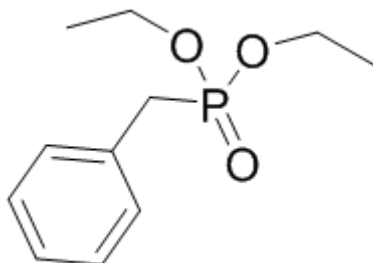


REIVINDICACIONES MODIFICADAS EN RESPUESTA A ARTICULO 45

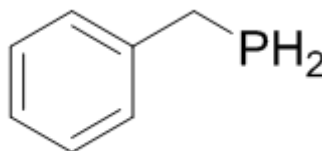
1. Un proceso para la preparación de tetrofosmina o su sal de adición de ácido, que comprende los pasos de:

a) reducir dietilbencilfosfonato de Fórmula 8



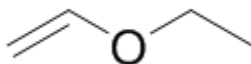
Fórmula 8

mediante tratamiento con un agente reductor en presencia de un disolvente, para proporcionar bencilfosfina de Fórmula 9;



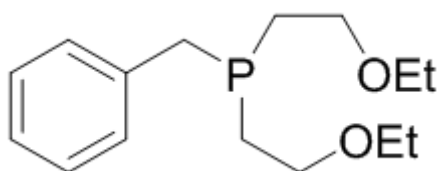
Fórmula 9

b) acoplar la bencilfosfina de Fórmula 9 con vinil etil éter de Fórmula 3



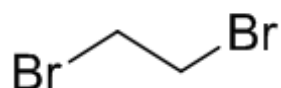
Fórmula 3

en presencia de un catalizador para proporcionar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4; con la condición de que dicha etapa de acoplamiento no se lleve a cabo en condiciones fotolíticas;



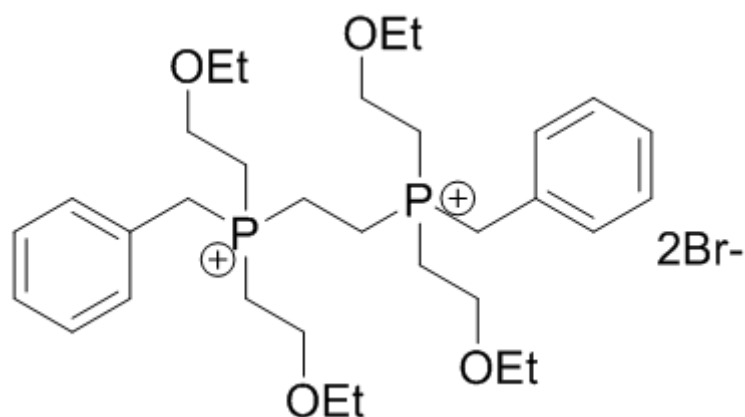
Fórmula 4

c) acoplar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4 con 1,2-dibromoetano de Fórmula 10,



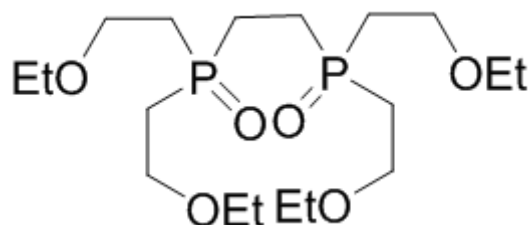
Fórmula 10

usando un disolvente, para proporcionar el bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil) fosfonio) de Fórmula 11;



Fórmula 11

d) convertir el bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2- etoxietil)fosfonio) de Fórmula 11 usando una base en presencia de un disolvente en óxido de etano-1,2-diilbis (bis(2-etoxietil)fosfina de Fórmula 12;



Fórmula 12

- e) desoxigenar óxido de etano-1,2-diilbis(bis (2-etoxietil)fosfina de fórmula 12 usando un reactivo en presencia de un disolvente para obtener tetrofosmina; y
 - f) convertir la tetrofosmina en la sal de adición de ácido de la misma.
2. El proceso de la reivindicación 1 para la preparación de tetrofosmina o su sal de adición de ácido que comprende los pasos de:
- a) reducir dietilbencilfosfonato de Fórmula 8 mediante tratamiento con hidruro de litio y aluminio en presencia de un disolvente seleccionado de éter, hidrocarburo alifático o aromático y una mezcla de los mismos para proporcionar bencilfosfina de Fórmula 9;
 - b) acoplar la bencilfosfina de Fórmula 9 con vinil etil éter de Fórmula 3 en presencia de iniciador de radicales, para proporcionar bencilbis(2- etoxietil)fosfano de Fórmula 4; con la condición de que dicha etapa de acoplamiento no se lleve a cabo en condiciones fotolíticas;
 - c) acoplar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4 con 1,2-dibromoetano de Fórmula 10 usando un disolvente seleccionado de éster, cetona, nitrilo, hidrocarburos alifáticos o aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados y mezclas de los mismos para proporcionar bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2- etoxietil)fosfonio) de Fórmula 11;
 - d) convertir el bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil)fosfonio) de Fórmula 11 usando hidróxido sódico acuoso en presencia de disolvente alcohólico en óxido de etano-1,2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina de Fórmula 12;
 - e) desoxigenar óxido de etano-1,2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina de Fórmula 12 usando hexaclorodisilano en presencia de disolvente aprótico para obtener tetrofosmina; y
 - f) convertir tetrofosmina en la sal de adición de ácido de la misma.

3. El proceso de la reivindicación 1, donde en la etapa a) el agente reductor utilizado se selecciona de hidruro de metal alcalino o álcali tal como hidruro de sodio, borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio (LAH), vitruro, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio trialcóxi aluminio; y el disolvente utilizado se selecciona entre éteres, hidrocarburos alifáticos o aromáticos y mezclas de los mismos, los éteres se seleccionan del grupo que comprende dietil éter, metil terc-butil éter (MTBE), diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano, hidrocarburos alifáticos o aromáticos se seleccionan de hexano, heptano, tolueno, xileno, benceno y una mezcla de los mismos; en donde en la etapa b) el catalizador usado se selecciona de compuestos iniciadores de radicales tales como α -azoisobutironitrilo (AIBN), 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (ABCN), peroxibenzoato de terc-amilo, 4,4'-azobis(ácido 4-cianovalérico), 2,2-bis(terc-butilperoxi)butano, 1,1-bis(terc-butilperoxi) ciclohexano, 2,5-bis(terc-butilperoxi)-2,5-dimetilhexano, 2,5-bis(terc-butilperoxi)-2,5-dimetil-3-hexino, Bis(1-(terc-butilperoxi)-1-metil etil)benceno, 1,1-bis(terc-butilperoxi)-3,3,5-trimetilciclohexano, peróxido de terc-butilhidro, peracetato de terc-butilo, peróxido de terc-butilo, peroxibenzoato de terc-butilo, carbonato de terc-butilperoxi isopropilo, hidroperóxido de cumeno, peróxido de ciclohexanona, peróxido de dicumilo, peróxido de lauroilo, peróxido de 2,4-pentanodiona, ácido peracético, peróxido de persulfato de potasio benzoilo ((PhCOO)₂), peróxido de metil etil cetona y peróxido de acetona.

4. El proceso de la reivindicación 1, donde en la etapa c) el disolvente utilizado se selecciona de ésteres, cetona, nitrilo, hidrocarburos alifáticos o aromáticos, éteres y mezclas de los mismos; y donde en la etapa d) el disolvente utilizado se selecciona entre agua, alcoholes, nitrilo y una mezcla de los mismos; y la base utilizada se selecciona de base orgánica o inorgánica, en donde la base inorgánica usada se selecciona de hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos seleccionados de tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato de cesio y mezclas de los mismos.

5. El proceso de la reivindicación 1, donde en la etapa e) el reactivo utilizado para la desoxigenación se selecciona de hexaclorodisilano, triclorosilano, alquil diclorosilano; y el disolvente utilizado se selecciona entre hidrocarburos alifáticos o aromáticos, disolventes de cloro y mezclas de los mismos.

6. El proceso de la reivindicación 1, para la preparación de tetrofosmina o su sal de adición de ácido, que comprende los pasos de:

- a) reducir dietilbencilfosfonato de Fórmula 8 mediante tratamiento con hidruro de litio y aluminio en presencia de metil terciario butil éter para proporcionar bencilfosfina de Fórmula 9;
- b) acoplar la bencilfosfina de Fórmula 9 con vinil etil éter de Fórmula 3 en presencia de α -azo-isobutironitrilo (AIBN) para proporcionar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4; con la condición de que dicha etapa de acoplamiento no se lleve a cabo en condiciones fotolíticas;
- c) acoplar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4 con 1,2-dibromoetano de Fórmula 10 usando acetonitrilo como disolvente para proporcionar el bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil)fosfonio) de Fórmula 11;
- d) convertir el bromuro de etano-1,2-diilbis(bencilbis(2-etoxietil)fosfonio) de fórmula 11 usando hidróxido de sodio acuoso en presencia de etanol como disolvente en óxido de etano-1,2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina de Fórmula 12;
- e) desoxigenar óxido de etano-1,2-diilbis(bis(2-etoxietil)fosfina de fórmula 12 usando hexaclorodisilano en presencia de tolueno como disolvente para obtener tetrofosmina; y
- f) convertir tetrofosmina en la sal de adición de ácido de la misma.

7. El proceso de la reivindicación 1, para la preparación de tetrofosmina o su sal de adición de ácido que comprende los pasos de:

- a) acoplar bencilfosfina de Fórmula 9 con vinil etil éter de Fórmula 3 para proporcionar bencilbis(2-etoxietil)fosfano de Fórmula 4; con la condición de que dicha etapa de acoplamiento no se lleve a cabo en condiciones fotolíticas; y
- b) convertir adicionalmente el compuesto de Fórmula 4 en tetrofosmina o su sal de adición de ácido.

8. El proceso de la reivindicación 1, para la preparación de sal de disulfosalicilato de tetrofosmina, que comprende los pasos de:

- a) disolver ácido 5-sulfosalicílico en agua;
- b) poner en contacto esta mezcla de reacción con tetrofosmina o la solución de la misma;
- y
- c) aislar la sal de disulfosalicilato de tetrofosmina.

9. El proceso de la reivindicación 8, donde en la etapa b) el disolvente utilizado para la preparación de la solución de tetrofosmina se selecciona de agua, alcohol, nitrilo y una mezcla de los mismos.

10. El proceso de la reivindicación 8 para la preparación de la forma polimórfica J de la sal de disulfosalicilato de tetrofosmina que comprende los pasos de:

- a) disolver ácido 5-sulfosalicílico en agua;
- b) poner en contacto esta mezcla de reacción con tetrofosmina; y
- c) aislar la sal de disulfosalicilato de tetrofosmina.