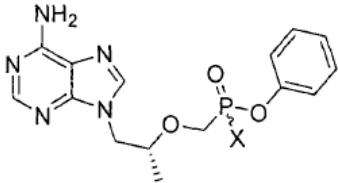
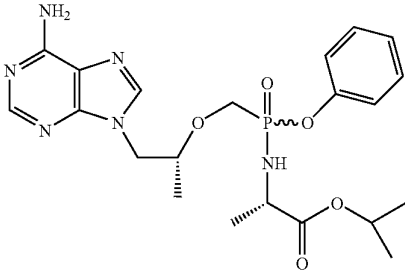
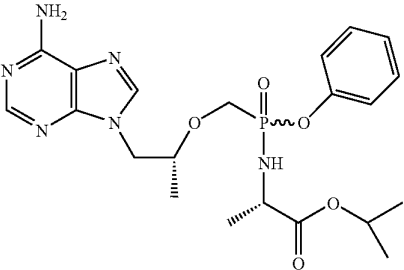
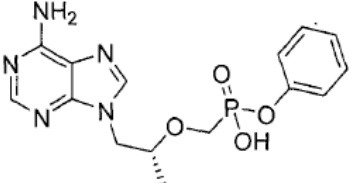
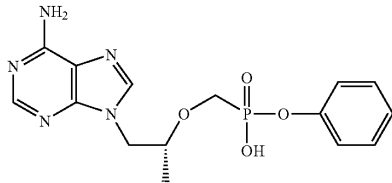
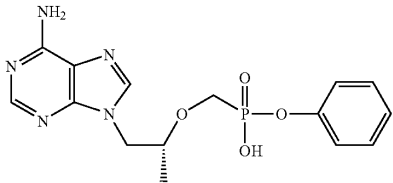
donde X es halo, que es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro, que comprende tratar el compuesto 12:



con un agente halogenante adecuado hasta el enriquecimiento diastereomérico de compuesto 13 hasta que se alcanza por lo menos aproximadamente 90% de pureza diastereomérica.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Características esenciales                                               | D1                                   | D2                                   |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| La reivindicación 9 consiste en un método para preparar el compuesto 13: | Un método para preparar el compuesto | Un método para preparar el compuesto |

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div></div> <div>13</div> <div>donde X es halo, que es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro, que comprende:</div>                                                                                                              | <div></div> <div>III<br/>GS-7171</div> <div>Que comprende:</div>                                                                                                                                                                                                                | <div></div> <div>III<br/>GS-7171</div> <div>Que comprende:</div>                                                                                                                                                                                                                |
| <div>Tratar el compuesto 12:</div> <div></div> <div>12</div> <div>con un agente halogenante adecuado hasta el enriquecimiento diastereomérico de compuesto 13 hasta que se alcanza por lo menos aproximadamente 90% de pureza diastereomérica.</div> | <div>Tratar el compuesto</div> <div></div> <div>Con cloruro de tionilo en acetonitrilo; posteriormente se adiciona una solución de éster isopropílico de (L)-alanina en diclorometano, seguido por la adición de trietilamina (Ej. 2, esquema 1, col. 19, líns. 63 – 62).</div> | <div>Tratar el compuesto</div> <div></div> <div>Con cloruro de tionilo en acetonitrilo; posteriormente se adiciona una solución de éster isopropílico de (L)-alanina en diclorometano, seguido por la adición de trietilamina (Ej. 2, esquema 1, col. 21, líns. 24 – 28).</div> |

Las características **esenciales** del método de la reivindicación 9 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña un proceso de preparación del compuesto de fórmula (III), el cual comprende una etapa en la cual se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II) con cloruro de tionilo (Ej. 2, esquema 1, col. 19, líns. 63 – 62). El documento D1 no establece que el compuesto obtenido presente una pureza diastereomérica de al menos 90%, sin embargo, debido a que la reacción divulgada en la anterioridad es la misma reacción de la presente solicitud, es de esperar que se llegue a los mismos resultados.

En consecuencia, la reivindicación 9 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.  
Las reivindicaciones dependientes 10 – 14 y 18 no mencionan alguna característica que haga nuevo al método de la reivindicación 9, por lo cual se considera que no son nuevas.

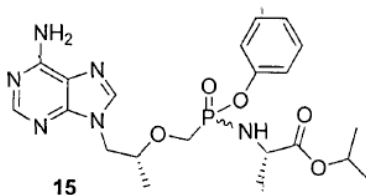
Las características **esenciales** del método de la reivindicación 9 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual enseña un proceso de preparación del compuesto de fórmula (III), el cual comprende una etapa en la cual se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II) con cloruro de tionilo (Ej. 2, esquema 1, col. 21, líns. 24 – 28). El documento D2 no establece que el compuesto obtenido presente una pureza diastereomérica de al menos 90%, sin embargo, debido a que la reacción divulgada en la anterioridad es la misma reacción de la presente solicitud, es de esperar que se llegue a los mismos resultados.

En consecuencia, la reivindicación 9 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

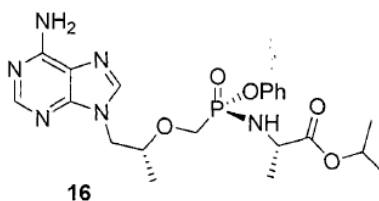
Las reivindicaciones dependientes 10 – 14 y 18 no mencionan alguna característica

que haga nuevo al método de la reivindicación 9, por lo cual se considera que no son nuevas.

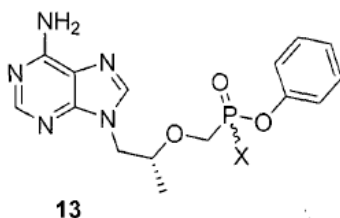
La reivindicación 15 consiste en un método para preparar el compuesto 15:



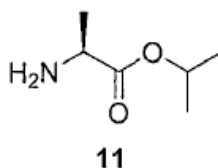
Que es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro el compuesto 16:



que comprende tratar el compuesto 13:

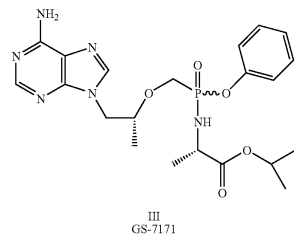
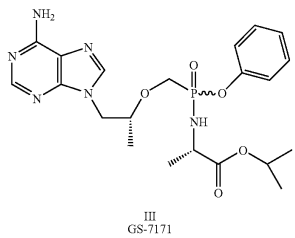


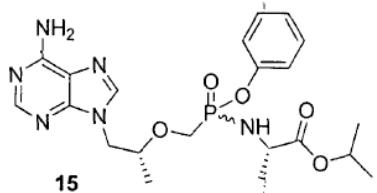
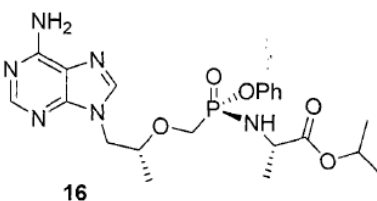
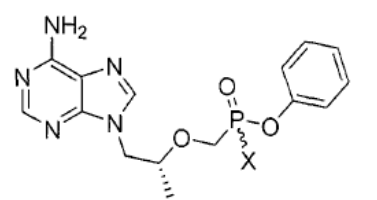
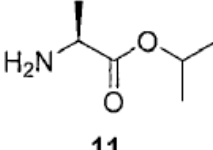
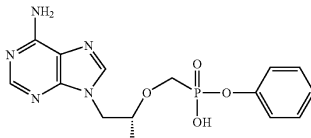
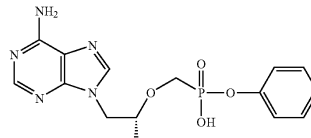
donde X es halo, que es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro, con la amina 11:



bajo condiciones que proporcionan el compuesto 15 que es el compuesto 16 por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Características <b>esenciales</b>                                         | <b>D1</b>                                                                                                                                                       | <b>D2</b>                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| La reivindicación 15 consiste en un método para preparar el compuesto 15: | Un método para preparar el compuesto<br><br>III<br>GS-7171<br>Que comprende: | Un método para preparar el compuesto<br><br>III<br>GS-7171<br>Que comprende: |

| Características <b>esenciales</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>  <p>15</p> </div> <p>Que es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro el compuesto 16:</p> <div>  <p>16</p> </div> <p>Que comprende:</p> <p>Tratar el compuesto 13:</p> <div>  <p>13</p> </div> <p>donde X es halo, que es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro, con la amina 11:</p> <div>  <p>11</p> </div> <p>bajo condiciones que proporcionan el compuesto 15 que es el compuesto 16 por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro.</p> | <p>Tratar el compuesto</p> <div>  </div> <p>Con cloruro de tionilo en acetonitrilo (Ej. 2, esquema 1, col. 19, líns. 63 – 62) y posteriormente se adiciona una solución de éster isopropílico de (L)-alanina en diclorometano, seguido por la adición de trietilamina (Ej. 2, esquema 1, col. 20, líns. 38 – 42).</p> | <p>Tratar el compuesto</p> <div>  </div> <p>Con cloruro de tionilo en acetonitrilo (Ej. 2, esquema 1, col. 21, líns. 24 – 28) y posteriormente se adiciona una solución de éster isopropílico de (L)-alanina en diclorometano, seguido por la adición de trietilamina (Ej. 2, esquema 1, col. 22, líns. 2 – 6).</p> |

Las características **esenciales** del método de la reivindicación 15 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña un proceso de preparación del compuesto de fórmula (III), el cual comprende una etapa en la cual se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II) con cloruro de tionilo y posteriormente se adiciona una solución de éster isopropílico de (L)-alanina en diclorometano, seguido por la adición de trietilamina (Ej. 2, esquema 1, col. 19, líns. 63 – 62, col. 19, líns. 63 – 62). El documento D1 no establece que el compuesto obtenido presente una pureza diastereomérica de al menos 90%, sin embargo, debido a que las reacciones divulgadas en la anterioridad son las mismas reacciones de la presente solicitud, es de esperar que se llegue a los mismos resultados.

En consecuencia, la reivindicación 15 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 16 – 17 no mencionan alguna característica que haga nuevo al método de la reivindicación 15, por lo cual se considera que no son nuevas.

Las características **esenciales** del método de la reivindicación 15 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual enseña un proceso de preparación del compuesto de fórmula (III), el cual comprende una etapa en la cual se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II) con cloruro de tionilo y posteriormente se adiciona una solución de éster isopropílico de (L)-alanina en diclorometano, seguido por la adición de trietilamina (Ej. 2, esquema 1, col. 21, líns. 24 – 28, col. 22, líns. 2 – 6). El documento D2 no establece que el compuesto obtenido presente una pureza diastereomérica de al menos 90%, sin embargo, debido a que las reacciones divulgadas en la anterioridad son las mismas reacciones de la presente solicitud, es de esperar que se llegue a los mismos resultados.

En consecuencia, la reivindicación 15 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 16 – 17 no mencionan alguna característica que haga nuevo al método de la reivindicación 15, por lo cual se considera que no son nuevas.

### Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un método que comprende someter una solución que comprende:

- a) un solvente adecuado;
- b) una base adecuada; y
- c) 9-{{(R)-2-[[{(R,S)-[[{(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)-metoxi]propil]adenina, a condiciones que proporcionan la cristalización selectiva de 9-{{(R)-2-[[{(S)-[[{(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)-metoxi]-propil]adenina.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Características <b>esenciales</b>                                                                                                                                                                                                                                   | D1                                                                                                                                                                                                                                                               | D3                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| un método que comprende someter una solución que comprende:                                                                                                                                                                                                         | un método que comprende someter una solución que comprende:                                                                                                                                                                                                      | Enseña que un método de separación de enantiómeros es por medio de la cristalización usando cristales del enantiómero deseado (Pág. 3, segundo párr.)               |
| a) un solvente adecuado;                                                                                                                                                                                                                                            | Acetonitrilo                                                                                                                                                                                                                                                     | Divulga que adicionar al sistema una base que catalice la racemización (como DBU) acorta los tiempos deracemization                                                 |
| b) una base adecuada; y                                                                                                                                                                                                                                             | No lo menciona                                                                                                                                                                                                                                                   | considerablemente (Pág. 21, último párr.; Pág. 28, fig. 4.2 y Pág. 29 primer párr.; Pág. 35, segundo párr.; Pág. 50, segundo y tercer párrs.; Pág. 60, Fig. SI-4.6) |
| c) 9-{{(R)-2-[[{(R,S)-[[{(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)-metoxi]propil]adenina, a condiciones que proporcionan la cristalización selectiva de 9-{{(R)-2-[[{(S)-[[{(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)-metoxi]-propil]adenina. | 9-{{(R)-2-[[{(R,S)-[[{(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)-metoxi]propil]adenina, a condiciones que proporcionan la cristalización selectiva de 9-{{(R)-2-[[{(S)-[[{(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)-metoxi]-propil]adenina. |                                                                                                                                                                     |

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D1 enseña que un método para separar los diastereoisómeros del compuesto (III) es por cristalización, donde una solución del compuesto (III) en acetonitrilo es concentrada a una espuma de color ámbar bajo presión reducida. Posteriormente la espuma es disuelta en acetonitrilo y sembrada con cristales del

enantiómero (IV), la mezcla se agitó durante la noche, enfriada a 5°C y los sólidos aislados por filtración, obteniéndose sólidos de (IV) con pureza diastereomérica de 98% (Ej. 3, Párrs. [0168] y [0169]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en la anterioridad consiste en que el método del documento D1 no menciona el uso de una base.

No es posible determinar un efecto superior o ventaja del método reclamado frente al del estado de la técnica porque los dos métodos no se llevan a cabo bajo las mismas condiciones de tiempo y temperatura de acuerdo a lo presentado en los ejemplos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el método de separación de enantiómeros divulgado en el documento D1 para obtener un método alternativo de obtención de 9-{{(R)-2-[[((S)-{{(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi]-propil}adenina”.

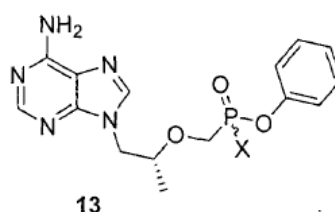
Sin embargo, el documento D3 enseña que un método de separación de enantiómeros es por medio de la cristalización usando cristales del enantiómero deseado (Pág. 3, segundo párr.) Divulga que adicionar al sistema una base que catalice la racemización (como DBU) acorta los tiempos de deracemización considerablemente (Pág. 21, último párr.; Pág. 28, fig. 4.2 y Pág. 29 primer párr.; Pág. 35, segundo párr.; Pág. 50, segundo y tercer párrs.; Pág. 60, Fig. SI-4.6)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, se vería motivada por la información divulgada en el documento D3 a adicionar una base catalizadora como DBU al proceso divulgado en el documento D1 con el fin de obtener un proceso más eficiente de obtención del enantiómero 9-{{(R)-2-[[((S)-{{(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi]-propil}adenina, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

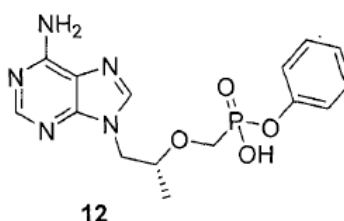
#### Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), de la misma forma que sus reivindicaciones dependientes 2 – 8.

La reivindicación 9 consiste en un método para preparar el compuesto 13:

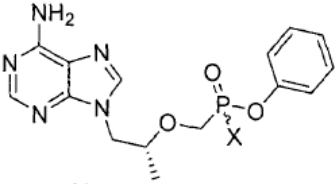
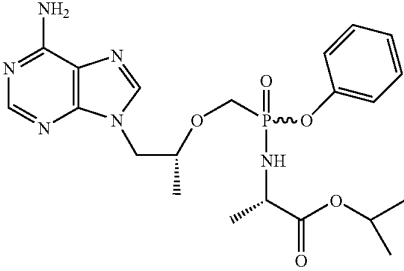
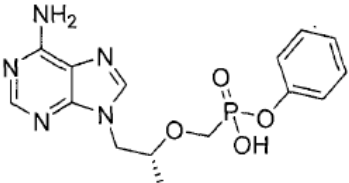
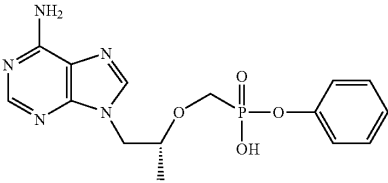


donde X es halo, que es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro, que comprende tratar el compuesto 12:



con un agente halogenante adecuado hasta el enriquecimiento diastereomérico de compuesto 13 hasta que se alcanza por lo menos aproximadamente 90% de pureza diastereomérica.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                             | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Un método para preparar el compuesto 13:</p>  <p><b>13</b></p> <p>donde X es halo, que es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro, que comprende:</p>                                                           | <p>Un método para preparar el compuesto</p>  <p><b>III</b><br/>GS-7171</p> <p>Que comprende:</p>                                                                                                                                                              |
| <p>Tratar el compuesto 12:</p>  <p><b>12</b></p> <p>con un agente halogenante adecuado hasta el enriquecimiento diastereomérico de compuesto 13 hasta que se alcanza por lo menos aproximadamente 90% de pureza diastereomérica.</p> | <p>Tratar el compuesto</p>  <p>Con cloruro de tionilo en acetonitrilo; posteriormente se adiciona una solución de éster isopropílico de (L)-alanina en diclorometano, seguido por la adición de trietilamina (Ej. 2, esquema 1, col. 19, líns. 63 – 62).</p> |

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 9 porque:

El documento D1 enseña un proceso de preparación del compuesto de fórmula (III), el cual comprende una etapa en la cual se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II) con cloruro de tionilo (Ej. 2, esquema 1, col. 19, líns. 63 – 62).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 9 y el método divulgado en la anterioridad consiste en que el documento D1 no establece que el compuesto obtenido presente una pureza diastereomérica de al menos 90%.

No es posible determinar un efecto superior o ventaja del método reclamado frente al del estado de la técnica porque los dos métodos comprenden las mismas reacciones.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el método divulgado en el documento D1 para obtener el compuesto 13 con una pureza diastereomérica de al menos 90%.”.

Sin embargo, el documento D1 enseña las mismas reacciones del método de la presente solicitud, donde el compuesto 12 no es aislado, sino que la reacción con éster isopropílico de (L)-alanina se realiza de manera secuencial. Al verificar la descripción se encuentra que el compuesto 13 tampoco es aislado, sino que la suspensión del mismo en diclorometano se reserva para el proceso posterior de obtención del

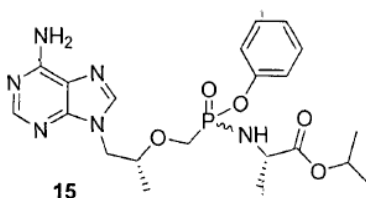
compuesto de fórmula 15.

En consecuencia, en vista de que las reacciones llevadas a cabo en el método de la presente solicitud y las del documento D1 son las mismas, y debido a que la presente solicitud no demuestra algún efecto técnico o ventaja se considera que el método reclamado es el mismo presentado en la anterioridad y por lo tanto no presenta nivel inventivo.

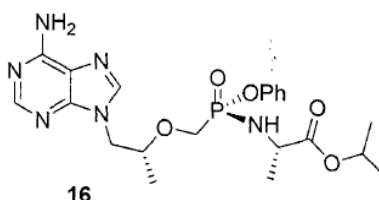
Conclusión:

La reivindicación 9 no cumple el requisito de novedad (Art. 16), y tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), de la misma forma que sus reivindicaciones dependientes 10 – 14 y 18.

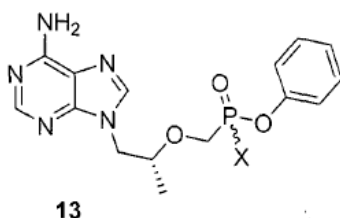
La reivindicación 15 consiste en un método para preparar el compuesto 15:



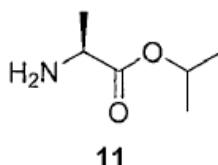
Que es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro el compuesto 16:



que comprende tratar el compuesto 13:

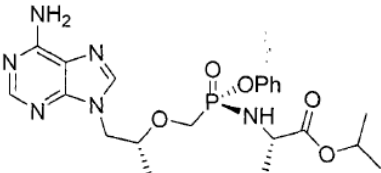
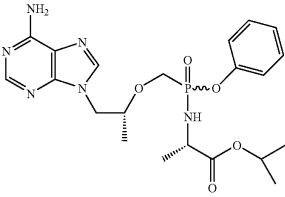
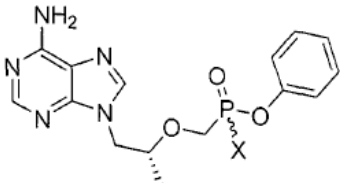
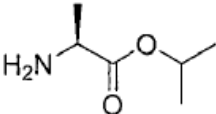
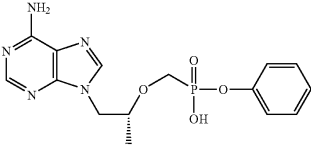


donde X es halo, que es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro, con la amina 11:



bajo condiciones que proporcionan el compuesto 15 que es el compuesto 16 por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Características <b>esenciales</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | D3                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>La reivindicación 15 consiste en un método para preparar el compuesto 15:</p> <p>Que es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro el compuesto 16:</p> <div>  <div>16</div> </div> <p>Que comprende:</p>                                                                                                                                                                                                        | <p>Un método para preparar el compuesto</p> <div>  <div>III<br/>GS-7171</div> </div> <p>Que comprende:</p>                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                    |
| <p>Tratar el compuesto 13:</p> <div>  <div>13</div> </div> <p>donde X es halo, que es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro, con la amina 11:</p> <div>  <div>11</div> </div> <p>bajo condiciones que proporcionan el compuesto 15 que es el compuesto 16 por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro.</p> | <p>Tratar el compuesto</p> <div>  </div> <p>Con cloruro de tionilo en acetonitrilo (Ej. 2, esquema 1, col. 19, líns. 63 – 62) y posteriormente se adiciona una solución de éster isopropílico de (L)-alanina en diclorometano, seguido por la adición de trietilamina (Ej. 2, esquema 1, col. 20, líns. 38 – 42).</p> | <p>Un método de separación de enantiómeros es por medio de la cristalización usando cristales del enantiómero deseado (Pág. 3, segundo párr.).</p> |

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 15 porque:

El documento D1 enseña un proceso de preparación del compuesto de fórmula (III), el cual comprende una etapa en la cual se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II) con cloruro de tionilo y posteriormente se adiciona una solución de éster isopropílico de (L)-alanina en diclorometano, seguido por la adición de trietilamina (Ej. 2, esquema 1, col. 19, líns. 63 – 62, col. 19, líns. 63 – 62).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 15 y el método divulgado en la anterioridad consiste en que el documento D1 no especifica que el compuesto denominado en esta solicitud como compuesto 13 sea 90% diastereoméricamente

puro.

No es posible determinar un efecto superior o ventaja del método reclamado frente al del estado de la técnica porque los dos métodos comprenden las mismas reacciones y tanto en el método del documento D1 como en el de la presente solicitud se llega al mismo resultado que es la obtención del compuesto aquí denominado compuesto de fórmula 15. Es importante agregar que para llegar al compuesto de fórmula 15 con una pureza diastereomérica del 90% en el proceso presentado en la descripción se lleva a cabo una etapa de cristalización usando cristales semilla de 9-{{(R)-2-[[{(R,S)-{[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi]propil}adenina (relación diastereomérica 99:1) la cual no es incluida en la reivindicación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el método divulgado en el documento D1 para obtener el compuesto 15 con una pureza diastereomérica de al menos 90%”.

Sin embargo, el documento D3 enseña que un método de separación de enantiómeros es por medio de la cristalización usando cristales del enantiómero deseado (Pág. 3, segundo párr.).

En consecuencia, una persona de nivel medio versada en la materia se vería motivada por la información divulgada en el documento D3 a incluir una etapa de cristalización usando cristales del compuesto 15 con una pureza diastereomérica de al menos 90% al proceso divulgado en el documento D1 con el fin de obtener el compuesto 15 con una pureza diastereomérica de al menos 90%. Adicionalmente, es conocido por la persona versada en la materia<sup>1</sup> que las reacciones de sustitución nucleofílica en el átomo de fósforo proceden con retención de la configuración por lo cual la persona versada en la materia se vería motivada a usar un compuesto con al menos 90% de pureza diastereomérica como compuesto de partida. Por lo cual el objeto de la reivindicación 15 se considera obvio.

Conclusión:

La reivindicación 15 no cumple el requisito de novedad (Art. 16), y tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), de la misma forma que sus reivindicaciones dependientes 16 – 17.

## 8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

| Ítem | Documento                                 | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta    |
|------|-------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| D1   | US7390791                                 | 1 – 18                     | Novedad/Nivel Inventivo |
| D2   | US7803788                                 | 9-14 y 18                  | Novedad                 |
| D3   | Single Chirality through Crystal Grinding | 1 -8 y 15-17               | Nivel Inventivo         |

<sup>1</sup> Chapter 5. Synthesis and application of 2-chloro-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorinanes and derivatives as e.e. determining agents. Pág. 122 penúltimo párr.  
<https://www.rug.nl/research/portal/files/3292066/c5.pdf>.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



**JESUS FERNEL GARCÍA GARCÍA**  
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-05-12

Elaboró: Juanita Catalina Rico Valbuena  
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

| INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL No de Radicación: 14-93468-00002-0000                          |                                                         |                                                                                                      |                 |                                   |                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------|----|
| CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los booleanos utilizados)    |                                                         |                                                                                                      |                 |                                   |                                                                  |    |
| Palabras clave utilizadas                                                                              |                                                         | "tenofovir alafenamide"; "GS-7340"; "crystallization induced dynamic resolution" and DBU             |                 |                                   |                                                                  |    |
| CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA                                            |                                                         | C07F 9/6561                                                                                          |                 |                                   |                                                                  |    |
| BASES DE DATOS CONSULTADAS.                                                                            |                                                         |                                                                                                      |                 |                                   |                                                                  |    |
| Patent scope                                                                                           |                                                         | Patbase                                                                                              |                 |                                   |                                                                  |    |
| ESPACENET                                                                                              |                                                         | Marvin sketch                                                                                        |                 |                                   |                                                                  |    |
| uspto                                                                                                  |                                                         | Google                                                                                               |                 |                                   |                                                                  |    |
| japonesa                                                                                               |                                                         |                                                                                                      |                 |                                   |                                                                  |    |
| INFORMES DE EXÁMENES REALIZADOS EN OTRAS OFICINAS (documentos patentes, literatura no patente etc... ) |                                                         |                                                                                                      |                 |                                   |                                                                  |    |
| Oficina                                                                                                | Fecha del examen o de reporte de búsqueda de documentos | Anterioridades encontradas para el examen o reportados en el examen de búsqueda(relacionarlos todos) | Reiv. afectadas | RELEVANCIA (requisito que afecta) | FUERON TENIDOS EN CUENTA PARA EL EXAMEN EN LA OFICINA COLOMBIANA |    |
|                                                                                                        |                                                         |                                                                                                      |                 |                                   | SI                                                               | NO |
| EUROPEA                                                                                                | 02-05-2013                                              | US7390791                                                                                            | 9-17            | Novedad                           | x                                                                |    |
|                                                                                                        |                                                         | US7803788                                                                                            | 9-17            | Novedad                           | x                                                                |    |
|                                                                                                        |                                                         |                                                                                                      |                 |                                   |                                                                  |    |
|                                                                                                        |                                                         |                                                                                                      |                 |                                   |                                                                  |    |
|                                                                                                        |                                                         |                                                                                                      |                 |                                   |                                                                  |    |
| DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.           |                                                         |                                                                                                      |                 |                                   |                                                                  |    |
| Single Chirality through Crystal Grinding                                                              |                                                         |                                                                                                      |                 |                                   |                                                                  |    |
|                                                                                                        |                                                         |                                                                                                      |                 |                                   |                                                                  |    |
|                                                                                                        |                                                         |                                                                                                      |                 |                                   |                                                                  |    |
|                                                                                                        |                                                         |                                                                                                      |                 |                                   |                                                                  |    |

|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| Observaciones                  |            |
| Fecha del reporte de búsqueda: | 27/04/2015 |

Public Pair - Public Pair - Windows Internet Explorer

http://portal.uspto.gov/pair/PublicPair

Consulta de Documentos US2012000441 METHODS ... Espacenet - Original docu... Public Pair - Public Pair

Buscar: reject Anterior Siguiente Opciones 2 coincidencias

# uspto.gov

The United States Patent and Trademark Office  
an agency of the Department of Commerce

## Patent Application Information Retrieval

Home Patents Trademarks Other

Patent eBusiness

- Electronic Filing
- Patent Application Information (PAIR)
- Patent Ownership
- Fees
- Supplemental Resources & Support

Patent Information

- Patent Guidance and General Info
- Codes, Rules & Manuals
- Employee & Office Directories
- Resources & Public Notices

Patent Searches

- Patent Official Gazette
- Search Patents & Applications
- Search Biological Sequences
- Copies, Products & Services

Patent Application Information Retrieval

Order Certified Application As Filed Order Certified File Wrapper View Order List

13/573,666 Methods for preparing anti-viral nucleotide analogs 724312800000

Select New Case Application Data Transaction History Image File Wrapper Patent Term Adjustments Continuity Data Fees Published Documents Address & Attorney/Agent Assignments Display References

This application is officially maintained in electronic form. To View: Click the desired Document Description. To Download and Print: Check the desired document(s) and click Start Download.

Available Documents

| Mail Room Date | Document Code | Document Description                             | Document Category | Page Count | PDF |
|----------------|---------------|--------------------------------------------------|-------------------|------------|-----|
| 04-21-2014     | N570          | Communication - Re: Power of Attorney (PTOL-308) | PROSECUTION       | 1          |     |
| 04-21-2014     | N570          | Communication - Re: Power of Attorney (PTOL-308) | PROSECUTION       | 1          |     |
| 04-11-2014     | PA..          | Power of Attorney                                | PROSECUTION       | 1          |     |
| 04-11-2014     | TRAN LET      | Transmittal Letter                               | PROSECUTION       | 1          |     |
| 04-11-2014     | R3.73         | Assignee showing of ownership per 37 CFR 3.73    | PROSECUTION       | 2          |     |
| 04-11-2014     | N417          | EFS Acknowledgment Receipt                       | PROSECUTION       | 2          |     |
| 02-12-2014     | ISSUE NTF     | Issue Notification                               | PROSECUTION       | 1          |     |

Listo

US2012000441 METHODS FOR PREPARING ANTI-VIRAL NUCLEOTIDE ANALOGS - Windows Internet Explorer

https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2013052094&recNum=1&tab=PCTDocuments&maxRec=& World Intellectual Property Organization...

Consulta de Documentos US2012000441 METHO... x Espacenet - Original docu... Public Pair - Public Pair

Buscar: reject Anterior Siguiente Opciones

Internet | Modo protegido: activado

# WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

Search Browse Translate Options News Login Help

Home IP Services PATENTSCOPE

Machine translation

1. (WO2013052094) METHODS FOR PREPARING ANTI-VIRAL NUCLEOTIDE ANALOGS .

PCT Biblio. Data Description Claims National Phase Notices Drawings Documents

International Application Status (2)

| Date       | Title                                   | View      | Download |
|------------|-----------------------------------------|-----------|----------|
| 27.04.2015 | International Application Status Report | HTML, PDF | PDF, XML |

Published International Application

| Date       | Title                                                         | View       | Download                     |
|------------|---------------------------------------------------------------|------------|------------------------------|
| 11.04.2013 | Initial Publication without ISR (A2 15/2013)                  | PDF (22p.) | PDF (22p.), ZIP(XML + TIFFs) |
| 20.06.2013 | Later publication of international search report (A3 25/2013) | PDF (7p.)  | PDF (7p.), ZIP(XML + TIFFs)  |

Search and Examination-Related Documents

| Date       | Title                                                                | View       | Download                     |
|------------|----------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------|
| 08.04.2014 | (IB/373) International Preliminary Report on Patentability Chapter I | PDF (10p.) | PDF (10p.), ZIP(XML + TIFFs) |
| 07.04.2014 | Written Opinion of the International Search Authority                | PDF (9p.)  | PDF (9p.), ZIP(XML + TIFFs)  |
| 06.05.2013 | International Search Report                                          | PDF (6p.)  | PDF (6p.), ZIP(XML + TIFFs)  |

Related Documents on file at the International Bureau

Public Pair - Public Pair - Windows Internet Explorer

http://portal.uspto.gov/pair/PublicPair

uspto.GOV

Patent Application Information Retrieval

The United States Patent and Trademark Office  
an agency of the Department of Commerce

Home Patents Trademarks Other

Patent eBusiness

- Electronic Filing
- Patent Application Information (PAIR)
- Patent Ownership
- Fees
- Supplemental Resources & Support

Patent Information

- Patent Guidance and General Info
- Codes, Rules & Manuals
- Employees & Office Directories
- Resources & Public Notices

Patent Searches

- Patent Official Gazette
- Search Patents & Applications
- Search Biological Sequences
- Copies, Products & Services

Patent Application Information Retrieval

Order Certified Application As Filed Order Certified File Wrapper View Order List

14/154,313 METHODS FOR PREPARING ANTI-VIRAL NUCLEOTIDE ANALOGS 877.PCD

Select New Case Application Data Transaction History Image File Wrapper Patent Term Adjustments Continuity Data Published Documents Attorney/Agent Address & Assignments Display References

This application is officially maintained in electronic form. To View: Click the desired Document Description. To Download and Print: Check the desired document(s) and click Start Download.

Available Documents

| Mail Room Date | Document Code | Document Description                             | Document Category | Page Count | PDF                      |
|----------------|---------------|--------------------------------------------------|-------------------|------------|--------------------------|
| 04-22-2015     | ISSUE.NTF     | Issue Notification                               | PROSECUTION       | 1          | <input type="checkbox"/> |
| 04-10-2015     | IFEE          | Issue Fee Payment (PTO-85B)                      | PROSECUTION       | 1          | <input type="checkbox"/> |
| 04-10-2015     | WFEE          | Fee Worksheet (SB06)                             | PROSECUTION       | 2          | <input type="checkbox"/> |
| 04-10-2015     | N417          | EFS Acknowledgment Receipt                       | PROSECUTION       | 2          | <input type="checkbox"/> |
| 03-31-2015     | N570          | Communication - Re: Power of Attorney (PTOL-308) | PROSECUTION       | 1          | <input type="checkbox"/> |
| 03-25-2015     | PA.           | Power of Attorney                                | PROSECUTION       | 1          | <input type="checkbox"/> |
| 03-25-2015     | N417          | EFS Acknowledgment Receipt                       | PROSECUTION       | 2          | <input type="checkbox"/> |

SIP - Patent Search - Windows Internet Explorer

http://www.patentfamily.de/10\_recherche/search\_lite.aspx?lang=en&AspxAutoDetectCookieSupport=1

Home | AGB | Kontakt & Impressum

SIP | Software for Intellectual Property GmbH

Create new

Add search field

- Phrase
- Inventor
- Applicant
- Date
- Country
- IPC classes

Introduction

The search returned no results.

Text fields

☒ Title ☒ Abstract ☒ Claims ☐ Desc.

Phrase

tenofovir alafenamide

Date field

☐ Application ☒ Publication

after dd mm/yyyy before 07 10 2011

result as list detailed result start search

SIP - Patent Search - Windows Internet Explorer

http://www.patentfamily.de/10\_recherche/search\_lite.aspx?lang=en&AspxAutoDetectCookieSupport=1

Buscar: phosphite

Home | AGB | Kontakt & Impressum

SIP Software for Intellectual Property GmbH

**Detailed Result View (BETA #1)**

Hits 1 to 43 from a total of 43 hits

Your search query:  
fulltext search in title, abstract and claims for "GS-7340" - AND - publication date before October 7, 2011

Edit Search New Search ?

| Rank | CC | DocNo      | Title                                                                                                   | Filed      | Applicant           | Inventor           |
|------|----|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------|--------------------|
| 1    | US | 7273716    | Methods and compositions for identifying therapeutic compounds                                          | 2004-10-22 | gilead sciences inc | mcdermott martin   |
| 2    | WO | 2005047898 | METHODS AND COMPOSITIONS FOR IDENTIFYING THERAPEUTIC COMPOUNDS                                          | 2004-10-22 | mcdermott martin    | mcdermott martin   |
| 3    | CA | 2550730    | METHOD AND COMPOSITIONS FOR IDENTIFYING ANTI-HIV THERAPEUTICCOMPOUNDS<br>...7340 Este.....7340 Este...  | 2004-12-22 | gilead sciences inc | yu richard h       |
| 4    | CA | 2512319    | COMPOSITIONS AND METHODS FOR COMBINATION ANTIVIRAL THERAPY<br>...7340) an.....7340 and emtricitabin...  | 2004-01-13 | gilead sciences inc | oliyai reza        |
| 5    | US | 2004224916 | Compositions and methods for combination antiviral therapy<br>...7340) an.....7340 and emtricitabin...  | 2004-01-13 | gilead sciences inc | dahl terrance c    |
| 6    | US | 2005239054 | Method and compositions for identifying anti-HIV therapeutic compounds<br>...7340 Este.....7340 Este... | 2003-12-22 | yu richard h        | yu richard h       |
| 7    | US | 2006115815 | Method and compositions for identifying anti-hiv therapeutic compounds<br>...7340 Este.....7340 Este... | 2005-02-23 | mcdermott martin j  | mcdermott martin j |
| 8    | WO | 2004064846 | COMPOSITIONS AND METHODS FOR COMBINATION ANTIVIRAL THERAPY<br>...7340) an.....7340 and emtricitabin...  | 2004-01-13 | gilead sciences inc | oliyai reza        |
| 9    | CA | 2481449    | METHOD AND COMPOSITIONS FOR IDENTIFYING ANTI-HIV THERAPEUTICCOMPOUNDS                                   | 2003-04-25 | gilead sciences inc | mcdermott martin j |

Internet | Modo protegido: activado

The screenshot shows a Google search results page. The search bar at the top contains the text "GS-7340 enantioselective synthesis". Below the search bar, there are several tabs: "Web", "Imágenes", "Videos", "Noticias", "Más", and "Herramientas de búsqueda". The "Web" tab is selected. The search results are displayed below the tabs. The first result is titled "Artículos académicos para GS-7340 enantioselective synthesis" and includes a link to "Practical synthesis, separation, and stereochemical ... - Chapman - Mencionado por 43". The second result is titled "Practical synthesis, separation, and stereochemical ..." and includes a link to "www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11563079" and "Traducir esta página". The third result is titled "PRACTICAL SYNTHESIS, SEPARATION, AND ..." and includes a link to "www.tandfonline.com" and "Traducir esta página". The fourth result is titled "Enantioselective Synthesis of Stephacidin B - Journal of the ..." and includes a link to "pubs.acs.org/dol/abs/10.1021/ja0510616" and "Traducir esta página".

GS-7340 enantioselective synthesis

Web Imágenes Videos Noticias Más Herramientas de búsqueda

Cualquier país Cualquier idioma 1 ene. 1970 – 7 oct. 2011 Ordenar por relevancia Todos los resultados Borrar

**Artículos académicos para GS-7340 enantioselective synthesis**

Practical **synthesis**, separation, and stereochemical ... - Chapman - Mencionado por 43

**Practical synthesis, separation, and stereochemical ...**

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11563079 Traducir esta página  
por H Chapman - 2001 - Mencionado por 43 Artículos relacionados  
15 abr. 2001 - Practical **synthesis**, separation, and stereochemical assignment of the PMPA pro-drug ... The GS-7340 phosphorous chiral center was found to be (S) by X-ray ...

**PRACTICAL SYNTHESIS, SEPARATION, AND ...**

www.tandfonline.com Table Of Contents Traducir esta página  
por H Chapman - 2001 - Mencionado por 43 Artículos relacionados  
7 feb. 2007 - The practical **synthesis** of a mixed phenoxy-amidate derivative of PMPA with high oral ... The GS-7340 phosphorous chiral center was found to be (S) by X-ray ...

**Enantioselective Synthesis of Stephacidin B - Journal of the ...**

pubs.acs.org/dol/abs/10.1021/ja0510616 Traducir esta página  
por SB Herzon - 2005 - Mencionado por 106 Artículos relacionados  
24 mar. 2005 - We describe an **enantioselective** synthetic route to the antiproliferative alkaloid stephacidin B (1) proceeding in 18 steps and 4.0% yield from 4 ...



