



No. 15-182440-00000-0000

Fecha: 2015-08-05 14:32:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 21



No. 14-093468-00006-0000

Fecha: 2015-08-05 14:32:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios. 21



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DIVISIONAL # 2 DE PATENTE DE INVENCION PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 14.093.468

54. TITULO: MÉTODOS PARA PREPARAR ANÁLOGOS
NUCLEOTÍDICOS ANTIVIRALES

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

71. SOLICITANTE: GILEAD SCIENCES, INC.

DOMICILIO: 333 Lakeside Drive, Foster City, California
94404, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

- 5 AGO. 2015



No. 15-182440- -00000-0000

Fecha: 2015-08-05 14:32:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 21



No. 14-093468- -00006-0000

Fecha: 2015-08-05 14:32:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 851 DIVISIONAL Folios: 21

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐Persona Jurídica ☒GILEAD SCIENCES, INC.

Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	333 Lakeside Drive	Foster City, CALIFORNIA 94404
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

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

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO39.779.654 de Bogotá70.819 de C.S.J.

Apellidos y Nombre

Documento de Identificación

T.P. No.

Dirección del representante	Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax
info@castellanosyco.co	7 550158
	Número telefónico
	7 560770

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

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente _____	Expediente <u>14.093.468</u>	Expediente _____
De: _____	No.de Divisional <u>DOS (2)</u>	De: _____
A: _____		A: _____

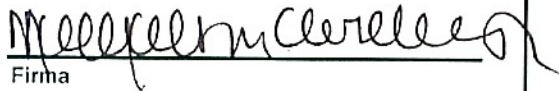
5. Comprobante de Pago No. _____ Fecha _____

6. Anexos

- ☒ Comprobantes de pago de las tasas
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☒ Texto de la descripción, reivindicaciones y resumen

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y Apellidos


Firma

39.779.654 de Bogotá
C.C.

70.819 C.S.J.
T.P.

- 5 AGO. 2015

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0085581

Bogotá D.C., Julio 31 de 2015 - 16:21:07

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	673678386	31/07/2015	4.057.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-093468 - 00006-0000

Fecha: 2015-08-05 14:32:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 21

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-182440 - 00000-0000

Fecha: 2015-08-05 14:32:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 21

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 31 de 2015 - 16:21:33

COLOMBIA

PODER

El (los) GILEAD SCIENCES, INC.

domiciliados en 333 Lakeside Drive, Foster City, CALIFORNIA 94404, EE.UU.

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial e intelectual y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso -administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- b) Para la obtención de registros sanitarios;
- c) Para la obtención de registros de derechos de autor.
- d) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales. .

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy

en

por

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned GILEAD SCIENCES, INC.

of 333 Lakeside Drive, Foster City, CALIFORNIA 94404, U.S.A.

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to and to obtain the protection of my (our) Intellectual Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- a) Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- b) For the obtainment of Sanitary registrations;
- c) For the obtainment of copyright registrations

Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel, receive, withdraw, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 5th day of February 2014

in Foster City, California, USA

by Brandon S. Boss
Associate General Counsel, Intellectual Property
Gilead Sciences, Inc.

CASTELLANOS & Co.
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

CALLE 94 A No. 7 A - 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
Info@castellanosyco.co

MÉTODOS PARA PREPARAR ANÁLOGOS NUCLEOTÍDICOS ANTIVIRALES

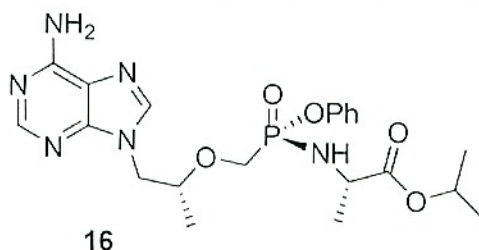
Referencia cruzada a Solicitud Relacionada

Esta solicitud reclama el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisoria de Patente
 5 de Estados Unidos No. 61/544.950, presentada el 7 de octubre, 2011, cuyo contenido se
 incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Descripción de la Técnica Relacionada

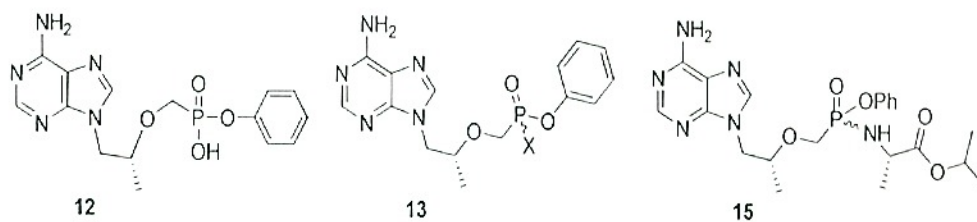
10 Las Patentes de Estados Unidos Nos. 7.390.791 y 7.803.788 (el contenido de cada
 una de ellas se incorpora a modo de referencia a la presente en su totalidad) describen
 ciertos profármacos de análogos nucleotídicos de fosfonato que son útiles en terapia. Un
 profármaco de ese tipo es 9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-(
 (isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi]propil]adenina (compuesto 16):



15

Este compuesto es también conocido por el nombre del
 Chemical Abstract L-alanina, N-[(S)-[[[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-
 metiletoximetil]fenoxifosfinil]-1-metiletil éster. Las Patentes de Estados Unidos Nos.
 20 7.390.791 y 7.803.788 también describen una forma de monofumarato de este compuesto
 y su método de preparación (ver, por ej., Ejemplo 4).

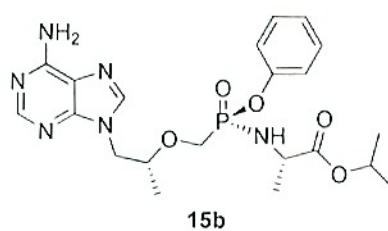
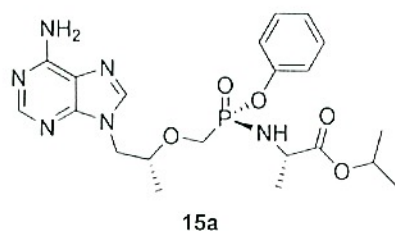
El compuesto 12, el compuesto 13 (donde X es halo), y el compuesto 15:



228128

25

son compuestos intermedios sintéticos que son útiles para preparar el compuesto 16. El compuesto 15 es ilustrado como una mezcla de diastereómeros en el centro de fósforo. Los dos diastereómeros que forman la mezcla de compuesto 15 son mostrados aquí como compuestos 15a y 15b. El isómero 15a es idéntico en estructura al compuesto 16.



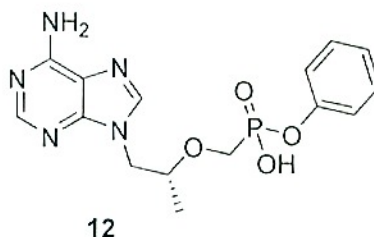
Actualmente, existe la necesidad de métodos mejorados para preparar los compuestos 12, 13, 15, y 16. En particular, existe la necesidad de métodos mejorados para preparar los compuestos 13, 15, y 16 con pureza diastereomérica elevada. Dichos métodos mejorados pueden proporcionar rendimientos más elevados, pueden ser más fáciles de llevar a cabo, o pueden utilizar reactivos menos costosos o menos tóxicos que los métodos actualmente disponibles.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

Se describe un método mejorado para aislar 9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil]metoxi]propil}adenina (compuesto 16) utilizando resolución dinámica inducida por cristalización; métodos mejorados para preparar los compuestos 13 y 15 con pureza diastereomérica elevada; y un método mejorado para preparar el compuesto 12.

Por consiguiente, en una realización, se proporciona un método que comprende someter a una solución que comprende: a) un solvente adecuado; b) una base adecuada; c) la mezcla diastereomérica 9-[(R)-2-[(R,S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil]metoxi]propil}adenina; y, opcionalmente, d) uno o más cristales semilla de 9-[(R)-2-[(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.

En otra realización, se proporciona un método para preparar el compuesto **13** el cual es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro mediante el tratamiento de una solución de tolueno de compuesto **12**:

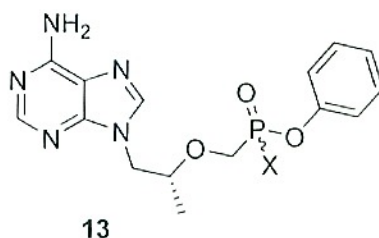


5

con cloruro de tionilo para proporcionar el compuesto **13**, donde X = Cl.

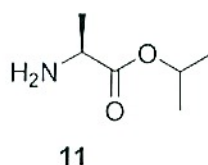
En otra realización, se proporciona un método para preparar 9-((R)-2-(((R,S)-{[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi]propil})adenina (compuesto **15**) que es el compuesto por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro **16**, que comprende tratar el compuesto **13**:

10



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

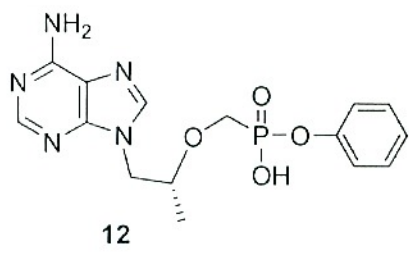
15



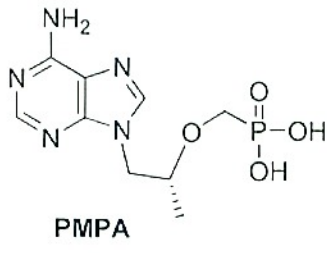
bajo condiciones que proporcionan el compuesto **15** que es el compuesto por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro **16** (es decir, isómero **15a**).

20

En otra realización, se proporciona un método para preparar el compuesto **12**:



que comprende tratar PMPA:



5

con trifenilfosfito en presencia de una base adecuada para proporcionar el compuesto] 12.

Se proporcionan además procesos novedosos y compuestos intermedios descritos en esta invención.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

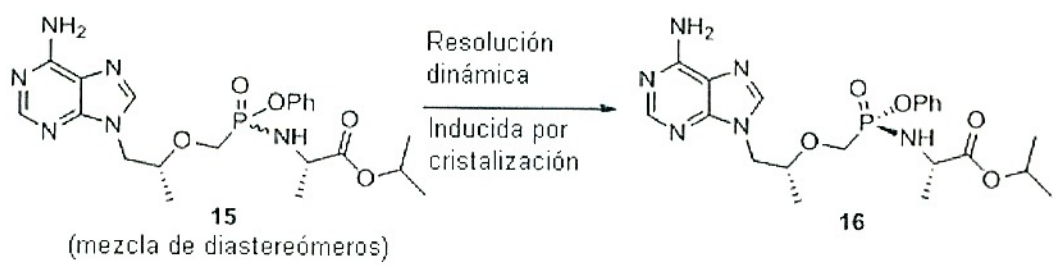
Los valores específicos enlistados más abajo para los radicales, sustituyentes y rangos, son para ilustración solamente; los mismos no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los rangos definidos para los radicales y sustituyentes.

15

La preparación del Compuesto 16 mediante Resolución Dinámica inducida por Cristalización

En una realización, se proporciona un método para la resolución dinámica inducida por cristalización de 9-((R)-2-(((R,S)-((S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi]propil}adenina (compuesto 15):

20



para proporcionar 9-((R)-2-(((S)-((S)-1-(isopropoxycarbonil)etil)-amino)fenoxifosfinil)metoxi)propil}adenina (compuesto **16**). El método comprende someter una solución que comprende: a) un solvente adecuado; b) una base adecuada; c) 9-((R)-2-(((R,S)-((S)-1-(isopropoxycarbonil)etil)amino)-fenoxifosfinil)metoxi)propil}adenina; y, opcionalmente, d) uno o más cristales semilla de 9-((R)-2-(((S)-((S)-1-(isopropoxycarbonil)etil)amino)fenoxifosfinil)-metoxi)propil}adenina, a condiciones que proporcionan la epimerización del centro de fósforo, bajo condiciones que también proporcionan cristalización selectiva de 9-((R)-2-(((S)-((S)-1-(isopropoxycarbonil)etil)amino)fenoxifosfinil)metoxi)propil}adenina.

La cristalización puede llevarse a cabo en cualquier solvente adecuado. Por ejemplo, puede llevarse a cabo en un solvente orgánico aprótico, o en una mezcla del mismo. Por ejemplo, el solvente orgánico aprótico puede comprender acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, acetona, metil etil cetona, metil *terc*-butiléter, tolueno, o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos. En una realización, el solvente comprende acetonitrilo.

La resolución puede llevarse a cabo en presencia de cualquier base adecuada. Por ejemplo, la resolución puede llevarse a cabo en presencia de una base seleccionada entre 1,5-diazobiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), tetrametilguanidina, una base Verkade (por ej., 2,8,9-triisopropil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabicyclo[3.3.3]undecano, y 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabicyclo[3.3.3]undecano), un carbonato de metal (por ej., M_xCO_3), un fenóxido de metal ($M^+ -OPh$), y PhOTMS en combinación con una fuente de ión fluoruro (por ej., $R_4N^+ -F$, TASF (difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio), o TBAT (trifenildifluorsilicato de tetrabutilamonio), y sus mezclas, donde cada M es un metal adecuado tal como un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, y cada R es, por ejemplo, un alquilo (C_1-C_6). En una realización específica, la base es DBU.

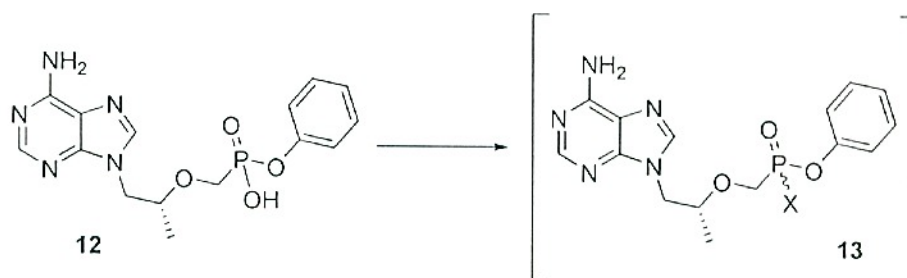
La resolución también puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada, por ejemplo, una temperatura en el rango entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 50 °C. En una realización específica, la resolución se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20 °C.

En una realización específica, la resolución se lleva a cabo en presencia de fenol.

El porcentaje de compuesto **16** en la mezcla diastereomérica de partida puede ser cualquiera dentro del rango entre aproximadamente 0% y aproximadamente 99%. En una

realización de la invención, el porcentaje de compuesto **16** en la mezcla diastereomérica de partida está dentro del rango entre aproximadamente 0% y aproximadamente 20%. En una realización, el porcentaje de compuesto **16** en la mezcla diastereomérica de partida está dentro del rango entre aproximadamente 20% y aproximadamente 99%. En una
 5 realización, el porcentaje de compuesto **16** en la mezcla diastereomérica de partida está dentro del rango entre aproximadamente 50% y aproximadamente 99%. En una realización, el compuesto final **16** es por lo menos aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 97%, o aproximadamente 99% diastereoméricamente puro. En una realización, el compuesto final **16** contiene menos del
 10 1% de cualquier impureza diastereomérica. En una realización, el compuesto final **16** está libre de cualquier impureza diastereomérica detectable.

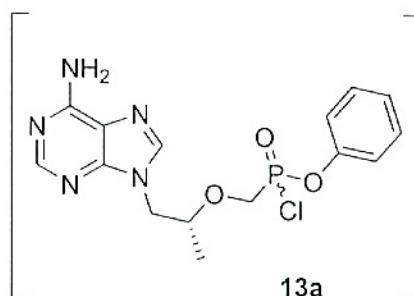
Preparación de Compuesto **13** que tiene Pureza Diastereomérica Elevada



15

El compuesto **13** (donde X es halo) que es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro se puede preparar mediante tratamiento del compuesto **12** con un agente halogenante adecuado. Por ejemplo, el compuesto **13** se puede preparar mediante tratamiento del compuesto **12** con un agente halogenante tal como, por ejemplo,
 20 cloruro de tionilo (SOCl_2), cloruro de oxalilo ($\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$), tricloruro de fósforo (PCl_3), una sal de clorotrifetilfosforano, bromuro de tionilo (SOBr_2), bromuro de oxalilo ($\text{C}_2\text{O}_2\text{Br}_2$), tribromuro de fósforo (PBr_3), o una sal de bromotrifetilfosforano. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente orgánico adecuado a una temperatura adecuada (por ej., una temperatura en el rango entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 100°C). Los
 25 solventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, tolueno, clorobenceno, 1,2-dicloroetano, 1,4-dioxano, sulfolano, y tricloroetileno, y sus mezclas.

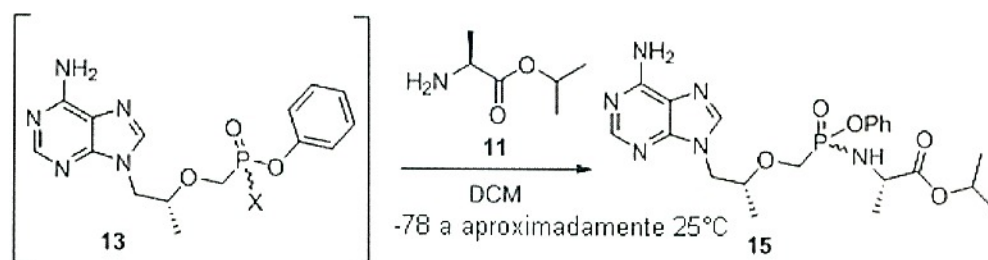
En una realización, el compuesto **12** es tratado con cloruro de tionilo en tolueno a una temperatura entre aproximadamente 22°C y aproximadamente 110°C para
 30 proporcionar el compuesto **13a**:



que es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro. En una realización, el compuesto final **13a** es por lo menos aproximadamente 90%,
 5 aproximadamente 95%, aproximadamente 97%, o aproximadamente 99% diastereoméricamente puro. En una realización, el compuesto final **13a** contiene menos de 1% de cualquier impureza diastereomérica. En una realización, el compuesto final **13a** está libre de cualquier impureza diastereomérica detectable.

Preparación de compuesto **15** con Pureza Diastereomérica Elevada

10



El compuesto **15** puede ser preparado tratando el compuesto **13** (donde X es halo) que es por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro con amina **11** bajo condiciones que proporcionan el compuesto **15** que es por lo menos aproximadamente 90%
 15 diastereoméricamente puro en el isómero específico **15a**, también representado en esta invención como compuesto **16**. Por ejemplo, el compuesto **15** puede ser preparado tratando el compuesto **13** con amina **11** en un solvente orgánico adecuado a una temperatura adecuada (por ej., una temperatura en el rango entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 25°C). Los solventes adecuados incluyen solventes orgánicos tales
 20 como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, clorobenceno, sulfolano, y acetato de isopropilo, y sus mezclas. La reacción puede llevarse a cabo, convenientemente, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina $((\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N})$, *N,N*-

diisopropiletilamina ($[(CH_3)_2CH]_2NC_2H_5$), o 1,8-bis(dimetilamino)-naftaleno (esponja de protones, $C_{14}H_{18}N_2$). Luego de la reacción, el material resultante puede lavarse con una solución acuosa que contiene un reactivo de lavado adecuado, tal como, por ejemplo, fosfato sódico monobásico (NaH_2PO_4), bicarbonato potásico ($KHCO_3$), ácido cítrico (5 $C_6H_8O_7$), o bicarbonato sódico ($NaHCO_3$). La solución orgánica resultante puede secarse sobre un agente de secado adecuado, por ejemplo, sulfato sódico, sulfato de magnesio, o cloruro de calcio para proporcionar el compuesto **15** que es el compuesto **16** por lo menos aproximadamente 90% diastereoméricamente puro.

En una realización, el compuesto **13** que es por lo menos aproximadamente 90% 10 diastereoméricamente puro (donde X es cloro) es tratado con la amina **11** en diclorometano a una temperatura de $-25\text{ }^{\circ}C$ a $25\text{ }^{\circ}C$ en presencia de trietilamina. Luego, la mezcla de reacción resultante se lava con una solución acuosa que contiene fosfato sódico monobásico (NaH_2PO_4) y bicarbonato de potasio ($KHCO_3$) y se seca sobre sulfato sódico para proporcionar el compuesto **15** que es el compuesto **16** por lo menos aproximadamente 15 90% diastereoméricamente puro. En una realización, el compuesto de partida **13** y el compuesto resultante **15** son por lo menos aproximadamente 95% o 97% diastereoméricamente puro. En una realización, el compuesto final **15** contiene el compuesto **16** por lo menos aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 97%, o aproximadamente 99% diastereoméricamente puro. En una 20 realización, el compuesto final **15** contiene menos del 1% de cualquier impureza diastereomérica.

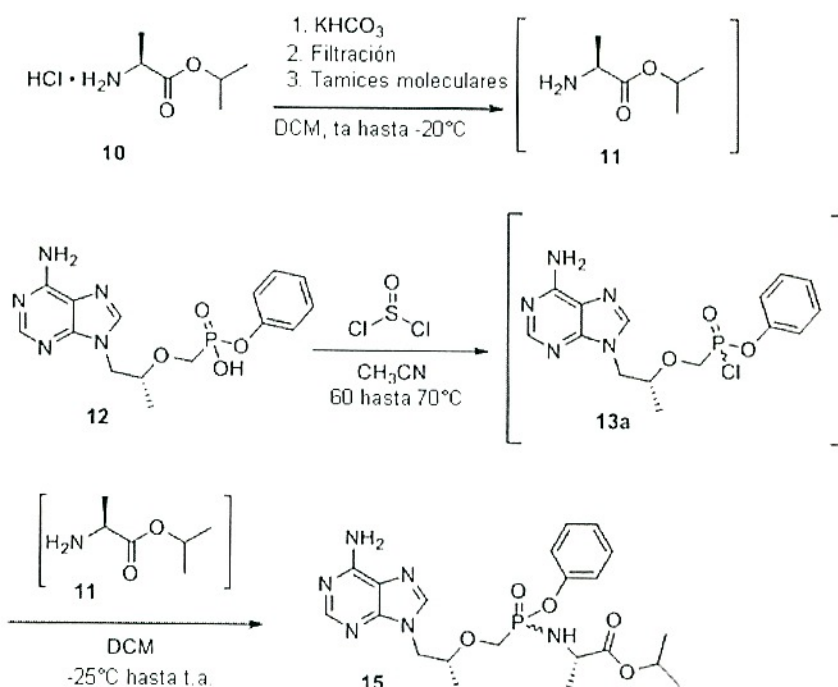
Preparación de compuesto **12**

El compuesto **12** puede ser preparado según lo descrito en, por ej., la Patente de Estados Unidos No. 7.390.791, o se puede preparar según lo descrito en esta invención. 25 En una realización, se proporciona un método para preparar el compuesto **12** que comprende tratar PMPA con trifenilfosfito en presencia de una base adecuada para proporcionar el compuesto **12**. Convenientemente, la reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, N-metilpirrolidona (NMP), dicloroetano, piridina, un acetato de alquilo (por ej., acetato de etilo), o un dialquil éter (por 30 ej., dietil éter), o una mezcla de los mismos. La reacción también puede llevarse a cabo, convenientemente, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, una trialquilamina (por ej., trietilamina), 2-metilimidazol, dimetilaminopiridina (DMAP), 1,5-diazobiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), o piridina, o una mezcla de los mismos. La reacción también puede llevarse a cabo,

- convenientemente, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, una temperatura entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 120 °C (por ej., entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 82 °C). En una realización específica, PMPA se trata con trifenilfosfito en presencia de trietilamina y dimetilaminopiridina en acetonitrilo a
- 5 aproximadamente 80 °C para proporcionar el compuesto **12**.

Lo que sigue son Ejemplos ilustrativos no limitativos.

Ejemplo 1: Preparación de Mezcla Diastereomérica 9-((R)-2-(((R,S)-((S)-1-(isopropoxycarbonil)etil)amino}fenoxifosfinil)metoxi)propil}adenina (Compuesto **15**)



10

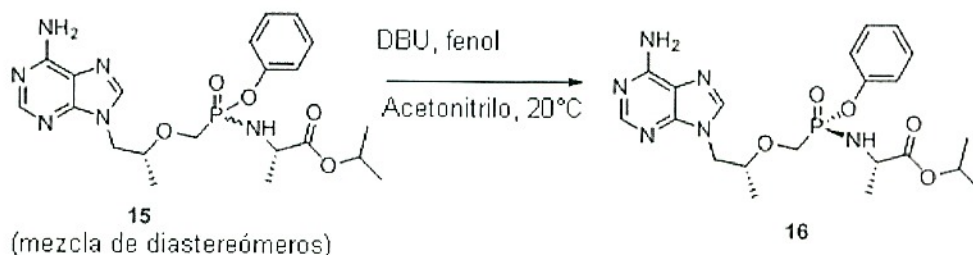
- a. Preparación de compuesto 11.** Se agitaron el clorhidrato de éster de Isopropil L-alanina (compuesto **10**) (1 kg, 5,97 mol, 1,0 equiv) y bicarbonato potásico (1,45 kg, 14,5 mol, 2,43 equiv) en DCM (4 kg) durante 10 a 14 horas con agitación máxima, manteniendo la temperatura del recipiente entre 19 °C y 25°C. Luego, la mezcla se filtró y se enjuagó con DCM (2 kg). El líquido filtrado se secó sobre un lecho de tamices moleculares 4 Å hasta que el contenido de agua de la solución era $\leq 0,05\%$. La solución inicial resultante que contenía el compuesto **11** luego se enfrió hasta una temperatura del recipiente de -20 °C y se mantuvo para posterior uso.
- 15

- b. **Preparación de compuesto 13a.** A una solución de cloruro de tionilo (0,72 kg, 6,02 mol, 2,19 equiv) en acetonitrilo (5,5 kg) a 60 °C se le agregó el compuesto 12 (1 kg, 2,75 mol, 1,00 equiv) en 10 porciones iguales durante 2 horas. Luego, la temperatura del recipiente se ajustó hasta 70 °C y se agitó durante 1 a 3 horas hasta que se consideró que la reacción se había completado. Luego, la temperatura del recipiente se ajustó hasta 40 °C y se aplicó vacío. La mezcla se destiló hasta sequedad, manteniendo una temperatura máxima de camisa de 40 °C. A continuación, el residuo seco se absorbió en diclorometano (30 kg) y la temperatura del recipiente se ajustó hasta 19 °C hasta 25 °C. La suspensión resultante que contenía el compuesto 13a se mantuvo para posterior uso.
- c. **Preparación de compuesto 15.** A la solución inicial de éster de isopropil L-alanina 11 (4,82 equiv) a -25 °C se le agregó suspensión que contiene el compuesto 13a (1,0 equiv) durante un mínimo de 2 horas, manteniendo la temperatura del recipiente ≤ -10 °C. A continuación, la mezcla se mantuvo a una temperatura ≤ -10 °C durante por lo menos 30 minutos, luego se controló el pH utilizando papel de pH humedecido con agua. Si el pH era < 4 , se realizaba el ajuste con trietilamina hasta pH 4-7. Luego, la temperatura del recipiente se ajustó hasta temperatura ambiente (19 °C a 25 °C). En un recipiente separado, se preparó una solución de fosfato sódico monobásico (2,2 kg, 18 mol, 6,90 equiv) en agua (16 kg). Se cargó la mitad de la solución monobásica de fosfato sódico al reactor de fosfonamido, y se agitó vigorosamente. Las capas se asentaron y se repartieron. La capa orgánica se lavó nuevamente con la mitad remanente de solución monobásica de fosfato sódico. En un recipiente separado, se preparó una solución de bicarbonato potásico (1,1 kg, 11 mol, 4,22 equiv) en agua (5,5 kg). Se cargó la mitad de la solución de bicarbonato potásico a la fase orgánica y se agitó con vigor. Las capas se asentaron y repartieron. La capa orgánica se lavó nuevamente con la mitad remanente de la solución de bicarbonato potásico, seguido por un lavado de agua final (3,3 kg). A continuación, la fase orgánica fue retenida y destilada hasta un volumen de aproximadamente 6 L. La solución resultante se analizó para determinar el contenido de agua. Si el contenido de agua era $> 1,0\%$, DCM podría cargarse y repetirse la destilación hasta aproximadamente 6 L. Cuando el contenido de agua de la solución era inferior a o aproximadamente $1,0\%$, la temperatura del recipiente se ajustó hasta 19 °C hasta 25 °C con anterioridad a la descarga de la solución inicial en DCM para proporcionar la mezcla diastereomérica
- 9-[(R)-2-[(R,S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi]propil}adenina (compuesto 15). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,20 – 1,33 (m, 12H), 3,62 – 3,74 (m, 1H), 3,86 – 4,22 (m, 5H), 4,30 –

4,44 (m, 1H), 4,83 – 5,10 (m, 1H), 6,02 (br s, 3H), 7,18 – 7,34 (m, 5H), 7,98 – 8,02 (m, 1H), 8,32 – 8,36 (m, 1H); ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3): δ , 21,5, 22,9.

Ejemplo 2: Resolución Dinámica inducida por Cristalización de Mezcla Diastereomérica

- 5 9-((R)-2-(((R,S)-((S)-1-(isopropoxycarbonil)etil)amino)-fenoxifosfinil)metoxi)propil}adenina (Compuesto 15) para proporcionar 9-((R)-2-(((S)-((S)-1-(isopropoxycarbonil)etil)amino)-fenoxifosfinil)metoxi)propil}adenina (Compuesto 16)



- Una solución de 22 %p de 9-((R)-2-(((R,S)-((S)-1-(isopropoxycarbonil)etil)amino)-fenoxifosfinil)metoxi)propil}adenina (compuesto 15) en acetoneitrilo (solución de 2,3 kg, 0,51 kg compuesto 15, 1,1 mol, 1 equiv) fue cargada a un recipiente equipado con un agitador superior, aparato de destilación y entrada de nitrógeno. La mezcla se concentró por destilación a 100 hasta 300 mbar en un rango de temperatura de 45 °C a 55 °C hasta una concentración final de 30 a 35% p. Luego, se retiró el aparato de destilación y la solución se enfrió hasta 20 °C. La solución se sembró con 2,0% de compuesto 16 y se dejó agitar durante una hora a 20 °C. Se agregaron fenol (9,9 g, 0,11 mol, 0,1 equiv) y DBU (16 g, 0,11 mol, 0,1 equiv) y la mezcla se agitó durante 24 horas adicionales, o hasta que el porcentaje en peso del compuesto 16 que queda en solución era menos del 12%. Luego, la suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 18 horas adicionales a 0 °C. La suspensión se filtró y se lavó con una solución 1:1 de acetato de isopropilo: acetoneitrilo (1,5 L) a 0 °C. Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 50 °C para dar 0,40 kg de compuesto 16 (80% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,21 (m, 9H), 1,28 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,65 (dd, J = 13,1, 10,7, 1H) 4,00 (m, 4H), 4,33 (dd, J = 14,4, 3,1 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H) 6,00 (bs, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3): δ . 20,8.

Ejemplo 3: Preparación de compuesto 13a con Pureza Diastereomérica Elevada

A una suspensión de compuesto 12 (10,0 g, 27,5 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (60 mL) a temperatura ambiente se agregó cloruro de tionilo (3,0 mL, 41 mmol, 1,5 equiv).

La suspensión se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 48 a 96 horas hasta que la reacción y el enriquecimiento diastereomérico se consideraron completos por HPLC (Objetivo: > 97.0% conversión de compuesto **12** en compuesto **13a** y relación diastereomérica > 90:10 de compuesto **13a**). La mezcla se concentró hasta sequedad por
 5 destilación al vacío, y el residuo seco se absorbió en tolueno (50 mL). La suspensión resultante que contiene el compuesto **13a** se mantuvo a temperatura ambiente para el uso posterior.

Ejemplo 4: Preparación de 9-{(R)-2-[(R,S)-{(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi]propil}adenina (Compuesto **15**) con
 10 Pureza Diastereomérica Elevada

A una solución de isopropil L-alanina éster **11** (4,50 equiv) en DCM (80 mL) a -25 °C se le agregó una suspensión que contiene el compuesto **13a** (1,00 equiv) que es por lo menos 90% diastereoméricamente puro en tolueno (50 mL) durante un mínimo de 45 minutos, manteniendo la temperatura interna ≤ -20 °C. Luego, la mezcla se mantuvo a
 15 una temperatura ≤ -20 °C durante por lo menos 30 minutos, y se controló el pH utilizando papel de pH humedecido con agua. Si el pH era < 4, el mismo se ajustó con trietilamina hasta pH 4 hasta 7. La temperatura del recipiente se ajustó hasta temperatura ambiente (19 °C a 25 °C). La mezcla fue transferida a un embudo separador y se lavó consecutivamente con solución acuosa al 10% p/v de fosfato sódico monobásico
 20 (2 x 50 mL), solución acuosa al 15% p/v de bicarbonato potásico (2 x 20 mL), y agua (50 mL). La capa orgánica final se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y concentró *in vacuo* hasta obtener un aceite color ámbar viscoso. El aceite se disolvió en tolueno/acetonitrilo (4:1) (50 mL), y la solución se sembró con 9-{(R)-2-[(R,S)-{(R)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi]propil}adenina (aproximadamente 1 mg,
 25 relación diastereomérica 99:1) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con tolueno/acetonitrilo (4:1) (15 mL) y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 16 horas para dar el producto, 9-{(R)-2-[(R,S)-{(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi]propil}adenina (compuesto **15**), como un sólido blanco (10,0 g, 76,4%, 97,5:2,5 relación diastereomérica
 30 en favor de compuesto **16**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,20 – 1,33 (m, 12H), 3,62 – 3,74 (m, 1H), 3,86 – 4,22 (m, 5H), 4,30 – 4,44 (m, 1H), 4,83 – 5,10 (m, 1H), 6,02 (br s, 3H), 7,18 – 7,34 (m, 5H), 7,98 – 8,02 (m, 1H), 8,32 – 8,36 (m, 1H); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ, 21,5, 22,9.

Ejemplo 5: Preparación de compuesto 12

Se cargó PMPA (100,0 g, 0,35 mol, 1 equiv) a un recipiente equipado con un agitador superior, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno, seguido por acetonitrilo (800 mL). Al recipiente se le agregó trietilamina (71,0 g, 0,70 mol, 2 equiv) seguido por

5 DMAP (42,6 g, 0,35 mol, 1 equiv) y trifenilfosfito (162,1 g, 0,52 mol, 1,5 equiv). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante ≥ 48 horas a 80 °C o hasta completarse la reacción por ^{31}P RMN. (Se toma una muestra directamente de la reacción y se agrega un inserto que contiene 10% H_3PO_2 en D_2O . El compuesto intermedio formado es el anhídrido de PMPA y está a 7 hasta 8 ppm; el producto está a 12,3 hasta 12,6 ppm. La reacción es considerada

10 completa cuando hay menos del 5% de anhídrido). La mezcla de reacción se destiló hasta aproximadamente 1,5 volúmenes de acetonitrilo y se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y agua (300 mL). La capa acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo (200 mL) dos veces. La capa acuosa se recargó en el recipiente y se pH se ajustó hasta pH 3 usando HCl 12.1 M (21,0 mL). Luego, la reacción se sembró con 0,05% de compuesto 12 y se dejó

15 agitando a 25 °C. Se agregó HCl 12.1 M adicional en el transcurso de 20 minutos (7,0 mL) hasta que se logró un pH 2. La cristalización se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se enfrió hasta 10 °C durante 2 horas. Una vez a 10 °C, la cristalización se dejó agitar durante 2,5 horas a 10 °C. La suspensión se filtró y se lavó con pH 1,5 de agua (200 g). Luego del secado en el horno de vacío, se obtuvo 102,2 g de compuesto 12

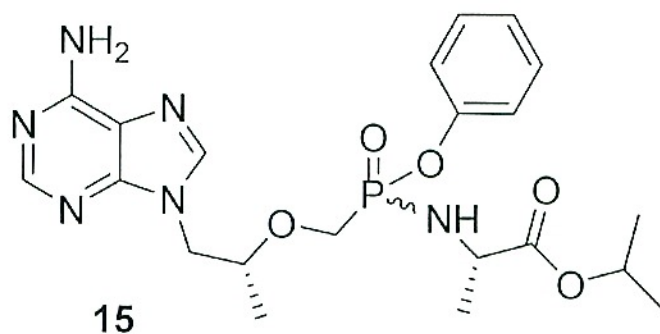
20 (81% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 1,31 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 3,59 (dd, $J = 14,0, 9,0$ Hz, 1H), 3,85 (dd, $J = 14,0, 9,0$ Hz, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,3 (dd, $J = 15,0, 9,0$ Hz, 1H), 4,5 (dd, $J = 15,0, 2$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,35 (s, 1H). ^{31}P RMN (162 MHz, D_2O): δ . 14,8.

Todas las publicaciones, patentes y documentos de patente quedan incorporados a

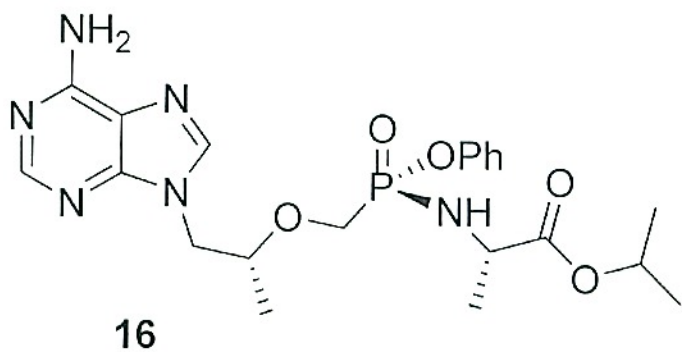
25 la presente a modo de referencia, como si se incorporaran en forma individual por referencia. La invención ha sido descrita con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debería entenderse que pueden efectuarse muchas variaciones y modificaciones permaneciendo al mismo tiempo dentro del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL 2
DEL EXPENDIENTE 14 093468
RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO OFICIO 4579

- 5 1. Un método para preparar el compuesto 15:

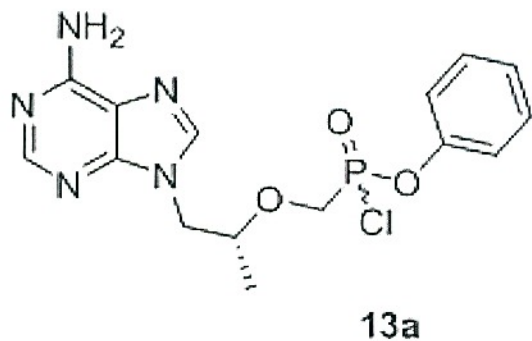


Que es al menos 90% diastereoméricamente puro compuesto 16:

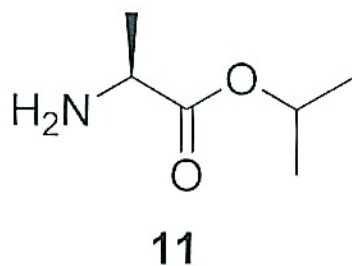


10

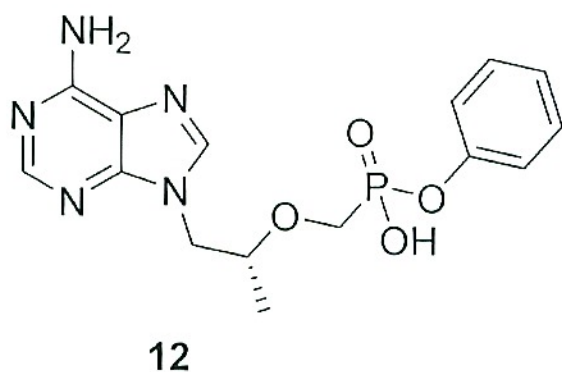
Que comprende tratar el compuesto 13a:



Que es por lo menos 90% diastereoméricamente puro en tolueno, con amina **11**:

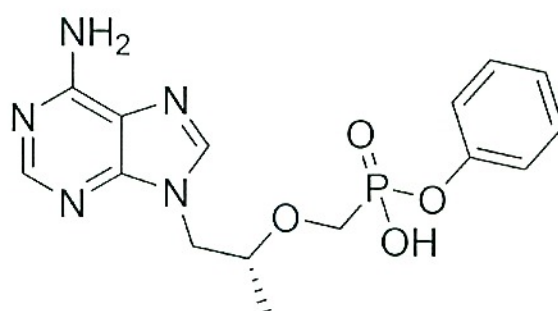


- 5 en diclorometano a una temperatura de 19 °C a 25 °C, para proporcionar un compuesto **15** que es por lo menos 90% diastereoméricamente puro, compuesto **16**.
2. El método de la reivindicación 1, donde el compuesto **13a** es tratado con amina **11** en la presencia de trietilamina.
3. El método de la reivindicación 1, que además comprende preparar el compuesto
- 10 **13a** que es por lo menos 90% diastereoméricamente puro por tratar el compuesto **12**:

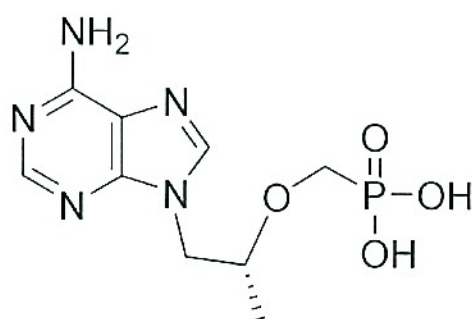


- 15 Con cloruro de tionilo en tolueno a temperatura ambiente y calentar la reacción a 70 °C por 48 a 96 horas hasta que el enriquecimiento diastereomérico del compuesto **13a** a por lo menos 90% diastereoméricamente puro está completo.
4. Un método para preparar el compuesto **12**:

16

**12**

Que comprende tratar PMPA:

**PMPA**

5

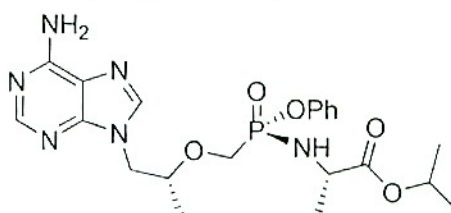
Con trifenilfosfito en la presencia de trietilamina y dimetilaminopiridina en acetonitrilo para proporcionar el compuesto **12**.

5. El método de la reivindicación 4, donde se trata PMPA con trifenilfosfito en acetonitrilo a una temperatura de 80 °C por ≥ 48 horas.

10

RESUMEN

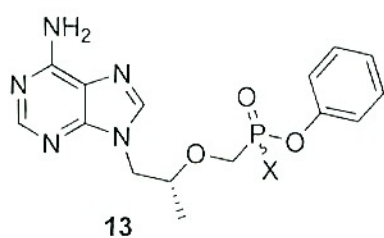
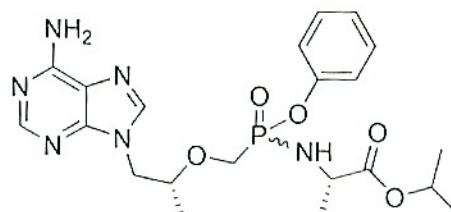
Métodos para aislar 9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}-fenoxifosfinil)metoxi]propil}adenina (compuesto **16**):



5

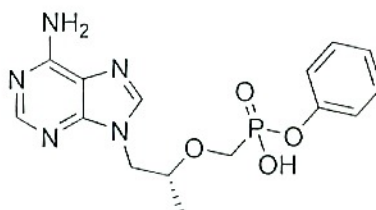
16 ;

un método para preparar, con pureza diastereomérica elevada, los compuestos intermedios **13** y **15**:

**13****15** ;

10

y un método para preparar el compuesto intermedio **12**:

**12**

9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino}fenoxifosfinil)metoxi]-propil}adenina tiene propiedades antivirales.

15

20