

LLOREDA·CAMACHO & CO

Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, D.C. Tel: +57 (1) 326

57 (1) 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-182435- -00004-0000

Fecha 2015-10-09 17:03:06 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 412 REPOSPRESRECU Folios 14

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 412

Re: PI.-GILEAD SCIENCES, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PROCESO PARA LA OBTENCIÓN DEL COMPUESTO FENIL-([1-(6-AMINO-9H-PURIN-9-IL)-PROPAN-2-IL]OXI)METIL)-(CLORO)FOSFINATO CON PUREZA DIASTEREOMÉRICA DE POR LO MENOS 90%, EL CUAL ES UN INTERMEDIARIO EN LA SÍNTESIS DE TENOFOVIR ALAFENAMIDA".-Clase C07F 9/6561; C07F 9/6; C07F 9/6558 .-Expediente número 15-182.435.-

Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **GILEAD SCIENCES, INC.**, organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, y domiciliada en Foster City, Estado de California, Estados Unidos de América, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **52481** dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 26 de Agosto de 2015 y notificada por fijación en lista el 1 de Septiembre de 2015, por medio de la cual se deniega el privilegio de patente de invención solicitado para la solicitud divisional contenida en el expediente de la referencia.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Como fundamento de mi recurso, me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la Resolución Número **52481** establece que:

"La materia contenida en el capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional N° 15-182435-00000-0000, corresponde a aquella presentada en los capítulos reivindicatorios de la solicitud parental con radicado bajo el número 14-093468-00002-0000, la cual ya había sido evaluada en (...) El capítulo reivindicatorio de la solicitud parental radicado bajo el No 14-093468-00002-0000 mediante examen de

fondo comunicado a través del Oficio 4579, en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, notificado por fijación en lista el 12 de mayo de 2015 (...)".

Frente a lo anterior, en la Resolución impugnada este Despacho reconoce que:

"La sociedad Gilead Sciences, INC., mediante escrito radicado bajo el N° 14-093468-00007-0000 el 5 de agosto de 2015, respondió oportunamente el requerimiento formulado y junto con la solicitud divisional 15-182435-00000-0000 presenta nueva reivindicación 1 que reemplaza las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo, Oficio 4579 (...)".

Sin embargo, este Despacho establece que la reivindicación 1 no cumple con el requisito de Nivel Inventivo, y por lo tanto decide denegar la patente de invención a la solicitud de patente divisional en cuestión, argumentando básicamente que:

"(...) 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 al cual simplemente se le especifican las condiciones de reacción, por lo tanto no presenta nivel inventivo".

Además, el señor Examinador señala que:

"(...) la nueva reivindicación 1 no es clara de acuerdo con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 porque señala que el compuesto 13a obtenido es por lo menos 90% diastereoméricamente puro, pero no establece cuál es el enantiómero que se presenta en mayor cantidad y adicionalmente, la estructura o fórmula presentada tampoco permite determinar cuál es dicho enantiómero".

Frente a las anteriores consideraciones, a continuación me permito demostrar ante ese Despacho que la presente invención sí cumple a cabalidad con los requisitos de claridad y de nivel inventivo exigidos por los Artículos 18 y 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que el particular proceso de preparación del compuesto intermedio 13a que es por lo menos 90% diastereoméricamente puro de ninguna manera habría podido ser predicho u obtenido de manera evidente por la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas del estado de la técnica anterior.

Asimismo, se demostrará que tal rechazo de la solicitud divisional por parte de ese Despacho, va en contravía del derecho constitucional al debido proceso, toda vez que no se le dio la oportunidad al solicitante de la divisional en cuestión de tener un trámite independiente como cualquier usuario del sistema de Propiedad intelectual en Colombia, y que su solicitud tuviera un concepto técnico como resultado del estudio de fondo independiente, en los términos del Artículo 45 de la Decisión 486 de 200, por parte de la Superintendencia de Industria y Comercio.

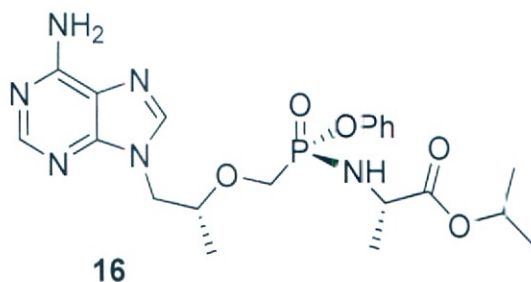
1. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO DE LA SOLICITUD DIVISIONAL.**

Inicialmente y con respecto al contenido exclusivo del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, ese Despacho afirma en la Resolución aquí impugnada que la reivindicación 1 actualmente presentada no es clara con respecto a la estereoquímica del compuesto 13^a. Específicamente, el señor Examinador señala que no es posible establecer el enantiómero que se presenta en mayor cantidad con el compuesto 13a ni tampoco determinar la identidad de dicho enantiómero a partir de la estructura o fórmula presentada.

Respecto a tal señalamiento, en primer lugar me permito señalar que el compuesto 13^a es *por lo menos 90% diastereoméricamente puro*, lo que significa que su configuración tridimensional comprende en su gran mayoría diastereómeros y no enantiómeros (*como es reconocido en el campo de la técnica, ambos son 2 tipos de estereoisómeros con características diferentes*). Por lo tanto, no es correcto utilizar el término *enantiómero* para referirse al *diastereómero* que se presenta en mayor cantidad como producto de la reacción para obtener el compuesto 13a.

En segundo lugar, me permito aclarar que el Ejemplo 3 de la memoria descriptiva describe claramente la preparación del compuesto 13a a partir del compuesto 12. Como una persona versada en la materia apreciaría a partir de tal información, el producto de reacción del Ejemplo 3 incluye una mezcla de diastereómeros. Tal reacción del Ejemplo 3 fue monitoreada y se controló el calentamiento y la agitación de la misma hasta que HPLC confirmó que se alcanzó el objetivo de >97% de conversión del compuesto 12 en el compuesto 13a y que se obtuvo una relación de >90:10 del diastereoisómero preferido. En este punto, la reacción se consideró completa y la mezcla obtenida se concentró a sequedad y el residuo se recogió en tolueno. La suspensión resultante, que contiene el compuesto 13a, el cual es al menos 90% diastereoméricamente puro, se reservó para uso posterior.

Como se ha descrito en el Ejemplo 4 de la presente solicitud, el compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro, obtenido a través de la reacción del Ejemplo 3, se hizo reaccionar con isopropil-L-alanina éster 11 para obtener el compuesto 15, el cual es a menos 90% diastereoméricamente compuesto puro 16 (es decir, al menos 90% del compuesto 15 es el compuesto 16, el cual también es diastereoméricamente puro). Conectado a lo anterior, la configuración estereoquímica del compuesto 16 es la siguiente:



Junto a las anteriores consideraciones, me permito manifestar que, contrario a lo que afirma el señor Examinador, la persona versada en la materia entiende que las reacciones de sustitución nucleofílica en los centros de fósforo de una molécula generan una inversión de la configuración estereoquímica de la misma.

Por consiguiente, la persona versada en la materia comprendería que el principal diastereómero (y no enantiómero) del compuesto 13a debe tener una estereoquímica inversa a aquella que se observa para el compuesto 16. En este sentido, la persona versada en la materia conocería que el principal diastereómero del compuesto 13a tendría la amina sustituida unida al fósforo configurada hacia dentro de plano de la molécula (*en oposición a la misma porción que está hacia afuera del plano de la molécula en el compuesto 16*).

Adicionalmente, la persona versada también entendería que se podría obtener el compuesto 16 con alta pureza diastereomérica sin la necesidad de purificación de la mezcla del compuesto intermedio 13a ni del aislamiento del principal diastereómero, dada la alta pureza diastereomérica del isómero preferido (por lo menos 90 %), minimizando así la pérdida de producto de reacción que se asocia con el aislamiento del isómero preferido antes de la conversión del compuesto 13a en el compuesto 16.

Por lo tanto, me permito manifestar que la reivindicación 1 actualmente presentada incluye la información suficiente para que la persona versada en la materia pueda identificar el tipo de diastereómero que se presenta en la mayor cantidad en la mezcla obtenida para el compuesto 13a. Así las cosas, solicito muy amablemente a ese Despacho se retire la objeción a este respecto.

Frente a las anteriores consideraciones, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y encuentra pleno sustento en la descripción de la solicitud.

2. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION DENEGADA.

Ahora, con el fin de contextualizar los motivos por los cuales ese Despacho realiza una incorrecta valoración y evaluación del arte previo, me permito señalar a continuación las principales características técnicas asociadas a la materia revelada en la solicitud divisional de patente negada.

En vista del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, la solicitud divisional que aquí se estudia reclama de manera específica y exclusiva un método para preparar el compuesto 13^a, el cual es al menos 90% diastereoméricamente puro, a partir de la reacción del compuesto 12 con un agente de halogenación hasta obtener un enriquecimiento diastereomérico del compuesto 13^a a por lo menos 90% de pureza diastereomérica.

Con relación a las características esenciales del método reclamado, me permito resaltar ante ese Despacho que su caracterización cumple con los requerimientos necesarios para definir las características técnicas de un proceso químico. En este sentido, la reivindicación 1 actualmente presentada define un procedimiento específico que define de manera particular todas las etapas lógicas y condiciones técnicas que permiten obtener el compuesto que se incluye como objeto de estudio, y por lo tanto, no sólo presenta claramente las características técnicas estructurales del método reclamado sino que también restringe considerablemente el alcance del objeto de la invención.

Frente a las ventajas asociadas con el método reclamado, la presente solicitud divisional proporciona un procedimiento sintético que resulta directamente en el producto de reacción diastereoméricamente puro, sin la necesidad de un procedimiento de separación posterior. En este sentido, el método propuesto es relativamente simple y barato para el enriquecimiento de una mezcla de diastereómeros, aumentando así el rendimiento del producto deseado.

Ahora bien, en la Resolución aquí impugnada, el señor Examinador señala que *"la materia contenida en el capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional N° 15-182435-00000-0000, corresponde a aquella presentada en el capítulo reivindicatorio de la solicitud parental con radicado bajo el número 14-093468-00002-0000"*, y por lo tanto asegura que la materia de la presente solicitud divisional ya fue estudiada.

Frente a tal consideración, es claro que el señor Examinador parece comparar la materia de la presente solicitud divisional con las reivindicaciones *originalmente presentadas* y no con aquellas reivindicaciones a las que se les concedió el privilegio de patente, según la Resolución No. 52497 y emitida por ese Despacho el 26 de Agosto de 2015. En este sentido, y al revisar las reivindicaciones bajo el Radicado No. 14-093468-00007-0000 del 5 de Agosto de 2015, se observa que las reivindicaciones originales 9 a 14 de la solicitud parental fueron eliminadas, y por lo tanto, la materia de la solicitud de patente divisional rechazada no corresponde a la misma materia concedida para la solicitud No. 14-093.468.

A la luz de las anteriores consideraciones, me permito resaltar ante ese Despacho que el proceso de preparación del compuesto intermedio 13a que es por lo menos 90% diastereoméricamente puro constituye un novedoso proceso para obtener un compuesto particular con alta pureza diastereomérica y sin la necesidad de una etapa posterior de separación, lo que lo convierte en un procedimiento mejorado frente a aquellos del arte previo. Dichas características técnicas esenciales del particular proceso reclamado se evidencian a lo largo de la descripción de la solicitud, particularmente en los ejemplos realizados.

3. CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE A LAS ENSEÑANZAS DEL ARTE PREVIO.

Ahora, habiendo resaltado el alcance del capítulo reivindicatorio actualmente presentado de la solicitud divisional en cuestión, me permito manifestar ante ese Despacho que el proceso de preparación del compuesto intermedio 13a que es por lo menos 90% diastereoméricamente puro en la solicitud divisional de patente denegada presenta un inequívoco nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento **US 7390791 (D1)**, el cual es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1.

En la Resolución aquí impugnada, el señor Examinador considera que el proceso reclamado en la solicitud divisional no tiene nivel inventivo puesto que, a la luz de las enseñanzas del documento D1, la persona del oficio normalmente versada en la materia podría derivar de manera evidente el objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

Ante al anterior señalamiento, muy respetuosamente me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que la reivindicación 1 actualmente presentada reclama un proceso para preparar el compuesto 13a con una alta pureza diastereomérica, el cual no se puede obtener de manera evidente a partir del documento D1. Entonces, **me permito sostener que las enseñanzas de dicho documento de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia el proceso reivindicado con todas y cada uno de las**

etapas específicas y las condiciones técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

Con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que la anterior afirmación es completamente correcta, a continuación me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

a) La obtención de un compuesto intermedio con una alta pureza diastereomérica (al menos 90%) no es obvia ni evidente a la luz de las enseñanzas del documento D1.

Retomando la línea de argumentación proporcionada por el solicitante en respuesta al Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. 4579 de la solicitud parental y notificado por fijación en lista por ese Despacho el 12 de Mayo de 2015, me permito resaltar nuevamente que el proceso reclamado surge como solución para el problema de desarrollar métodos mejorados para la preparación del compuesto 13a que exhiban alta pureza diastereomérica. En este sentido, la presente solicitud proporciona un procedimiento sintético para obtener el compuesto 13a, el cual es al menos 90% diastereoméricamente puro, sin requerir un procedimiento de separación posterior.

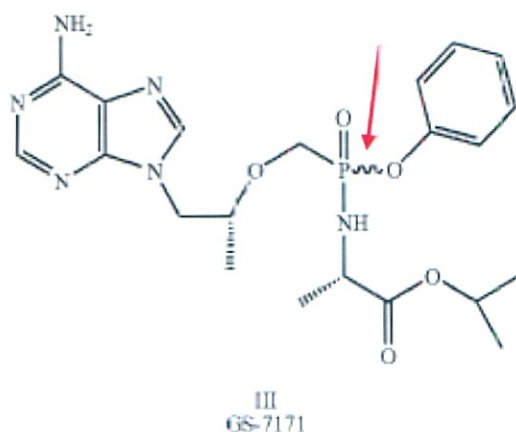
En la Resolución aquí impugnada, el señor Examinador enmarca el problema técnico como *"cómo modificar el método divulgado en el documento D1 para obtener el compuesto 13a con una pureza diastereomérica de al menos 90%"*. Adicionalmente, el señor Examinador alega que, con respecto al Ejemplo 3 de D1 en el que se separa la mezcla diastereomérica GS-7171/III, *"el documento D1 nunca señala que dicha mezcla provenga de la reacción del esquema 1"*, con lo que se supone desvirtúa los argumentos presentados por el solicitante frente a la actividad inventiva de la solicitud divisional.

Ahora, a lo largo de su examen del nivel inventivo, el señor Examinador resalta que es imposible determinar un efecto superior o ventaja del método reivindicado sobre los métodos descritos en el estado de la técnica anterior, ya que ambos métodos comprenden las mismas reacciones y la presente solicitud no demuestra que la selección específica de un tiempo de reacción de 48 a 96 horas genere resultados que son superiores a un tiempo de reacción diferente en el que la reacción es completa.

Frente a tales afirmaciones, en primer lugar me permito señalar que el método del documento D1 y el proceso actualmente reivindicado no son los mismos, dado que el tiempo de reacción del paso en el método reivindicado (*en el que el compuesto 12 se hace reaccionar con cloruro de tionilo en tolueno a temperatura ambiente y después se calienta la reacción a 70°C durante 48 a 96 horas*) es una parte integral del mismo. Y, si bien como reconoce el señor Examinador, el documento D1 es completamente silencioso

respecto a alguna condición técnica temporal, y sobre todo, a un tiempo de reacción idéntico al que se define para el proceso de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

En segundo lugar, y con respecto al producto de reacción que se somete a la separación en el Ejemplo 3 de D1, me permito resaltar que dicho documento describe sin ambigüedades a GS-7171 (*también conocido como III*) como una mezcla de diastereómeros, tanto en el texto y en la representación de la estructura, con una "línea ondulada" (ver flecha roja) entre el fósforo y el enlace de oxígeno al grupo fenilo en el Ejemplo 2:



A continuación, D1 discute claramente, en el Ejemplo 3, la separación de los isómeros de dicha mezcla, a la cual se refiere explícitamente como GS-7171/III, en sus diastereómeros que la componen: GS-7339 y GS-73740 (*el cual es el isómero preferido de las presentes reivindicaciones*) y a su vez afirma que la determinación de GS-7340 es de aproximadamente 50% del rendimiento total de la mezcla racémica GS-7171/III.

Tomando tales referencias en su conjunto, la persona versada en la materia no tendría ninguna duda de que, la mezcla referida como GS-7171/III, preparada en el Ejemplo 2, y después sometida a la separación en el Ejemplo 3, es la misma mezcla GS-7171/III de D1 que es aproximadamente una mezcla 1:1 de los isómeros GS-7339 y GS-7340. De lo anterior, entonces es claro que D1 no podría de ninguna manera sugerirle a la persona versada en la materia que GS-7340, o su compuesto precursor, se obtuvieron o se podrían obtener con al menos 90% de pureza diastereomérica (*dado que la relación entre los isómeros es 1:1*).

En realidad, en ninguna parte del documento D1 se indica que la mezcla GS-7171/III es diastereoméricamente enriquecida para cualquier isómero. Es decir, no hay ninguna indicación de que no sea una proporción de 1:1 de los isómeros de dicha invención. En la única instancia, en la que se discute una proporción diastereomérica de la mezcla GS-7171/III, D1 se establece claramente que los diastereómeros componentes de la mezcla, GS-7339 y GS-7340, se separaron y que el isómero GS-7340 representó aproximadamente el 50% del rendimiento total de la mezcla.

En consecuencia, como sería apreciado por la persona versada en la materia, el hecho de que la distribución estereoquímica de GS-7171 entre los diastereómeros de la mezcla sea 1:1 informa a la persona versada en la materia que el compuesto precursor (*Compuesto 13a*) tendría la misma mezcla de isómeros y, por lo tanto, el compuesto 13a no sería al menos el 90% diastereoméricamente puro *-como lo es el definido por la reivindicación 1 de la solicitud divisional*. Así las cosas, **me permito manifestar que D1 no tiene la información suficiente para sugerir a la persona versada en la materia modificar el proceso de D1 de manera que se obtenga un compuesto con alta pureza diastereomérica (específicamente de al menos 90%), y por consiguiente, D1 no es suficiente para derivar de manera obvia o evidente el proceso reclamado.**

Aunado a la anterior discusión, me permito incluir una prueba descriptiva adicional sobre los componentes de los productos de reacción producidos según el proceso del Ejemplo 2 de D1. Tal prueba se proporciona en la publicación "Practical synthesis, separation and stereochemical assignment of the PMPA pro -drug GS-7340", de Chapman, H., Kernan, M., Prisbe, E., Rohloff, J., Sparacino, M., Terhorst, T., Yu, R en *Nucleotides & Nucleic Acids* (2001), 20 (4-7), págs. 621 a 628 (ver anexos).

Como podría apreciar la persona versada en la materia, el método utilizado para producir GS-7171 (*página 626 de Chapman et al.*) es el mismo que el descrito en el Ejemplo 2, en la línea 62 de la columna 19 hasta la columna 20 del documento D1. En Chapman et al., el producto de la reacción, GS-7171, se somete a HPLC y la Figura 2 muestra el cromatograma de HPLC en el que GS-7339 y GS-7340 son claramente visibles en una proporción de aproximadamente 1:1, dando así una evidencia contundente de que los productos GS-7171 y aquel producido en el Ejemplo 2 y analizado en el Ejemplo 3 de D1 son los mismos y que ambos son mezclas de los dos diastereómeros con una proporción de aproximadamente 1:1. Así las cosas, es muy claro que GS-7171, tanto el obtenido por el método en D1 y como el descrito en Chapman et al., no resulta en una mezcla de isómeros que es al menos el 90% diastereoméricamente pura.

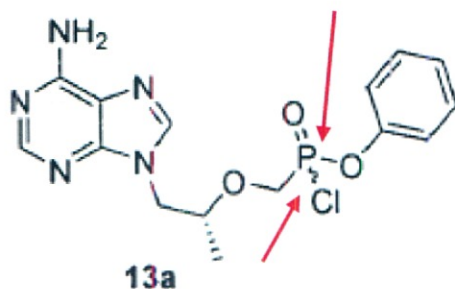
b) Las específicas condiciones técnicas de la reacción para obtener el compuesto 13a (concretamente el tiempo necesario para obtener la alta pureza diastereomérica) no son obvias ni evidentes a la luz de las enseñanzas del documento D1.

Ahora, con respecto a las alegaciones del señor Examinador sobre el efecto técnico superior relacionado a los resultados asociados al tiempo de reacción definido para la presente invención, me permito resaltar que los inventores de la presente solicitud han encontrado sorprendentemente que llevar a cabo la reacción de halogenación del compuesto 12 por un periodo de tiempo *suficientemente* largo dará lugar a la formación

del compuesto 13a con al menos 90% de pureza diastereomérica. Por lo tanto, el tiempo de reacción **sí** tiene un efecto técnico sorprendente e inesperado sobre el producto de la misma.

Aunado a lo anterior, me permito nuevamente traer a colación que el documento D1 es completamente silencioso respecto a los tiempos de las diversas etapas de reacción. Además, D1 ciertamente no ofrece alguna sugerencia relacionada a que la reacción del compuesto 12 con cloruro de tionilo en tolueno durante el largo periodo de 48-96 horas podría posiblemente resultar en la obtención del compuesto 13a con una alta pureza diastereomérica.

Con respecto a tal efecto del tiempo de reacción sobre la pureza diastereomérica del compuesto 13a obtenido en la presente solicitud, me permito anotar que el Ejemplo 1 de la presente solicitud muestra que la reacción del compuesto 12 con cloruro de tionilo durante 1 a 3 horas en acetonitrilo produce el compuesto 13a como una mezcla diastereomérica (*ver flecha roja apuntando al enlace ondulado*), la cual se hace reaccionar después con la amina 11 para producir una mezcla de diastereoisómeros del compuesto 15.



En contraste y de acuerdo a lo detallado en el literal a), cuando el compuesto 12 se hace reaccionar con cloruro de tionilo durante 48 a 96 horas en tolueno, como se describe en el Ejemplo 3 de la presente solicitud, el compuesto 13a resultante se obtiene con al menos un 90% de pureza diastereomérica (*comparado al 50% de pureza del mismo compuesto en D1*).

Por lo tanto, una comparación de las reacciones que conducen a la mezcla diastereomérica de compuesto 13a (Ejemplo 1) frente a la reacción que conduce al compuesto 13a que es al menos 90% diastereoméricamente puro (Ejemplo 3) demuestra claramente a la persona versada en la materia que los tiempos de reacción (1 a 3 horas vs 48 a 96 horas) impactan profundamente la obtención de la pureza diastereomérica del compuesto 13a.

Teniendo en cuenta el anterior efecto, me permito señalar que la sugerencia del señor Examinador de que la persona versada en la materia sería capaz de determinar el tiempo requerido para llevar a cabo la reacción es en realidad incorrecta y resulta de la solución otorgada por la misma invención. Sabiendo que D1 ni da información alguna sobre el impacto del tiempo de reacción en la pureza diastereomérica de los compuestos ni sugiere que se pueda obtener una proporción diferente a 1:1 para los isómeros resultantes, no es posible tomar dicha anterioridad como motivación para modificar su mismo procedimiento.

Efectivamente, ya que no hay ninguna sugerencia en D1 sobre cómo sintetizar químicamente el compuesto 13a con alta pureza diastereomérica, la variación de la longitud de tiempo de reacción sería sólo una de las distintas condiciones que deberían ser exploradas por la persona versada en la materia. Sin la solución que da la presente invención, dicha persona también necesitaría explorar las variaciones de temperatura y condiciones de disolvente de la reacción, así como el tiempo de reacción en cada etapa del proceso.

Además, la persona versada en la materia necesitaría explorar los cambios en las condiciones de reacción, tanto solos como en combinación unos con otros, resultando así en una pluralidad de experimentos para evaluar el impacto de los cambios en las condiciones de reacción. Por lo tanto, me permito señalar que tal decisión sobre un particular tiempo de reacción no es una acción de rutina por parte de la persona versada en la materia.

En realidad, se necesitarían de motivaciones y enseñanzas en los documentos del estado de la técnica anterior (por ejemplo, D1) para guiar las modificaciones necesarias y obtener los parámetros de pureza diastereomérica deseados. Teniendo en cuenta que D1 no proporciona ni sugiere tal información, dichas modificaciones no podrían ser el resultado de un proceso obvio o evidente. Por lo tanto, me permito afirmar que **se descarta cualquier indicio de obviedad en la determinación del tiempo de reacción necesario para obtener compuestos de alta pureza diastereomérica a partir de las enseñanzas del documento D1, y se evidencia el nivel inventivo del particular proceso de preparación del compuesto intermedio 13a que es por lo menos 90% diastereoméricamente puro de la reivindicación 1 de la presente solicitud.**

Ahora bien, el punto no es si un experto en la materia podría haber llegado a la invención mediante la adaptación o modificación de las enseñanzas del documento D1 sino que si lo hubiera hecho de esa manera, ¿por qué el proceso del mismo documento D1 le motivó a hacerlo con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo?

Es más, **¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera modificar el proceso de D1, a partir de su misma información, de manera que el método resultante comprenda las mismas condiciones técnicas (*tiempos específicos de reacción*) y los mismos compuestos con alta pureza diastereomérica (*al menos de 90%*), y no otro tipo de modificaciones?**

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta particular modificación sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis "*Ex post facto*". Conociendo de antemano la invención, el Señor Examinador está seleccionando condiciones específicas o etapas lógicas dentro del documento D1, las cuales modifica, según sus "propios conocimientos", de forma que permiten construir la materia reclamada por la reivindicación 1 de la presente solicitud divisional. Dichas modificaciones de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido, vale la pena resaltar que, al tener conocimiento de la invención, es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estas condiciones técnicas resuelven el problema planteado. Sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "*saltar a la vista de manera clara y directa*" a partir de las enseñanzas de D1 el proceso de preparación del compuesto intermedio 13a que es por lo menos 90% diastereoméricamente puro, como el considerado en la presente invención, y al no tenerse "*certeza clara y manifiesta*" de que el tiempo de reacción tiene un impacto significativo en la pureza diastereomérica de un compuesto, es claro que el documento D1 no puede de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

4. VIOLACIÓN DEL DERECHO AL DEBIDO PROCESO Y A LA DEBIDA DEFENSA POR PARTE DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO.

Finalmente, y habiendo discutido a profundidad el inequívoco carácter inventivo de la presente invención, me permito demostrar que el rechazo de la solicitud divisional por parte de ese Despacho es una manifiesta violación al derecho fundamental al debido

proceso así como al derecho a la debida defensa, toda vez que no se le dio la oportunidad al solicitante de la divisional en cuestión, de tener un trámite independiente como cualquier usuario del sistema de Propiedad intelectual en Colombia, y que su solicitud tuviera un estudio de fondo independiente por parte de la SIC, en los términos del Artículo 45 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Tal como se ha señalado anteriormente, dentro de la Resolución Número **52481**, ese Despacho resolvió rechazar la divisional, debido a que según la opinión del señor Examinador, la materia reclamada a la que se refiere la presente solicitud, corresponde a la misma materia reclamada en la solicitud parental, y en consecuencia, considerando que se trata de materia que *"ya había sido evaluada en (...) el capítulo reivindicatorio de la solicitud parental radicado bajo el No. 14-093468-0002-0000 (...)".*

En virtud de lo anterior, y teniendo claro que la presente solicitud divisional es un proceso independiente a la solicitud parental en virtud de lo establecido en el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, me permito señalar que es deber de la oficina examinadora darle trámite autónomo a la solicitud divisional y por tanto, es deber del examinador realizar el concepto técnico señalado en el Artículo 45 de la mencionada Decisión.

En este orden de ideas, en caso que el examinador haya encontrado objeciones relacionadas con la patentabilidad de la invención o que la misma no cumple con los requisitos establecidos en la normatividad vigente, es obligación de la Superintendencia notificar tal concepto a fin que el solicitante responda en la debida forma y en el término establecido. Sin embargo, la Superintendencia de Industria y Comercio omitió su deber de emitir el concepto técnico de fondo establecido en el Artículo 45 de la Decisión Andina 486 de 2000 ya que se emitió la Resolución Número 52481, alegando la negación de la divisional bajo el argumento que la solicitud fraccionaria contiene materia que ya había sido evaluada en *"(...) el capítulo reivindicatorio de la solicitud parental radicado bajo el No 14-093468- 00002-0000 mediante examen de fondo comunicado a través del Oficio 4579, en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, notificado por fijación en lista el 12 de mayo de 2015".*

No obstante, vale señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio correspondiente a la presente solicitud divisional en ningún caso reclama la misma materia que es objeto de la solicitud parental (*actualmente concedida*) bajo el radicado No. 14-093468-0007-0000, y por lo tanto, tal afirmación no es aplicable al presente caso.

Ahora, si bien es cierto que en Colombia no se acepta la doble patentabilidad, esto es, dos patentes concedidas para un mismo objeto, esto no es requisito ni motivo para que la divisional sea denegada de plano y no sea aceptada a trámite, sin que se efectúe un estudio de fondo independiente correspondiente. Tan es así, que con fin de poder dilucidar el examinador que existe un doble patentamiento, deberá efectuar un estudio de fondo y en ese sentido emitir un concepto técnico a la luz del Artículo 45 de la Decisión Andina, comunicando esa objeción de que existe un solapamiento claro de materia y en consecuencia un posible doble patentamiento, para que el solicitante tenga la oportunidad legal de defenderse (*Debido proceso*) frente a esa objeción. Si la objeción se mantiene, se podrá proceder a emitir una negación de fondo de la solicitud, pero no es oportuno el rechazo de plano, tal como lo ha efectuado ese Despacho frente a la presente solicitud divisional.

i) El rechazo de la solicitud divisional va en contra de los lineamientos propios de la SIC, establecidos en la "Guía para examen de solicitudes de patente y modelo de utilidad".

Al respecto del examen de solicitudes divisionales, la "Guía para examen de solicitudes de patente y modelo de utilidad" establece lo siguiente:

"...el examinador debe verificar si se presentaron solicitudes fraccionarias. En caso afirmativo, debe asegurarse que ninguna de las fraccionarias implique una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud parental.

*Debe analizar las solicitudes fraccionarias junto con la solicitud parental para identificar si después de la división se mantiene materia superpuesta. Si las solicitudes fraccionarias no están bien presentadas porque haya materia que esta reivindicada en más de una de ellas (materia superpuesta) **se aceptarán todas para examen**; sin embargo en el examen de cada una de las fraccionarias se requerirá la corrección del error, es decir que se retire esa materia de una de ellas y se deje solo en la otra. Esto quiere decir que el estudio de cada una las fraccionarias deberá efectuarse de manera simultánea".¹ (Resaltado fuera del texto).*

¹ Guía para examen de solicitudes de patente y modelo de utilidad. (2012) Superintendencia de Industria y Comercio. Sección 2.1.3 página 26.

Teniendo en cuenta los lineamientos establecidos en tal Guía, es claro que en caso de que el examinador realice objeciones a la patentabilidad de la solicitud, ese Despacho deberá aceptar a examen la divisional y requerir al solicitante dentro de dicho trámite para que corrija esta superposición de materia. Esto por supuesto se entiende deberá hacerse mediante un requerimiento de Artículo 45, y no mediante una resolución de negación como se hizo en el presente caso.

Así las cosas, si el examinador considera que la materia reclamada en la divisional ya fue objeto de estudio, no es procedente una negación de la divisional por parte de la SIC, sino que la misma debe ser aceptada a trámite para que se emita un requerimiento en el cual se informe al solicitante sobre el solapamiento de materia y el estudio ya realizado y así mismo éste tenga la oportunidad de superar la mencionada objeción.

En este orden de ideas, es claro que a la divisional presentada bajo el número de expediente No. 15-182.435, se le ha debido dar el trámite correspondiente como a cualquier solicitud de patente, haciéndole un estudio de fondo que permitiera al solicitante tener la oportunidad de responder cualquier objeción a la patentabilidad que el examinador pudiera tener.

ii) El rechazo de la solicitud divisional va en contra del derecho al debido proceso y el derecho de defensa.

Para finalizar, el hecho que ese Despacho haya negado a mi representada la posibilidad de que se hiciera un estudio de fondo en relación con la patentabilidad de la solicitud divisional 15-182.435, trámite que se debe dar a cualquier divisional, es una clara violación del derecho al debido proceso, contemplado en el Artículo 29 de nuestra Constitución Política, la cual establece que el derecho al debido proceso es un derecho fundamental que se debe aplicar tanto a las actuaciones judiciales como a las administrativas.

De igual forma, el Nuevo Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso administrativo, establece que una de las finalidades de las autoridades administrativas (en este caso la SIC) es garantizar dentro de los procedimientos administrativos el principio del debido proceso y en virtud de este el derecho a una defensa:

Artículo 3: "...1. En virtud del principio del debido proceso, las actuaciones administrativas se adelantarán de conformidad con las normas de procedimiento y competencia establecidas en la Constitución y la Ley, con plena garantía de los derechos de representación, defensa y contradicción..." (Resaltado fuera del texto).

Así las cosas, queda claro que el hecho de que la presente solicitud divisional haya sido negada, sin la posibilidad de que se le haya hecho un estudio de fondo independiente en relación con la patentabilidad de la misma, es una clara vulneración del derecho al debido proceso y a la debida defensa, toda vez que el solicitante no tuvo la oportunidad de controvertir con argumentos de fondo las objeciones que se pudieran tener en relación con los méritos de la solicitud, sino que ahora debe solicitar la aceptación de la misma mediante este recurso, con el fin de que se revoque una negación que no está sustentada en la ley.

En el caso en cuestión, los requisitos específicos para aceptar el trámite de una divisional son claros y fueron cumplidos a cabalidad por parte de mi representada, razón por la cual ese Despacho ha debido el estudio de fondo correspondiente, manteniendo así el espíritu del debido proceso, y del derecho de defensa, dando la oportunidad al solicitante de dar respuesta a las objeciones de fondo (patentabilidad, doble patentamiento, etc..) y obtener así, una decisión fundamentada en relación con la patentabilidad de la misma. Sin embargo, el hecho de haber rechazado la divisional tal como lo hizo es una clara violación de los derechos antes mencionados.

II. CONCLUSIÓN

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado goza de un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D1, razón por la cual dicha materia es clara merecedora del privilegio de patente solicitado.

Asimismo, me permito señalar que la materia reclamada en la presente solicitud divisional no ha sido objeto de ningún estudio independiente por parte de ese Despacho, siendo esto una clara violación a las *Guías para examen de patentes y modelos de utilidad* emitidas por esa Entidad y al derecho constitucional al debido proceso y defensa.

Por lo tanto amablemente solicito a su Despacho proceder con el estudio de patentabilidad de la presente solicitud divisional.

III. PETICIÓN

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a revocar la Resolución Número 52481, con el fin de darle el trámite establecido en la normatividad andina a la solicitud divisional de la referencia, y se proceda a examinar la misma a la luz de los argumentos presentados, y en consecuencia se conceda el privilegio de patente solicitado.

IV. PODER

En este punto, me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria fue allegado junto con mi memorial del 29 de Septiembre de 2015.

V. ANEXOS

Anexo al presente recurso me permito presentar copia del artículo "Practical synthesis, separation and stereochemical assignment of the PMPA pro -drug GS-7340", de Chapman, H., Kernan, M., Prisbe, E., Rohloff, J., Sparacino, M., Terhorst, T., Yu, R en *Nucleotides & Nucleic Acids* (2001), 20 (4-7), págs. 621 a 628.

VI. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C., Colombia.

Del Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids

An International
Journal for Rapid
Communication

Marcel Dekker, Inc.



Toll-Free Phone: 1-800-228-1160

Send your order and payment to:

Marcel Dekker, Inc.
Journal Customer Service
P.O. Box 5017
Monticello, NY 12701-5176
Phone: (845) 796-1919
Fax: (845) 796-1772

Or by e-mail to:

jrnorders@dekker.com

For claims and inquiries:

custserv@dekker.com

Send your request for a complimentary sample
copy or advertising information to:

Marcel Dekker, Inc.
Promotion Department
270 Madison Avenue
New York, NY 10016-0602
Phone: (212) 696-9000
Fax: (212) 685-4540

Or by e-mail to:

journals@dekker.com

To purchase offprints of articles that appear in any
Marcel Dekker, Inc. journal:

offprints@dekker.com

To inquire about special sales and bulk purchases of
Marcel Dekker, Inc. journals:

bulksale@dekker.com

A COMPLETE LISTING OF **ABSTRACTS** FOR CURRENT ISSUES,
TABLES OF CONTENTS, AND **INSTRUCTIONS TO AUTHORS**
REGARDING MANUSCRIPT PREPARATION AND SUBMISSION FOR ALL MARCEL DEKKER, INC.
JOURNALS CAN BE FOUND ON OUR WEBSITE AT:

<http://www.dekker.com>

PRACTICAL SYNTHESIS, SEPARATION, AND STEREOCHEMICAL ASSIGNMENT OF THE PMPA PRO-DRUG GS-7340

H. Chapman,* M. Kernan, E. Prisbe, J. Rohloff, M. Sparacino,
T. Terhorst, and R. Yu

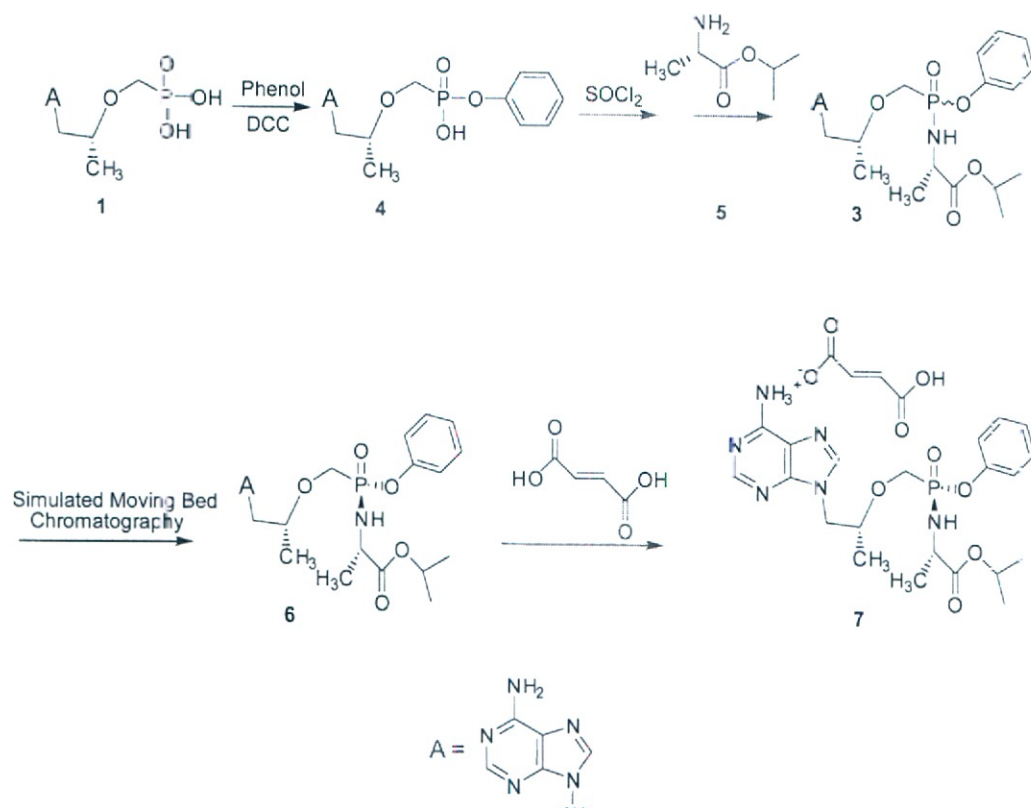
Gilead Sciences, 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404

ABSTRACT

The practical synthesis of a mixed phenoxy-amidate derivative of PMPA with high oral bioavailability and favorable pharmacokinetics is described. The non-stereoselective synthetic route produces a 1:1 mixture of two diastereomers at phosphorous. Simulated moving bed chromatography using Chiralpak AS enabled kilo-scale isolation of the more potent diastereomer (GS-7340). The GS-7340 phosphorous chiral center was found to be (*S*) by X-ray crystallography.

The nucleotide analog, 9-[2-(*R*)-phosphonomethoxypropyl]adenine (PMPA, **1**) (1) has shown potent activity against human immunodeficiency virus *in vitro* (2). The lipophilic diester pro-drug, tenofovir disoproxil fumarate (**2**), is currently in advanced clinical evaluation as an oral AIDS therapy (3). Continuing research into novel PMPA pro-moieties has recently led to the identification of the mixed phenoxy-amidate derivative of PMPA (**3**) which was designated as GS-7171 (Fig. 1). Due to the asymmetric center at phosphorous and non-stereoselective synthetic route, GS-7171 was composed of a 1:1 mixture of two diastereomers (the (*R*)-PMPA side-chain and L-amino acid ester were homochiral starting materials). The high oral bioavailability and favorable tissue-selective distribution of GS-7171 made it a promising candidate for further development. To ascertain the properties of the individual diastereomers, a method to separate them was needed.

*Corresponding author.



Scheme 1.

McGuigan and coworkers have recently reported related phenoxy-amidate pro-drugs of the monophosphates of antiviral nucleoside analogs (4). Although these compounds are also P-chiral diastereomeric mixtures, the issues of diastereomer separation and differential activity have not been addressed. This communication discloses a solution to the diastereomer "problem" that may be generally applicable.

The additional pre-clinical testing required a kilogram-scale preparation of the pure diastereomers. Esterification of the soluble triethylamine salt of PMPA (1) with phenol using dicyclohexylcarbodiimide (DCC) in hot 1-methyl-2-pyrrolidinone (NMP) afforded a 51% yield of PMPA monophenyl ester (4). Activation of (4) with thionyl chloride in dichloromethane gave the phosphonochloridate, which smoothly coupled with an excess of isopropyl L-alanine (5) to give the GS-7171 mixture (3) in 47% yield (unoptimized). Both steps were readily performed on multi-kilogram scale in standard pilot plant equipment.

Initially, the component diastereomers of amidate prodrug analogs were separated with repeated HPLC purifications on a preparative C18 column. The marginal resolution of the diastereomers on this system (Fig. 2) necessitated multiple passes but culminated in isolation of ~100 mg of each isomer enriched to >95:5 purity. *In vitro* HIV assay showed that the less retained isomer (GS-7340, 6) was more potent by a factor of ~10 and was selected as the candidate for additional testing.

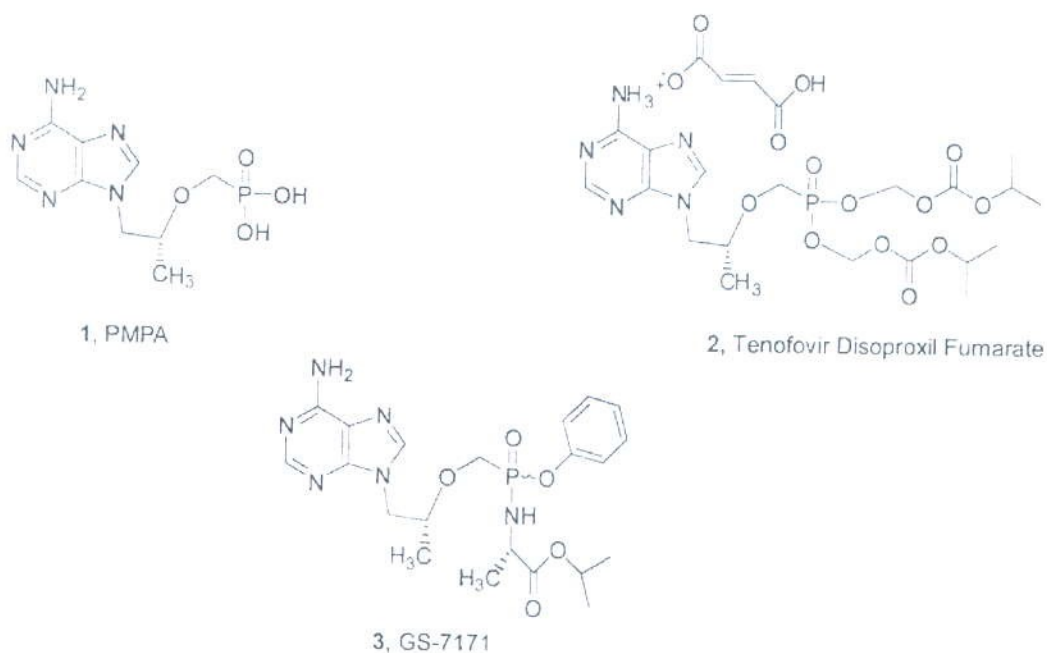


Figure 1.

Screening of commercially available chiral stationary phases revealed that Diacel's Chiralpak AS with a mobile phase of 30% methanol in acetonitrile was a markedly more efficient chromatographic system (5) (Fig. 3). The remarkable resolution of the diastereomers ($\alpha \sim 9$) and the high solubility of GS-7171 in the mobile phase (>300 g/L) allowed facile diastereomer separation. Using a

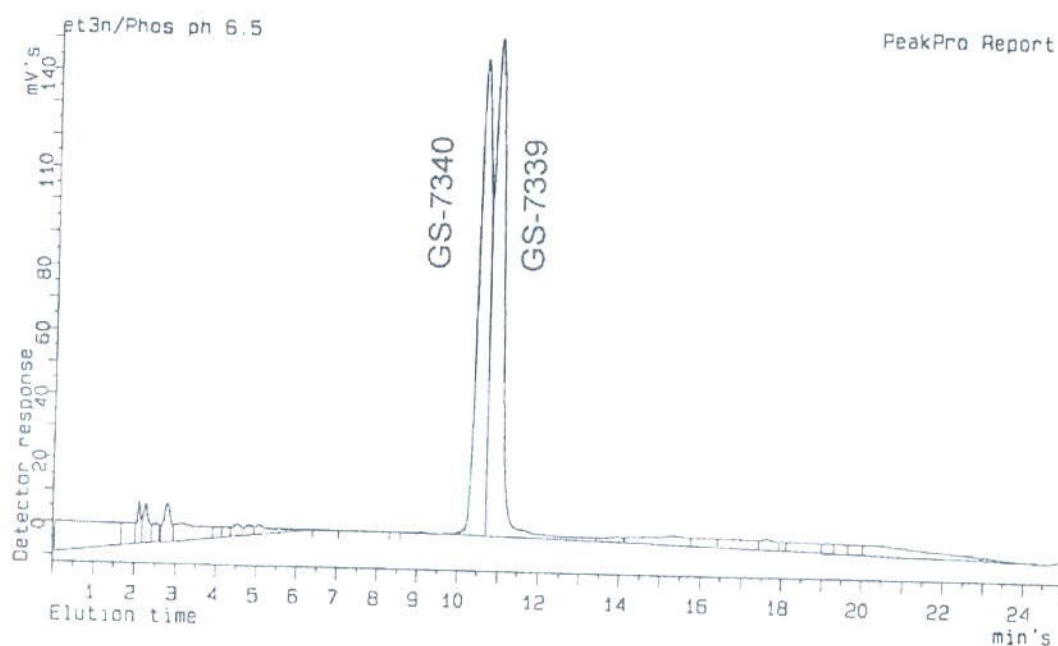


Figure 2. HPLC separation of the GS-7171 component diastereomers on C18 column packing.

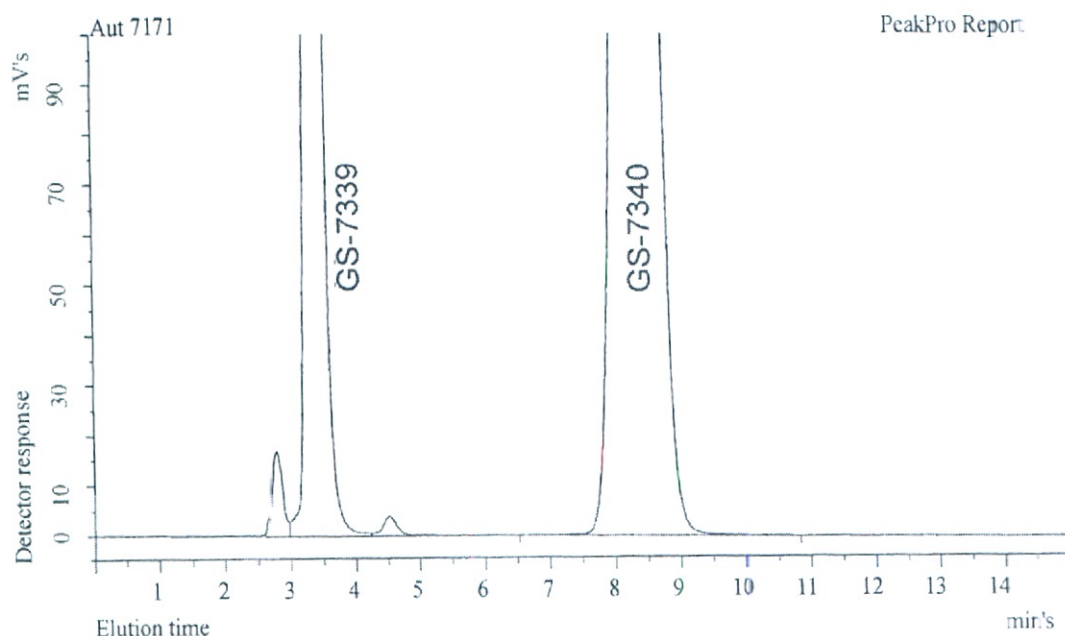


Figure 3. HPLC separation of the GS-7171 component diastereomers on Chiralcel AS column packing.

laboratory-scale simulated moving bed chromatography (6) system composed of ten Chiralpak AS (7) columns in series allowed separation of >1 kg/day of mixture (8). The desired isomer, GS-7340, (6), was recovered in nearly quantitative yield and >98% diastereomeric purity.

After chromatographic purification, GS-7340 was readily crystallized as the free base or as the fumarate salt (7). Needles of GS-7340 free base were grown from water.

Structure determination by X-ray crystallography (9) allowed definitive assignment of the phosphorous chiral center as (*S*) (Fig. 4) in the more active isomer, GS-7340.

In summary, a practical kilo-scale process for synthesis and purification of the phenoxy-amidate pro-drug GS-7340 has been developed. The first correlation of activity with phosphorous absolute configuration in a phenoxy-amidate pro-drug has been made. Research into a diastereoselective synthetic process for GS-7340 is ongoing.

EXPERIMENTAL

[(*R*)-2-(Phenylphosphonomethoxy)propyl]adenine **4**

A glass-lined reactor was charged with anhydrous PMPA, (**1**) (14.6 kg, 50.8 mol), phenol (9.6 kg, 102 mol), and 1-methyl-2-pyrrolidinone (39 kg). The mixture was heated to 85°C and triethylamine (6.3 kg, 62.3 mol) added. A solution of 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (17.1 kg, 82.9 mol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (1.6 kg) was then added over 6 hours at 100°C. Heating was continued for 16 hours.

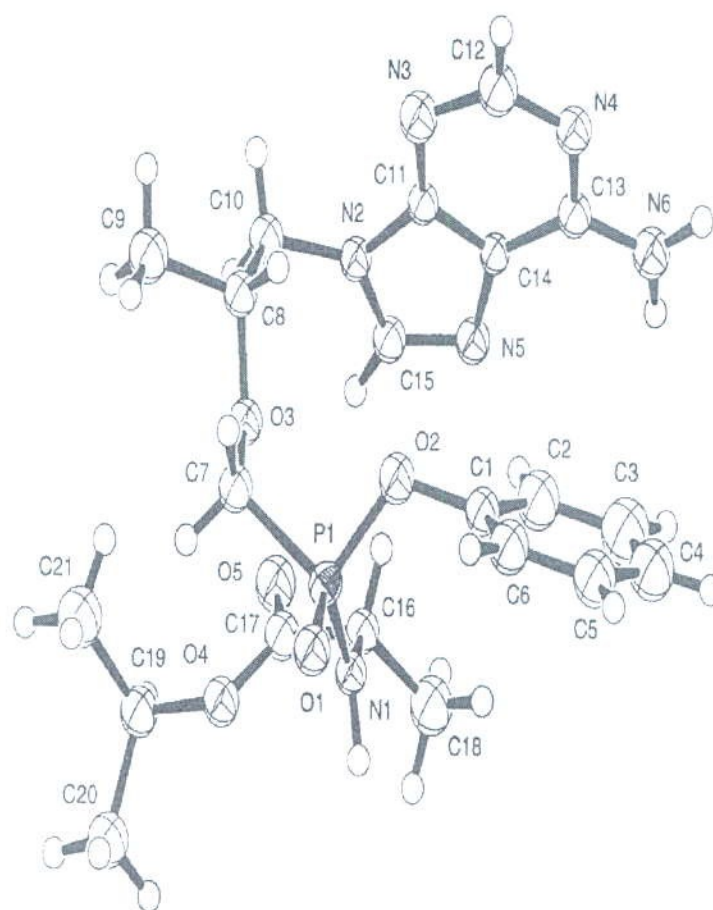


Figure 4. Crystal Structure of GS-7340. (6).

The reaction was cooled to 45°C, diluted with water (29 kg), and cooled to 25°C. Solids were removed by filtration and rinsed with water (15.3 kg). The combined filtrate and rinse was concentrated to a tan slurry under reduced pressure, water (24.6 kg) was added, and adjusted to pH 11 with NaOH (25% in water). Suspended solids were removed by filtration through diatomaceous earth (2 kg) followed by a water (4.4 kg) rinse. The combined filtrate and rinse was extracted with ethyl acetate (28 kg). The aqueous solution was adjusted to pH 3.1 with HCl (37% in water) (4 kg), precipitating crude **4** which was isolated by filtration and washed with methanol (12.7 kg). The wet product was slurried in methanol (58 kg), isolated by filtration, washed with methanol (8.5 kg), and dried under reduced pressure to yield **4** as a white powder (9.33 kg, 51% yield). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 1.2 (d, 3H), 3.45 (q, 2H), 3.7 (q, 2H), 4 (m, 2H), 4.2 (q, 2H), 4.35 (dd, 2H), 6.6 (d, 2H), 7 (t, 1H), 7.15 (t, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.2 (s, 1H); ³¹P NMR (72 MHz, D₂O, δ): 15.0 (decoupled).

Isopropyl L-alanine **5**

A glass-lined reactor was charged with L-alanine (7.1 kg, 80 mol) and isopropanol (35.6 kg). The slurry was heated to reflux and chlorotrimethylsilane

(14.6 kg, 134 mol) added over 69 minutes. Reflux was continued for 3 hours at which time the reaction was homogeneous. Volatiles were removed by distillation at atmospheric pressure until the pot temperature reached 125°C. The pot residue was cooled to 34°C and diethyl ether (50 kg) added with vigorous stirring and further cooling to 21°C. Vigorous agitation was continued until crystals formed. The slurry was cooled to about 0°C. The solid isopropyl L-alanine hydrochloride was isolated by filtration, rinsed with diethyl ether (5 kg), and dried to 12.35 kg off-white deliquescent crystals. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.2 (m, 6H), 1.7 (d, 3H), 4.2 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 8.6 (m, 3H). The free base isopropyl L-alanine was prepared by combining a solution of isopropyl L-alanine hydrochloride, (9.12 kg, 54 mol), in tetrahydrofuran (34 kg), with a solution of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (5.48 kg, 49 mol) in tetrahydrofuran (15.5 kg) in a glass-lined reactor. Solid 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane hydrochloride precipitated and was removed by filtration. Tetrahydrofuran was removed from the isopropyl L-alanine in the filtrate by careful distillation under reduced pressure. The product isopropyl L-alanine (**5**) was isolated as an oil for use immediately in the next step without further processing or characterization.

GS-7171 3

A glass-lined reactor was charged with [(*R*)-2-(phenylphosphonomethoxy)-propyl]adenine (**4**), (9.12 kg, 25.1 mol) and acetonitrile (30.7 kg). Thionyl chloride (6.57 kg, 56.7 mol) was added while maintaining the mixture below 50°C. The mixture was heated at 75°C until solids dissolved, then the reaction temperature was increased to 80°C and volatiles (11.4 kg) collected by atmospheric distillation under nitrogen. The pot residue was cooled to 25°C, diluted with dichloromethane (41 kg), and cooled to -29°C. A solution of isopropyl L-alanine (**5**) (ca. 7.1 kg, 54 mol) in dichloromethane (36 kg) was added over 60 minutes at -18°C followed by triethylamine (7.66 kg, 75.7 mol) over 30 minutes at -18 to -11°C. The reaction mixture was warmed to room temperature and washed with 10% aq. sodium dihydrogenphosphate solution (5 $\times$ 15.7 kg). The organic solution was dried with anhydrous sodium sulfate (18.2 kg), filtered, rinsed with dichloromethane (28 kg), and concentrated to an oil under reduced pressure. Acetone (20 kg) was charged to the oil and the mixture concentrated under reduced pressure. Acetone (18.8 kg) was again charged to the resulting oil. Half the product solution was purified by chromatography over a 38 $\times$ 38 cm bed of 22 kg silica gel 60 (230 to 400) mesh. The column was eluted with 480 kg acetone. The purification was repeated on the second half of the oil using fresh silica gel and acetone. Clean product bearing fractions were concentrated under reduced pressure to an oil. Acetonitrile (19.6 kg) was charged to the oil and the mixture concentrated under reduced pressure. Acetonitrile (66.4 kg) was again charged and the solution chilled to 0 to -5°C for 16 hours. Solids were removed by filtration and the filtrate concentrated under reduced pressure affording 5.6 kg of **3** as a dark oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ):

1.1 (m, 12H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (m, 5H), 4.2 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.2 (s, 2H), 7.05 (m, 5H), 8.0 (s, 1H), 8.25 (d, 1H); ^{31}P NMR (72 MHz, CDCl_3 , δ): 21.0, 22.5 (decoupled).

9-[(R)-2-[[(S)-[(S)-1-(Isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]-phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenine **6**

GS-7171 (**3**), 2.8 kg, was purified by continuous simulated moving bed chromatography. Ten columns filled with 10 cm by 5 cm beds of packing, 20 micron Chiralpak AS (1.2 kg) were used. The columns were eluted with 30% methanol in acetonitrile. Product bearing fractions were concentrated to a solution of **6** in acetonitrile (2.48 kg). The solution solidified to a crystalline mass wet with acetonitrile on standing. The crystalline mass was dried under reduced pressure to a tan crystalline powder, 1.3 kg **6**, 98.7% diastereomeric purity by HPLC: mp 117–120°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.15 (m, 12H), 3.7 (t, 1H), 4.0 (m, 5H), 4.2 (dd, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 7.1 (m, 5H), 8.0 (s, 1H), 8.2 (s, 1H); ^{31}P NMR (72 MHz, CDCl_3 , δ): 21.0 (decoupled).

9-[(R)-2-[[(S)-[(S)-1-(Isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]-phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenine Fumarate (**1:1**) **7**

A glass-lined reactor was charged with 9-[(R)-2-[[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenine (**6**), (1.29 kg, 2.71 mol), fumaric acid (284 g, 2.44 mol), and acetonitrile (24.6 kg). The mixture was heated to reflux to dissolve the solids, filtered while hot, and cooled to 5°C for 16 hours. The product was isolated by filtration, rinsed with acetonitrile (9.2 kg), and dried to 1.33 kg **7** as a white powder: mp 119.7–121.1°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -41.7^\circ$ (*c* 1.0, acetic acid).

REFERENCES

1. Schultze, L. M.; Chapman, H. H.; Dubree, N. J.; Jones, R. J.; Kent, K. M.; Lee, T. T.; Louie, M. S.; Postich, M. J.; Prisbe, E. J.; Rohloff, J. C.; Yu, R. H. *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 1853–1856.
2. Balzarini, J.; Aquaro, S.; Perno, C. F.; Witvrouw, M.; Holy, A.; De Clercq, E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1996**, 219, 337.
3. Schooley, R.; Myers, T. R.; Ruane, P.; Beall, G.; Lampiris, H.; McGowan, I. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) for the Treatment of HIV Infection. Presented at the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September, 1999.
4. a) Siddiqui, A. Q.; McGuigan, C.; Ballatore, C.; Zuccotto, F.; Gilbert, I. H.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4122–4128. b) Siddiqui, A. Q.; Ballatore,

- C.; McGuigan, C.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 393–399.
- c) McGuigan, C.; Tsang, H-W.; Sutton, P. W.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, **1998**, *9*, 109–115. d) McGuigan, C.; Tsang, H-W.; Cahard, D.; Turner, K.; Velaquez, S.; Salgado, A.; Bidois, L.; Naesens, L.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Antiviral Research*, **1997**, *35*, 195–204. e) McGuigan, C.; Salgado, A.; Yarnold, C.; Harries, T.Y.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, **1996**, *7*, 184–188. f) Balzarini, J.; Karlsson, A.; Aquaro, S.; Perno, C.-F.; Cahard, D.; Naesens, L.; DeClercq, E.; McGuigan, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1996**, *93*, 7295–7299.
5. Chapman, H.; Kernan, M.; Rohloff, J.; Sparacino, M.; Tenhorst, T. Purification of PMPA Amidate Prodrugs by SMB Chromatography and X-Ray Crystallography of the Diastereomerically Pure GS-7340. Submitted for publication in a supplement to *Nucleosides and Nucleotides* on the XIV International Roundtable: Nucleosides, Nucleotides and their Biological Applications, San Francisco, CA, September, 2000.
 6. Francotte, E. R.; Richert, P. *Journal of Chromatography A*, **1997**, *769*, 101–107.
 7. Chiral Technologies Inc., amylose-tris(alpha-methyl benzyl carbamate) coated on silica gel.
 8. Continuous simulated moving bed chromatography was performed by Aerojet Fine Chemicals, Rancho Cordova, CA.
 9. Single-crystal x-ray structure determination was performed by F. J. Hollander at University of California, Berkeley.