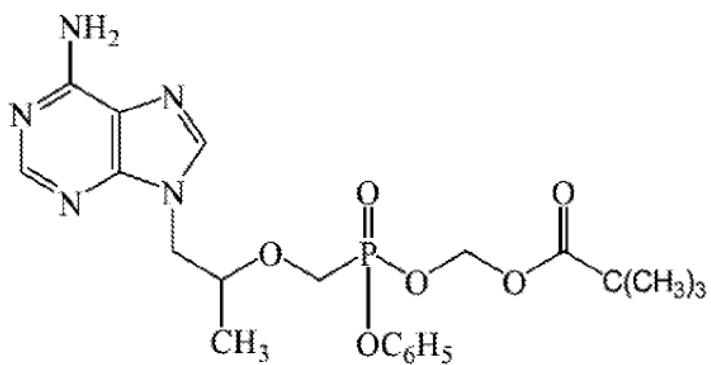


REIVINDICACIONES

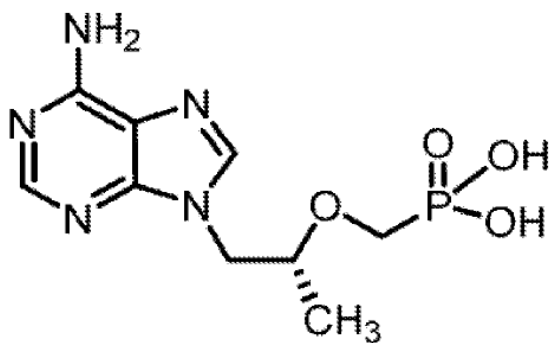
1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (1) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;



Fórmula (1)

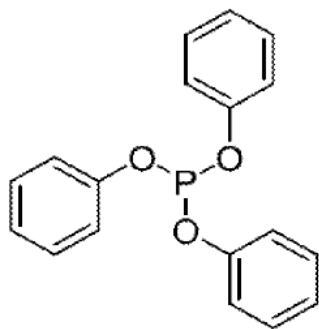
5 que comprende;

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2)

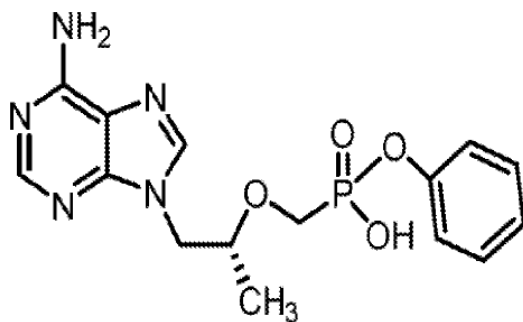


Fórmula 2

con trifenilfosfito

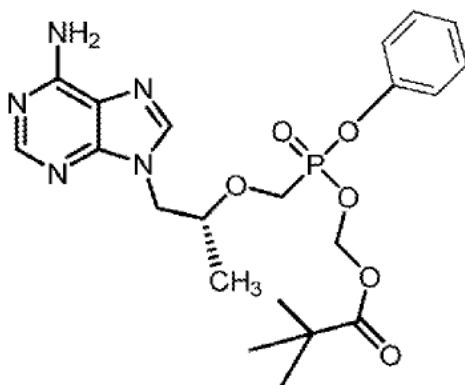


en presencia de una base y un disolvente para formar un compuesto de fórmula (3)



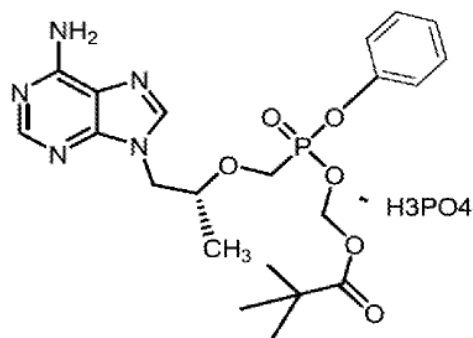
Fórmula (3);

- 5 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (3) con pivalato de clorometilo en presencia de un catalizador de transferencia de fase, una base y un disolvente para formar un compuesto de fórmula (4)



Fórmula (4).

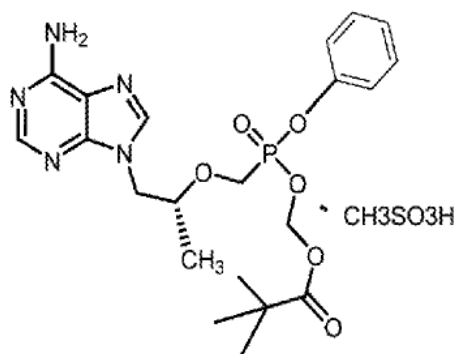
2. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además aislar el compuesto de fórmula (4) como una sal de fosfato (compuesto de fórmula (5a)).



Fórmula 5 (a)

5

o como una sal de mesilato (compuesto de fórmula (5b));



Fórmula 5 (b)

3. El procedimiento según la reivindicación 2, que comprende además convertir el compuesto de fórmula (5a) o el compuesto de fórmula 5(b) en una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (1).

4. El procedimiento según las reivindicaciones 2 o 3, en el que el
5 compuesto de fórmula (5a) o el compuesto de fórmula 5(b) se convierten en una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (1), ya sea aislando primero una base libre del compuesto de fórmula (1) o sin aislar una base libre del compuesto de fórmula (1), preferiblemente la base libre del compuesto de fórmula (1) se forma haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (5a) o el
10 compuesto de fórmula 5(b) con una base.

5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables tiene una pureza de más de aproximadamente el 95 %, preferiblemente al menos el 99 %, más preferiblemente al menos el 99,5 % por HPLC.

15 6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente en la etapa (a) comprende un disolvente aprótico polar, un disolvente aprótico no polar o una mezcla de los mismos.

7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente en la etapa (b) comprende un disolvente orgánico
20 aprótico, agua o una mezcla de un disolvente orgánico aprótico y agua.

8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base en la etapa (a) es una base orgánica que puede seleccionarse

del grupo que consiste en: trietilamina, diisopropilamina, dietilamina, piridina, picolina, piperidina, 2-metilimidazol, dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-diisopropiletilamina, 1,5-diazobicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diAzabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y mezclas de los mismos.

5 9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base en la etapa (b) es una base orgánica seleccionada del grupo que consiste en: trietilamina, diisopropilamina, piridina, picolina, dietilamina, DBU, piperidina, N,N-diisopropiletilamina y mezclas de las mismas.

10 10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente orgánico aprótico se selecciona del grupo que consiste en: acetonitrilo, propionitrilo, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, carbonato de dimetilo, carbonato de etileno, carbonato de propileno, dioxano, tetrahidrofurano, imetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

15 11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente orgánico aprótico es acetonitrilo, dioxano, carbonato de dimetilo o una mezcla de los mismos.

20 12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador de transferencia de fase se selecciona del grupo que consiste en: bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de metiltricaprilamonio, cloruro de metiltributilamonio, bromuro de

tetrametilamonio, bromuro de trimetilpropilamonio, cloruro de benciltributilamonio, bromuro de tetraetilamonio y mezclas de los mismos.

13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción de volumen del compuesto de fórmula (2) al disolvente
5 está en el intervalo de 1:1 a 1:5.

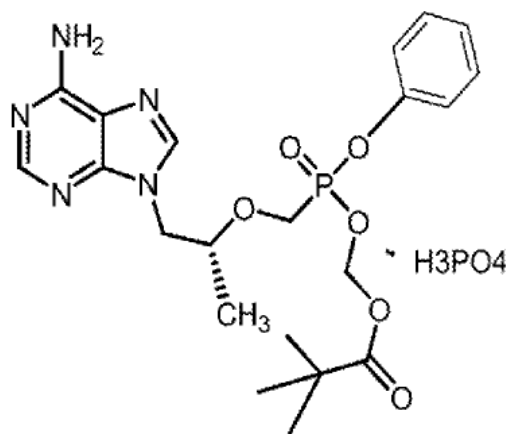
14. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (2) se trata con trifenilfosfito en presencia de trietilamina y dimetilaminopiridina y una mezcla de un disolvente aprótico polar y un disolvente aprótico no polar para formar el compuesto de fórmula (3).

10 15. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (2) se trata con trifenilfosfito en presencia de trietilamina y dimetilaminopiridina en una mezcla de acetonitrilo y tolueno a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 100 °C, para formar el compuesto de fórmula (3).

15 16. El procedimiento según la reivindicación 15, en el que la proporción de volumen de acetonitrilo a tolueno es de 1:1.

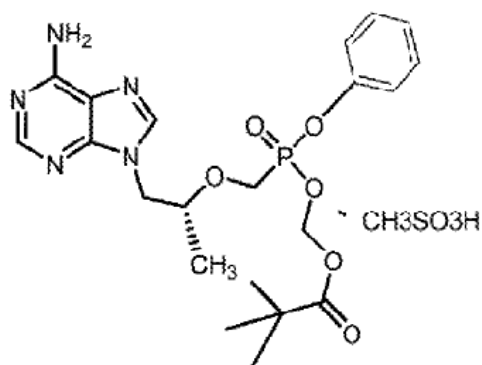
17. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (3) se hace reaccionar con pivalato de clorometilo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 55 °C a
20 aproximadamente 65 °C, preferiblemente durante aproximadamente 3 horas a aproximadamente 6 horas.

18. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (4) se convierte en una sal de fosfato (compuesto de fórmula 5(a))



Fórmula 5(a).

5 19. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (4) se convierte en una sal de mesilato (compuesto de fórmula 5(b)).



Fórmula 5 (b)

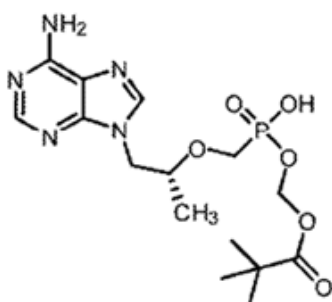
20, El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (4) se convierte en la sal de fosfato o sal de mesilato mediante la reacción con un ácido fosfórico o un ácido metanosulfónico para formar la respectiva sal de adición de ácido.

5 21. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal de fosfato (compuesto de fórmula (5a)) o sal de mesilato (compuesto de fórmula (5b)) se aísla y se hace reaccionar con una base para formar un compuesto de fórmula (1) o no se aísla y se hace reaccionar con una base para formar un compuesto de fórmula (1).

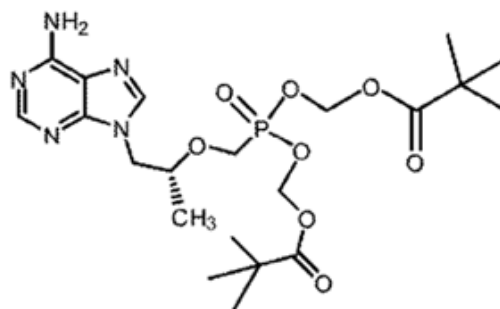
10 22. El procedimiento según la reivindicación 21, en el que el compuesto de fórmula (1) se aísla y se convierte en su sal de fumarato, o no se aísla y se convierte en su sal de fumarato, haciéndolo reaccionar con un ácido fumárico.

 23. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal de fosfato (compuesto de fórmula (5a)) o la sal de mesilato
15 (compuesto de fórmula (5b)) se aísla y se hace reaccionar con un ácido para formar una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (1), preferiblemente una sal de fumarato del compuesto de fórmula (1) haciéndolo reaccionar con un ácido fumárico.

 24. El procedimiento según las reivindicaciones 22 o 23, en el que la sal
20 de fumarato del compuesto de fórmula (1) contiene menos de aproximadamente el 0,5 % de impurezas de dipivalato, a saber; el compuesto de fórmula (4a) y el compuesto de fórmula (4b).



Fórmula (4a)



Fórmula (4b)

25. El procedimiento según las reivindicaciones 22 o 23, en el que la sal de fumarato del compuesto de fórmula (1) contiene una pureza por HPLC de más del 99 %.

5 26. Un compuesto de fórmula (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables obtenido mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene una pureza de más del 99 %.

27. Una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto según la reivindicación 26; y (b) uno o más excipientes farmacéuticamente
10 aceptables.

28. Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de la transcriptasa inversa de nucleótidos, tales como el VIH y/o el SIDA, que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de al menos un
15 compuesto según la reivindicación 26 o una composición farmacéutica según la reivindicación 27.

29. Uso de un compuesto según la reivindicación 26 o una composición farmacéutica según la reivindicación 27 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que responden a una inhibición de la actividad de la transcriptasa inversa de nucleótidos, tales como el VIH y/o el

5 SIDA.