

12

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECEIVED

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

10-37836

INVENTARIO

54. TÍTULO **"PROCESO E INTERMEDIARIOS PARA PREPARAR
INHIBIDORES DE INTEGRASAS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07C 41/30**

71. SOLICITANTE **GILEAD SCIENCES, INC.**

DOMICILIO **FOSTER CITY, ESTADO DE CALIFORNIA,
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. _____

(FORMA P 10)

11-04-2010

ANEXO

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037836- -00000-0000

Fecha: 2010-04-05 18:22:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **GILEAD SCIENCES, INC.**

Dirección: 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Foster City, Estado de California, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de California, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **DOWDY, Eric y PFEIFFER, Steven.**

Dirección: 1151 Campass Lane, #203, Foster City, California 94404 y 2727 Foxglove Ct., Pleasanton, California 94588.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/076002

Fecha: 11/09/08

Publicación Internacional No. WO 2009/036161 A1

Fecha: 19/03/09

⑥

Título (54)

"PROCESO E INTERMEDIARIOS PARA PREPARAR INHIBIDORES DE INTEGRASAS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 41/30 C07C 43/23, C07D 245/56

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

11/09/07

(31) Número de Solicitud

60/971,395

⑨

Comprobante de Pago No. 09-97.038 y 10-596

Fecha: 23/12/09 y 05/01/10

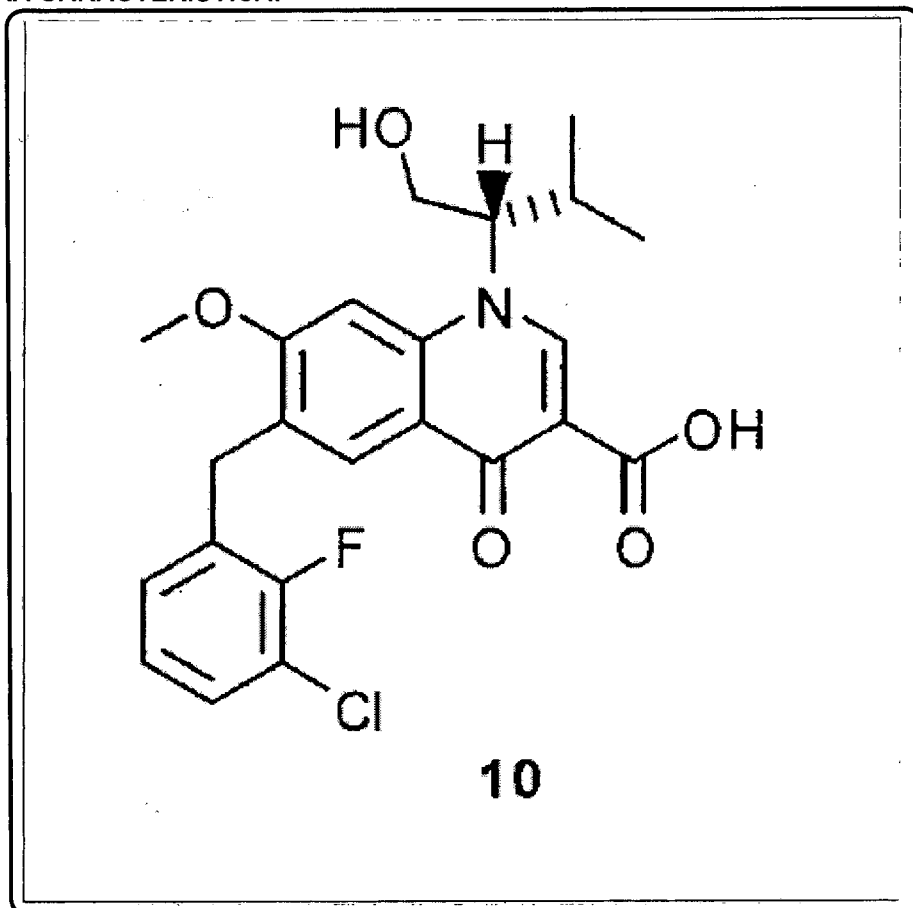
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de representación legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 97,038
FECHA : DICIEMBRE 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037836- -00000-0000

Fecha: 2010-04-05 18:22:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	36907905	23/12/2009	19,160,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01 01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

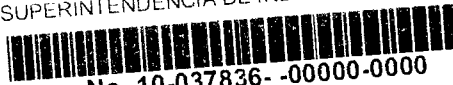
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

AIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 576
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037836-00000-0000

Fecha: 2010-04-05 18:22:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

***** CONVOICACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	VAL. PAGO
LLORCA Y CIA S. A	CONVOICACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	36907964	05/01/2010	5,235,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
	998 VALOR COMPLEMENTO TARJETA A43 ANTR	14,000.00
	TOTAL :	14,000.00

SON: CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-03-18-131
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

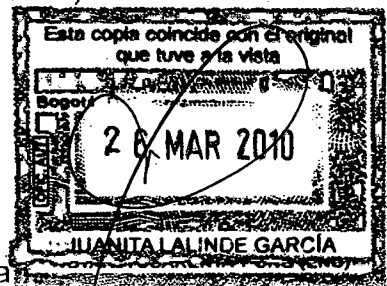
No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California



CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789638
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)

El Gran Sello del Estado de California
BOGOTÁ D.C.
EFECTOS DE LEGALIZACIONES

Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

JUANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
Firma Escobar
010647

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:52

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El 26 de febrero de 2010, ante mí, Robin Torres, Notario Público, compareció personalmente Frank P. Grassler,

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona(s) o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Robin Torres
Comisión # 1688290
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 15 de
septiembre de 2010

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello

Firma: (ilegible)

Firma del Notario Público

OPCIONAL

Aunque la información que aparece a continuación no se puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

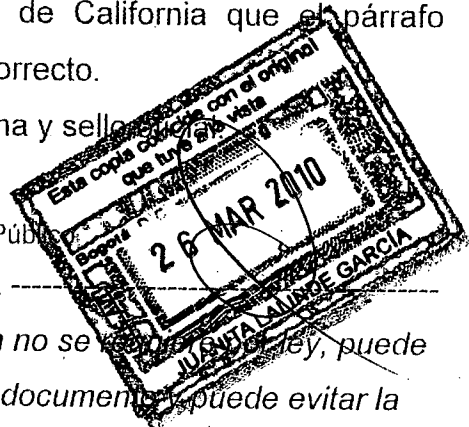
Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba:



Competencia Reivindicada por el Signatario

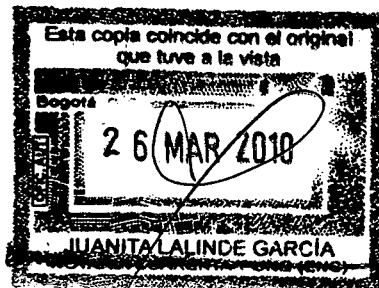
Nombre del Signatario: _____

- ☐ Persona Natural
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s): _____
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: _____

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá



Gilead Sciences, Inc.
Certificado de Término de Cargo Oficial

Yo, Brett A. Pletcher, por el presente certifico que la persona que aparece a continuación tiene un cargo en Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware (la "Sociedad"), indicado frente a su nombre en dicha fecha y que la firma que aparece frente a su nombre es la firma auténtica de dicha persona.

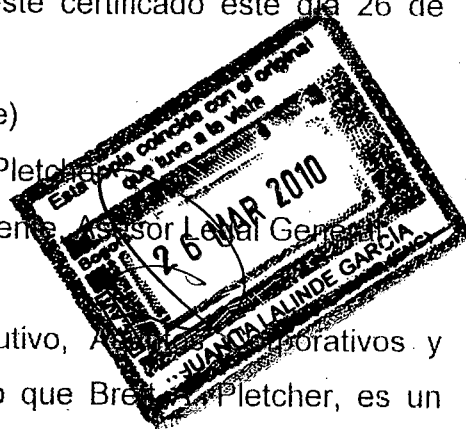
Nombre	Cargo	Firma
Frank P. Grassler	Vicepresidente, Propiedad Intelectual	(ilegible)

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este certificado este día 26 de febrero de 2010.

Por: (firma: ilegible)

Nombre: Brett A. Pletcher

Cargo: Vicepresidente



Yo, Gregg H. Alton, Vicepresidente Ejecutivo, Asuntos Corporativos y Médicos de la Sociedad, por el presente certifico que Brett A. Pletcher, es un Subsecretario de la Sociedad debidamente elegido, calificado y ejerciendo y que la firma que aparece anteriormente es su firma auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este Certificado de Término de Cargo Oficial este día 2 de marzo de 2010.

Por: (firma: ilegible)

Nombre: Gregg H. Alton

Cargo: Vicepresidente Ejecutivo,

Asuntos Corporativos y Médicos

Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

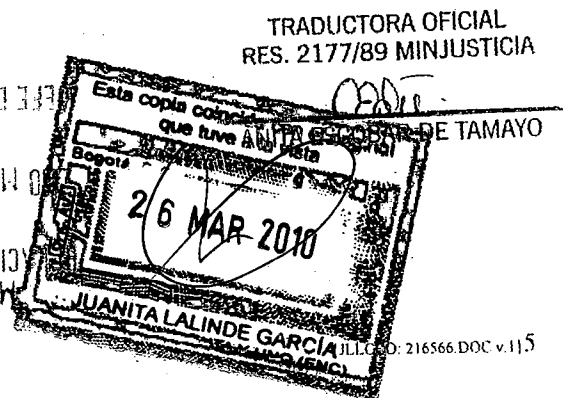
1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
5. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789639
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
Firma
8109010
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
CIENCIAS EXTERIORES
MAR 23 10:53
E.E. DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



CERTIFICADO DEL NOTARIO CON DECLARACION DE DECLARANTE DE CALIFORNIA

- ☒ Ver Documento Adjunto (el Notario debe tachar las líneas 1-6 a continuación)
- ☐ Ver la Declaración a Continuación (Las líneas 1-5 deben completarse únicamente por el signatario(s) del documento, *no* el Notario)

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

Firma del Signatario del Documento No. 1



Firma del Signatario del Documento No. 2 (si hubiese)

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este
día 26 de febrero de 2010, por

Robin Torres
Comisión # 1688290
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 15 de
septiembre de 2010

(1) Brett A. Pletcher,
quien me demostró con base en evidencia
satisfactoria ser la persona quien
compareció ante mí (.) (.)

(y

(2) _____
quien me demostró con base en evidencia
satisfactoria ser la persona quien
compareció ante mí.)

Firma (ilegible)

Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Certificado de Término de Cargo Oficial

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: Frank P. Grassler y Gregg H. Alton

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá



Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Angela Macedo
3. actuando como Notario Público, Estado de California
6. lleva el sello/timbre de Angela Macedo, Notario Público, Estado de California



CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789640
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010649
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

010649
ANGELA MACEDO
NOTARIO PÚBLICO
ESTADO DE CALIFORNIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 / A 10: 53
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

CERTIFICADO DEL NOTARIO DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 2 de marzo de 2010, por Gregg H. Alton, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí.

(firma (ilegible))

Angela Macedo, Notario Público

Angela Macedo
Comisión # 1787932
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 27 de enero de 2012



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Jeffrey W. Bullock
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el día 1 de marzo, A.D. de 2010
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0408025
9. Sello/Estampilla
Oficina del Secretario de
Delaware.
10. Firma: (ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010650

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.
2010 MAR 23 A 10:53

EL PRIMER ESTADO

YO, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GILEAD SCIENCES, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA OCHO DE MAYO, A.D. DE 2008, A LAS 3 P.M.

Sello

(firma: ilegible)

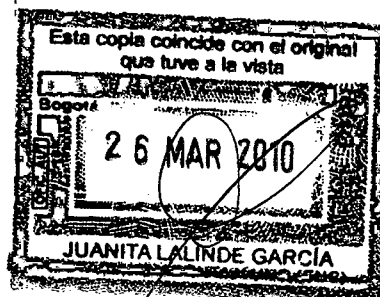
Jeffrey W. Bullock, Secretario de Estado

2129876 81

100228125

AUTENTICACION: 7840196

FECHA: 03-01-10



Estado de Delaware
Secretario de Estado
División de Sociedades
Entregado 03:09 PM 05/08/2008
REGISTRADO 03:00 PM 05/08/2008
SRV 080521394 - 2129876 REGISTRO

**CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.**

John C. Martin y Gregg H. Alton por el presente certifican lo siguiente:

Primero: El nombre original de la sociedad era Oligogen, Inc. y la fecha del Certificado de Constitución original ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware fue el 22 de junio de 2987.

Segundo: Ellos son el Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y Secretario debidamente elegidos y ejerciendo, respectivamente, de Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware.

Tercero: El Certificado de Constitución Modificado de la sociedad, en la forma adjunta al presente como Anexo A, ha sido adoptado de conformidad con las disposiciones de las Secciones 228, 242 y 245 de la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware por la Junta Directiva y los accionistas de la sociedad.

Cuarto: El Certificado de Constitución Modificado en su totalidad según se expresa en el Anexo A adjunto incorpora por referencia.



EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Gilead Sciences, Inc. ha ocasionado que este Certificado de Constitución Modificado sea firmado por su Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y afirmado por su Secretario este día 8 de mayo de 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

Por: (firma: ilegible)

JOHN C. MARTIN

Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo

ATESTA:

(firma: ilegible)

GREGG H. ALTON

Secretario



ANEXO A
CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.

I.

El nombre de la Sociedad es Gilead Sciences, Inc.

II.

La dirección de la oficina registrada de la Sociedad en el Estado de Delaware es 1209 Orange Street, en la Ciudad de Wilmington, Condado de New Castle, 19801, y el nombre del agente registrado de la Sociedad en el Estado de Delaware en dicha dirección es The Corporation Trust Company

III.

El propósito de la Sociedad es comprometerse en cualquier acto o actividad legítima para el cual una Sociedad pueda organizarse bajo la Ley General de Sociedades de Delaware.

IV.

A. La responsabilidad de los directores de la Sociedad por daños monetarios será eliminada hasta donde sea permitido bajo la ley de Delaware.

B. La Sociedad está facultada para proporcionar indemnización de agentes (según se define en la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware) por violación del deber para con la Sociedad y sus accionistas a través de disposiciones de estatutos, a través de acuerdos con los accionistas a través de resoluciones de los accionistas, o de lo contrario, a través de la indemnización de lo contrario permitida por la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware, sujeta a las limitaciones sobre dicha indemnización en exceso indicada en la Sección 102 de la Ley General de Sociedades de Delaware.

C. Cualquier revocación o modificación de este Artículo IV será posible y no afectará los derechos bajo este Artículo IV vigente en el momento de la



supuesta ocurrencia de un acto u omisión en actuar dando origen a la responsabilidad o indemnización.

V.

A. Esta Sociedad está facultada para emitir dos clases de acciones que serán designadas, respectivamente, "Acciones Ordinarias" y "Acciones Preferenciales". El número total de acciones que la sociedad está facultada para emitir es dos billones ochocientos cinco millones (2,805,000,000) de acciones. Dos billones ochocientos millones (2,800,000,000) de acciones serán Acciones Ordinarias, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001). Cinco millones (5,000,000) de acciones serán Acciones Preferenciales, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001).

B. Las Acciones Preferenciales pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está facultada, presentando un certificado según la Ley General de Sociedades de Delaware, para fijar o alterar de tiempo en tiempo la designación, poderes, preferencias y derechos de las acciones de cada serie y las salvedades, limitaciones o restricciones de ellas, incluyendo sin limitación los derechos de dividendos, tasa de dividendos, derechos de conversión, derechos de votación, derechos y términos de redención (incluyendo disposiciones del fondo de amortización), precio o precios de redención, y preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Preferenciales, y a establecer de tiempo en tiempo el número de acciones que constituyen una de las series y la designación de ella., o una de ellas (una "Designación de Acciones Preferenciales"); y a aumentar o disminuir el número de acciones de una serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de una serie sea disminuido de conformidad con la oración anterior, las acciones que



[JLLCCO: 216566 DOC v.1] 15

12

constituyen dicha disminución reasumirán el estado que tenían antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

VI.

Para la administración del negocio y para la conducción de los asuntos de la Sociedad, y en definición, limitación y regulación adicional de las facultades de la Sociedad, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según el caso, además se dispone que:

SECCION 1. JUNTA DIRECTIVA.

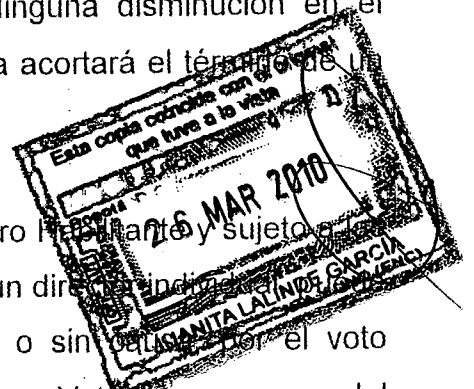
(a) Administración de la Sociedad. La administración del negocio y la conducción de los asuntos de la Sociedad se fijará en su Junta Directiva. El número de directores que conformarán la Junta Directiva será fijado exclusivamente por una o más resoluciones adoptadas de tiempo en tiempo por la Junta Directiva.

No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución, cada director servirá hasta que su sucesor haya sido debidamente elegido y habilitado hasta su muerte, renuncia o remoción. Ninguna disminución en el número de directores que conforman la Junta Directiva acortará el término de un director en el cargo.

(b) Remoción.

(i) Antes de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Junta Directiva, o un director individual puede ser removido del cargo en cualquier momento, con o sin causa, por el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público (según se define a continuación).

(ii) En o después de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Sección 1(b)(i) de este Artículo VI ya no aplicará y la Junta Directiva o un director individual puede ser removido del

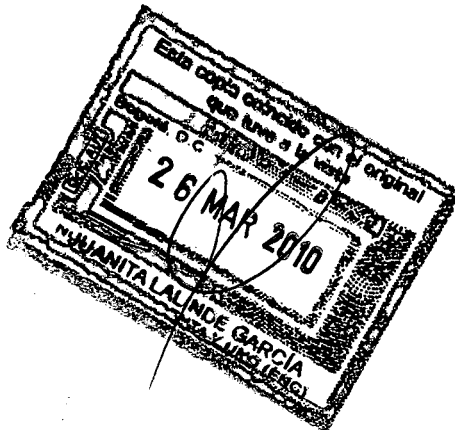


cargo en cualquier momento (A) con causa con el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público; o (B) sin causa con el voto afirmativo de los titulares de al menos 66-2/3% de las Acciones Votantes en manos del público.

(c) Vacantes. Una vacante en la Junta Directiva que resulte de la muerte, renuncia, inhabilitación, remoción u otra causa será llenada con (i) el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes que votan juntas como una sola clase; o (ii) con el voto afirmativo de una mayoría de los directores restantes entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Los directorios recientemente creados que resulten del aumento en el número de directores serán, a menos que la Junta Directiva determine por resolución que un voto afirmativo de los directorios recientemente creados sea llenado por los accionistas, será llenado únicamente con el voto afirmativo de los directores entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Un director elegido de conformidad con la oración anterior estará en el cargo durante el resto del término completo de la clase de directores en la cual el nuevo directorio fue creado o la vacante ocurrió y hasta que dicho sucesor del director haya sido elegido y habilitado.

SECCION 2. VOTACION ACUMULATIVA.

(a) Antes de la fecha en la cual la Sociedad ya no esté sujeta a la Sección 2115 del Código de Sociedades de California (la "Fecha de Registro Habilitante"), cada accionista facultado para votar en una elección de directores de la Sociedad puede acumular dichos votos de los accionistas y darle a un candidato un número de votos igual al número de directores que serán elegidos multiplicado por el número de votos al cual las acciones del accionista están de lo contrario facultados, o distribuir los votos del accionista en el mismo principal entre tantos candidatos según dicho accionista lo considere apropiado. Ningún accionista, sin embargo, puede acumular dichos votos del accionista para uno o



UILCCO: 216566.DOC v.1) 17

más candidatos a menos que (i) los nombres de dichos candidatos hayan sido colocados apropiadamente en nominación, de conformidad con los Estatutos de la Sociedad, antes de la votación, (ii) el accionista ha dado notificación por anticipado a la Sociedad de su intención de acumular votos de conformidad con los Estatutos, y (iii) el accionista ha dado notificación apropiada a los otros accionistas en la asamblea, antes de la votación, de la intención de dicho accionista de acumular dichos votos del accionista. Si un accionista ha dado notificación apropiada, todos los accionistas pueden acumular sus votos para cualquier candidato que haya sido nominado apropiadamente. Los candidatos que reciban el mayor número de votos de las acciones facultadas para votar por ellos hasta el número de directores que serán elegidos por dichas acciones será declarado elegido.

(b) En o después de la Fecha de Registro Habilitante, la votación acumulativa ya no estará disponible a los accionistas de la Sociedad.

SECCION 3. GENERAL

(a) Los Estatutos pueden ser alterados o modificados o pueden adoptarse nuevos Estatutos por el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes. En adelante y no en limitación de la facultad conferida por estatuto, la Junta Directiva está expresamente facultada para adoptar, modificar, complementar o revocar los Estatutos. La Junta Directiva puede de tiempo en tiempo hacer, modificar, complementar o revocar los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen un Estatuto adoptado por la Junta Directiva con el voto afirmativo requerido de los accionistas según indican los Estatutos; y, siempre y cuando, además, que cualquier modificación o complemento a los Estatutos adoptado por la Junta Directiva no esté en conflicto con una modificación o complemento así adoptado por los accionistas.



(b) No es necesario que los directores de la Sociedad sean elegidos por voto escrito a menos que los Estatutos así lo dispongan.

(c) Ninguna acción será tomada por los accionistas de la Sociedad excepto en una asamblea de accionistas anual o especial convocada de conformidad con los Estatutos, y los accionistas no tomarán ninguna acción por consentimiento escrito.

(d) Se dará notificación por anticipado de las nominaciones de los accionistas para la elección de directores y de los asuntos que los accionistas propondrán para discutir antes de una asamblea de accionistas de la Sociedad de la manera dispuesta por los Estatutos de la Sociedad.

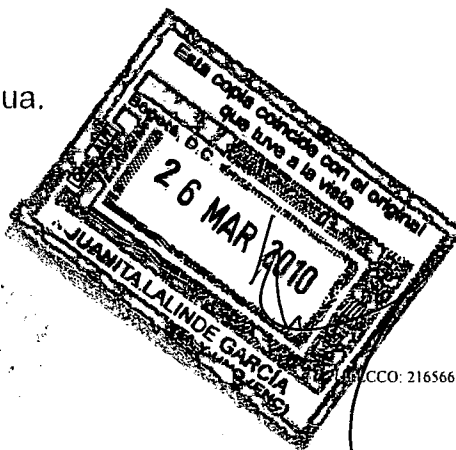
VII.

Ningún titular de acciones de las acciones de la Sociedad tendrá un derecho de prioridad u otro; excepto si dichos derechos están expresamente dispuestos por contrato, para comprar o suscribir o recibir acciones de una clase, o serie de ellas, de las acciones de la Sociedad, ya sea que estén autorizados ahora o posteriormente, o garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones; pero dichas acciones adicionales de las acciones y dichas garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones pueden ser emitidas o traspasadas por la Junta Directiva a dichas personas, y en dichos términos y por dicha consideración legítima, según en su discreción lo considere aconsejable o según la Sociedad lo haya acordado por contrato.

VIII.

La Sociedad tendrá existencia perpetua.

IX.



CCO: 216566.DOC v.1 | 19

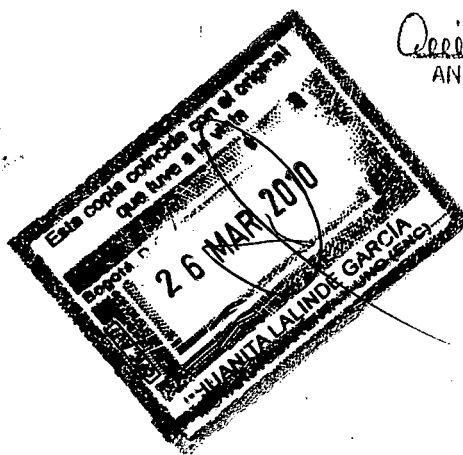
A. La Sociedad se reserva el derecho de modificar, alterar, cambiar o revocar una disposición contenida en este Certificado de Constitución, de la manera ahora o posteriormente prescrita por estatuto, excepto según se dispone en el párrafo (b) de este Artículo IX, y todos los derechos conferidos a los accionistas en el presente se otorgan sujeto a esta reserva.

B. No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución o una disposición de ley que de lo contrario permita un voto inferior o ningún voto, pero además de un voto afirmativo de los titulares de una clase o serie particular de las Acciones Votantes requeridas por ley, este Certificado de Constitución o una Designación de las Acciones Preferentes, el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes, que votan juntas como una sola clase, será requerido para alterar, modificar o revocar el Artículo VI, el Artículo VII o el Artículo IX.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de marzo de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Los abajo firmados,

Gilead Sciences, Inc.

The undersigned, Gilead Sciences, Inc.

con domicilio en

333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, Estados Unidos de America.

domiciled at 333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, United States of America

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

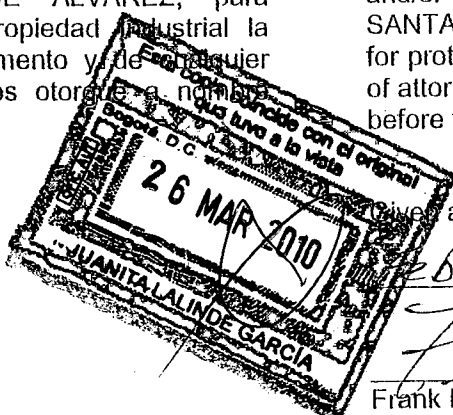
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado

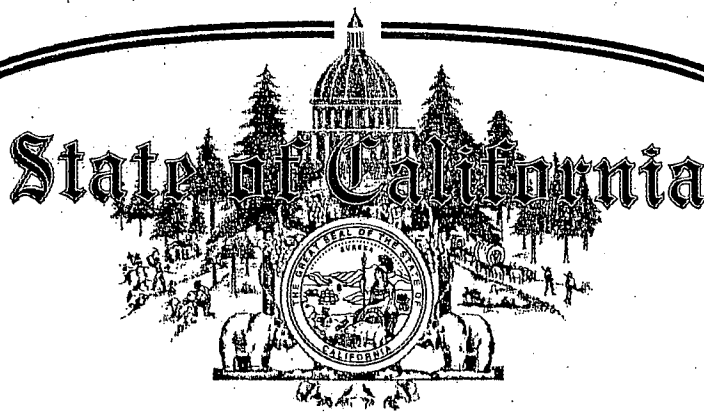
26 de Febrero de 2010.



and signed this 26TH day of

February, 2010.

Frank P. Grassler
Frank P. Grassler
Vice President, Intellectual Property



SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

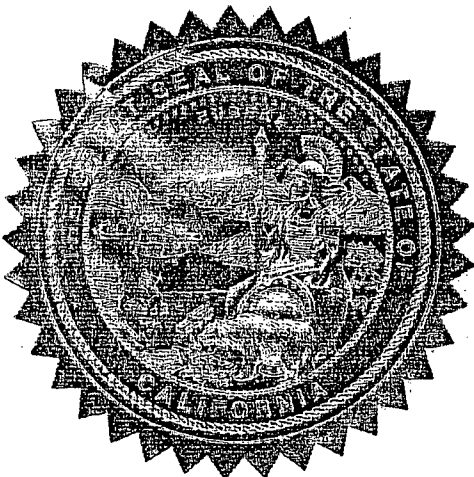
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

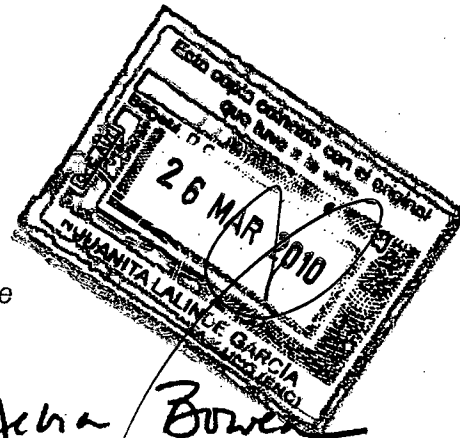
1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Robin Torres*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public,*
State of California

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789638*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature



Secretary of State

BY

[Signature]



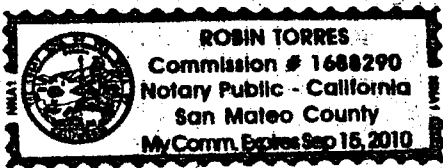
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo }

On February 26, 2010 before me, Robin Torres Notary Public _____
Date Here Insert Name and Title of the Officer

personally appeared Frank P. Grassler _____
Name(s) of Signer(s)



who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/~~she/they~~ executed the same in his/~~her/their~~ authorized capacity(ies), and that by his/~~her/their~~ signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Place Notary Seal Above

Signature Robin Torres _____
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on this instrument and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney

Document Date: February 26, 2010

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: _____

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

Signer's Name: _____

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

GILEAD SCIENCES, INC.
CERTIFICATE OF INCUMBENCY

I, Brett A. Pletcher, do hereby certify that the person listed below holds the office in **GILEAD SCIENCES, INC.**, a Delaware corporation (the "*Company*"), indicated opposite his name on the date hereof and that the signature appearing opposite his name is the genuine signature of such person.

Name

Frank P. Grassler

Office

Vice President,
Intellectual Property

Signature

Frank P. Grassler

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this certificate as of this 26th day of February, 2010.

By: *Brett A. Pletcher*

Name: Brett A. Pletcher

Title: Vice President, General Counsel

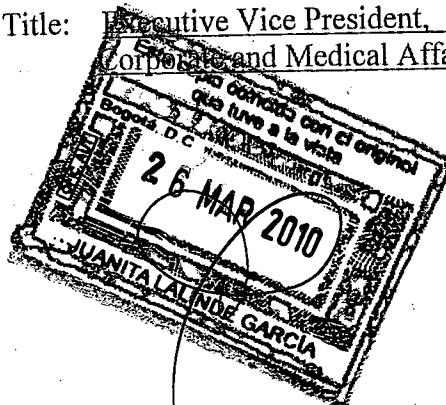
I, Gregg H. Alton, Executive Vice President, Corporate and Medical Affairs of the Company, do hereby certify that Brett A. Pletcher, is the duly appointed, qualified and acting Assistant Secretary of the Company and that the signature above is his genuine signature.

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this Certificate of Incumbency as of this 2nd day of March, 2010.

By: *Gregg H. Alton*

Name: Gregg H. Alton

Title: Executive Vice President,
Corporate and Medical Affairs



State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

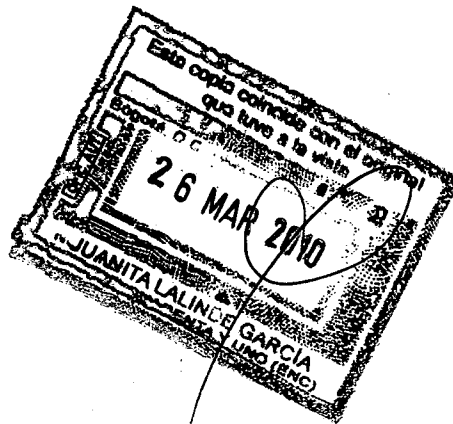
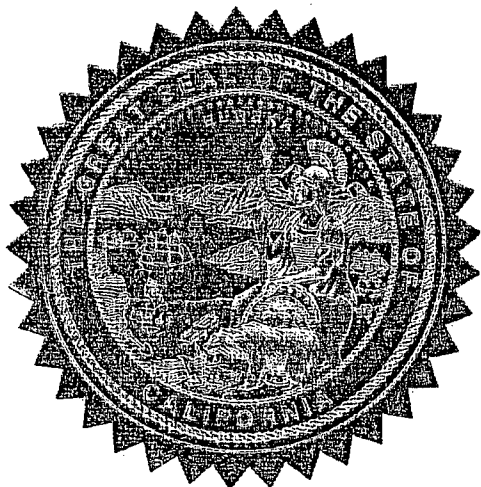
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Robin Torres*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public, State of California*
5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. No. 789639
9. Seal/Stamp:

CERTIFIED



10. Signature

Jeha Bowen
Secretary of State

BY *CAJ*

CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

- ☒ See Attached Document (Notary to cross out lines 1-6 below)
☐ See Statement Below (Lines 1-5 to be completed only by document signer[s], *not* Notary)

1
2
3
4
5
6

Signature of Document Signer No. 1 _____ Signature of Document Signer No. 2 (if any) _____

State of California

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this

26th day of February, 2010, by
Date Month Year

(1) Brett A. Pletcher
Name of Signer

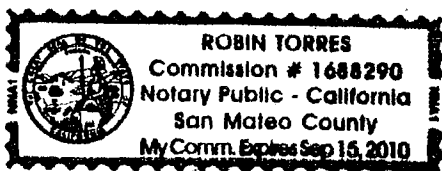
proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person who appeared before me (.) (.)

(and

(2) _____
Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person who appeared before me.)

Signature Robin Torres
Signature of Notary Public



Place Notary Seal Above

OPTIONAL

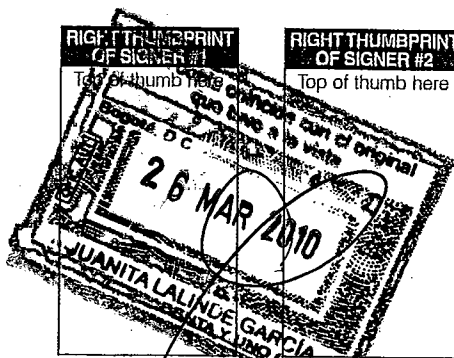
Though the information below is not required by law, it may prove
valuable to persons relying on the document and could prevent
fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Further Description of Any Attached Document

Title or Type of Document: Certificate of Incumbency

Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: Frank P. Grosser and
Gregg H. Alton



State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

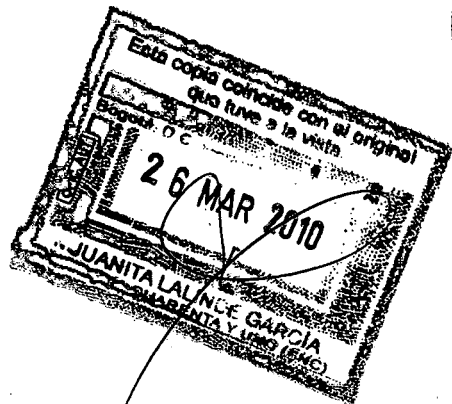
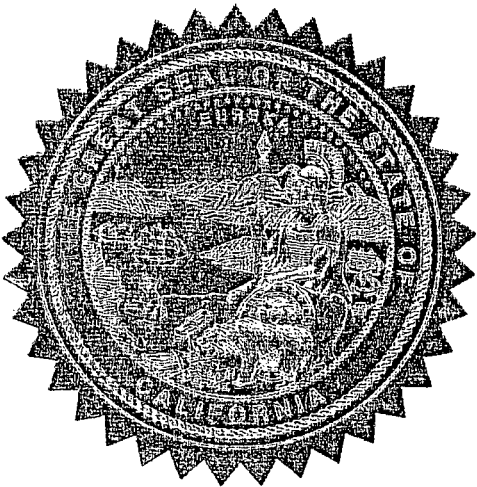
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Angela Macedo
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Angela Macedo, Notary Public,
State of California
5. At Sacramento, California
6. the 4th day of March 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 789640
9. Seal/Stamp:

CERTIFIED

10. Signature



Juan Bowen
Secretary of State

BY *[Signature]*

CALIFORNIA JURAT

State of California

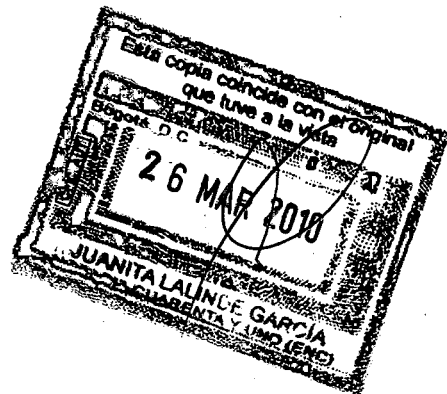
}ss.

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this 2nd day of March, 2010, by Gregg H. Alton proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who appeared before me.



Angela Macedo
Angela Macedo, Notary Public



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Jeffrey W. Bullock

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

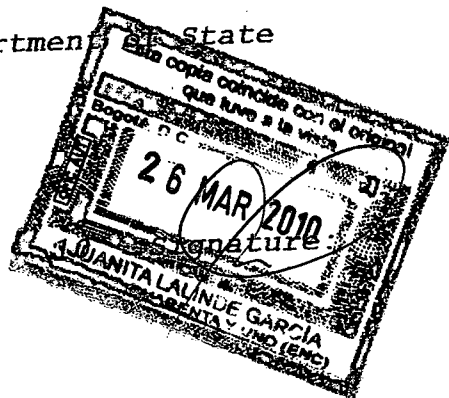
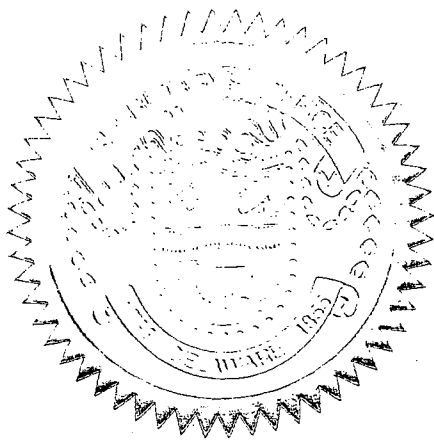
5. at Dover, Delaware

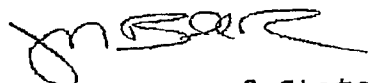
6. the first day of March, A.D. 2010

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0408025

9. Seal/Stamp:



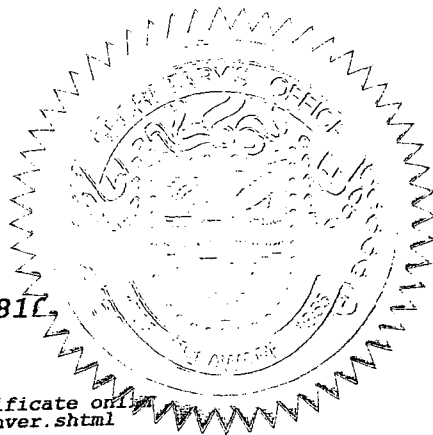
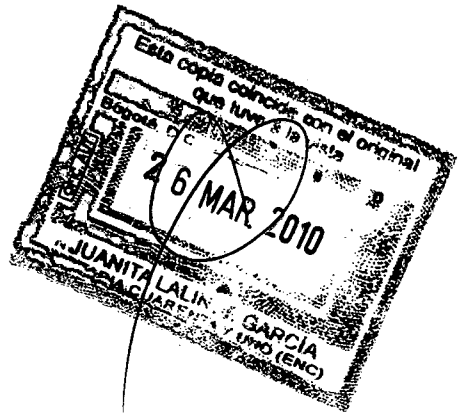

Secretary of State

Delaware

PAGE 1

The First State

I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GILEAD SCIENCES, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE EIGHTH DAY OF MAY, A.D. 2008, AT 3 O'CLOCK P.M.



2129876 812

100228125

You may verify this certificate online at corp.delaware.gov/authver.shtml

Jeffrey W. Bullock, Secretary of State
AUTHENTICATION: 7840196

DATE: 03-01-10

**RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.**

JOHN C. MARTIN AND GREGG H. ALTON hereby certify as follows:

FIRST: The original name of the corporation was Oligogen, Inc. and the date of filing of the original Certificate of Incorporation with the Secretary of State of the State of Delaware was June 22, 1987.

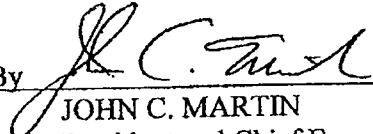
SECOND: They are the duly elected and acting President and Chief Executive Officer and Secretary, respectively, of Gilead Sciences, Inc., a Delaware corporation.

THIRD: The Restated Certificate of Incorporation of the corporation, in the form attached hereto as Exhibit A, has been duly adopted in accordance with the provisions of Sections 228, 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware by the Board of Directors and stockholders of the corporation.

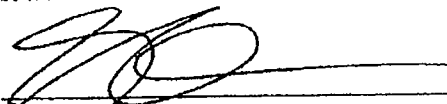
FOURTH: The Restated Certificate of Incorporation so adopted reads in full as set forth in Exhibit A attached hereto and hereby incorporated by reference.

IN WITNESS WHEREOF, Gilead Sciences, Inc. has caused this Restated Certificate of Incorporation to be signed by its President and Chief Executive Officer and attested to by its Secretary this 8th day of May, 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

By 
JOHN C. MARTIN
President and Chief Executive Officer

ATTEST:


GREGG H. ALTON
Secretary

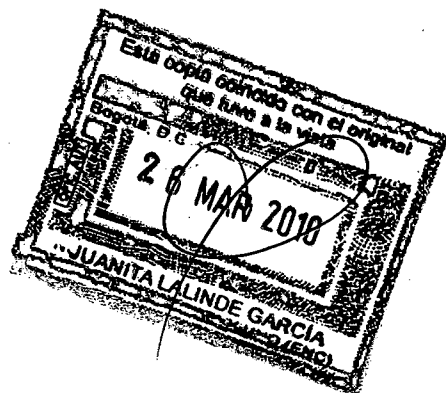


EXHIBIT A
RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.

I.

The name of the Corporation is Gilead Sciences, Inc.

II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is 1209 Orange Street, in the City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19801, and the name of the registered agent of the Corporation in the State of Delaware at such address is The Corporation Trust Company.

III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a Corporation may be organized under the General Corporation Law of Delaware.

IV.

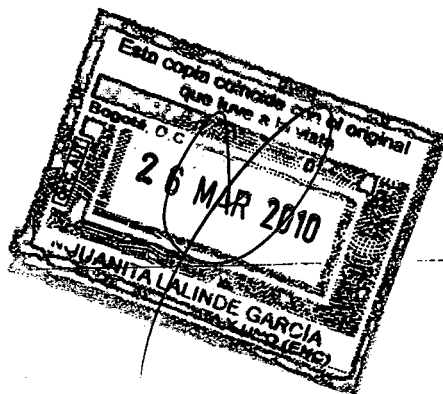
A. The liability of the directors of the Corporation for monetary damages shall be eliminated to the fullest extent permissible under Delaware law.

B. The Corporation is authorized to provide indemnification of agents (as defined in Section 145 of the Delaware General Corporation Law) for breach of duty to the Corporation and its stockholders through bylaw provisions, through agreements with the agents, and/or through stockholder resolutions, or otherwise, in excess of the indemnification otherwise permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, subject to the limitations on such excess indemnification set forth in Section 102 of the Delaware General Corporation Law.

C. Any repeal or modification of this Article IV shall be prospective and shall not affect the rights under this Article IV in effect at the time of the alleged occurrence of any act or omission to act giving rise to liability or indemnification.

V.

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the corporation is authorized to issue is two billion eight hundred and five million (2,805,000,000) shares. Two billion eight hundred million (2,800,000,000) shares shall be Common Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001). Five million (5,000,000) shares shall be Preferred Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001).



B. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, by filing a certificate pursuant to the Delaware General Corporation Law, to fix or alter from time to time the designation, powers, preferences and rights of the shares of each such series and the qualifications, limitations or restrictions thereof, including without limitation the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), redemption price or prices, and the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and to establish from time to time the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them (a "Preferred Stock Designation"); and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issuance of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be decreased in accordance with the foregoing sentence, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

VI.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

SECTION 1. BOARD OF DIRECTORS.

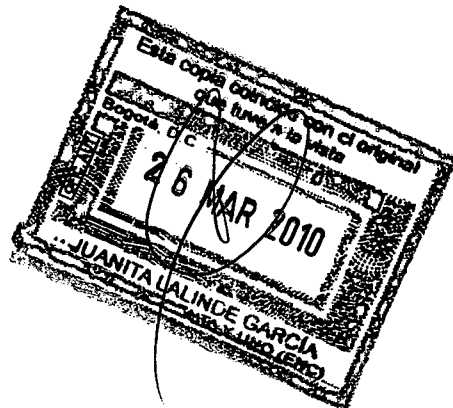
(a) **Management Of Corporation.** The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed exclusively by one or more resolutions adopted from time to time by the Board of Directors.

Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation, each director shall serve until his successor is duly elected and qualified or until his death, resignation or removal. No decrease in the number of directors constituting the Board of Directors shall shorten the term of any incumbent director.

(b) Removal.

(i) Prior to the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, the Board of Directors, or any individual director, may be removed from office at any time, with or without cause, by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock (as hereinafter defined).

(ii) On and after the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, Section 1(b)(i) of this Article VI shall no longer apply and the Board of Directors or any individual director may be removed from office at any time (A) with cause by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock; or (B) without cause by the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the outstanding Voting Stock.



(c) **Vacancies.** Any vacancies on the Board of Directors resulting from death, resignation, disqualification, removal or other causes shall be filled by either (i) the affirmative vote of the holders of a majority of the Voting Stock voting together as a single class; or (ii) by the affirmative vote of a majority of the remaining directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Newly created directorships resulting from any increase in the number of directors shall, unless the Board of Directors determines by resolution that any such newly created directorship shall be filled by the stockholders, be filled only by the affirmative vote of the directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Any director elected in accordance with the preceding sentence shall hold office for the remainder of the full term of the class of directors in which the new directorship was created or the vacancy occurred and until such director's successor shall have been elected and qualified.

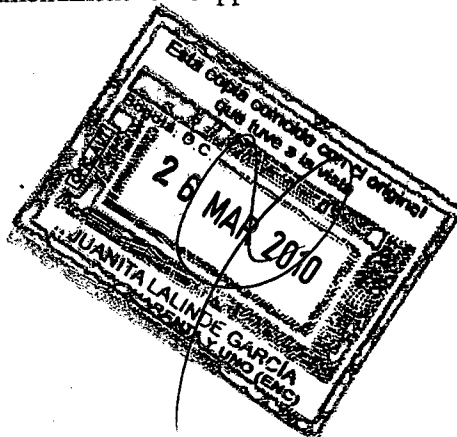
SECTION 2. CUMULATIVE VOTING.

(a) Prior to the date upon which the Corporation is no longer subject to Section 2115 of the California Corporations Code (the "Qualifying Record Date"), every stockholder entitled to vote in any election of directors of the Corporation may cumulate such stockholder's votes and give one candidate a number of votes equal to the number of directors to be elected multiplied by the number of votes to which the stockholder's shares are otherwise entitled, or distribute the stockholder's votes on the same principle among as many candidates as such stockholder thinks fit. No stockholder, however, may cumulate such stockholder's votes for one or more candidates unless (i) the names of such candidates have been properly placed in nomination, in accordance with the Bylaws of the Corporation, prior to the voting, (ii) the stockholder has given advance notice to the Corporation of the intention to cumulate votes in accordance with the Bylaws, and (iii) the stockholder has given proper notice to the other stockholders at the meeting, prior to voting, of such stockholder's intention to cumulate such stockholder's votes. If any stockholder has given proper notice, all stockholders may cumulate their votes for any candidates who have been properly placed in nomination. The candidates receiving the highest number of votes of the shares entitled to be voted for them up to the number of directors to be elected by such shares shall be declared elected.

(b) On and after the Qualifying Record Date, cumulative voting shall no longer be available to the stockholders of the Corporation.

SECTION 3. GENERAL.

(a) The Bylaws may be altered or amended or new Bylaws adopted by the affirmative vote of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock. In furtherance and not in limitation of the power conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to adopt, amend, supplement or repeal the Bylaws. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the requisite affirmative vote of stockholders as set forth in the Bylaws; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders.



(b) The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

(c) No action shall be taken by the stockholders of the Corporation except at an annual or special meeting of stockholders called in accordance with the Bylaws, and no action shall be taken by the stockholders by written consent.

(d) Advance notice of stockholder nominations for the election of directors and of business to be brought by stockholders before any meeting of the stockholders of the Corporation shall be given in the manner provided in the Bylaws of the Corporation.

VII.

No holder of shares of stock of the Corporation shall have any preemptive or other right, except as such rights are expressly provided by contract, to purchase or subscribe for or receive any shares of any class, or series thereof, of stock of the Corporation, whether now or hereafter authorized, or any warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any share of any class, or series thereof, of stock; but such additional shares of stock and such warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any shares of any class, or series thereof, of stock may be issued or disposed of by the Board of Directors to such persons, and on such terms and for such lawful consideration, as in its discretion it shall deem advisable or as the Corporation shall have by contract agreed.

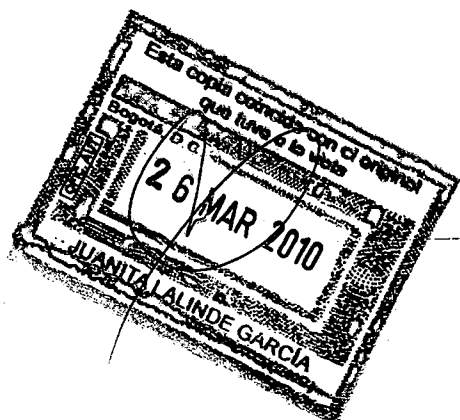
VIII.

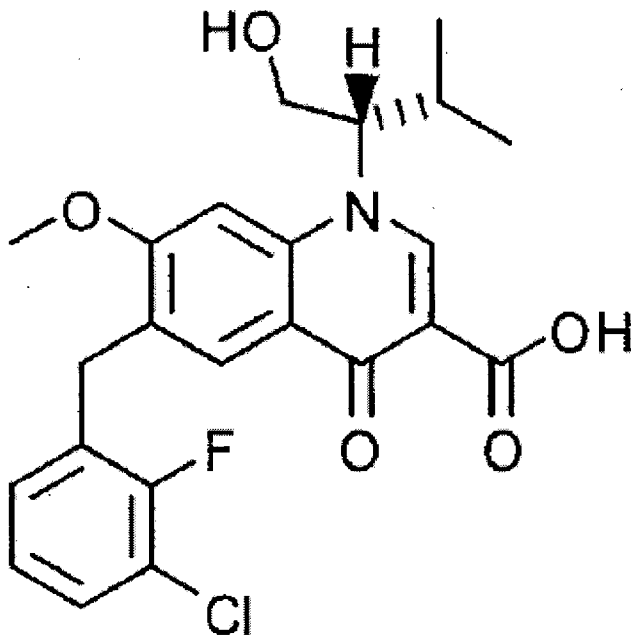
The Corporation is to have perpetual existence.

IX.

A. The Corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, except as provided in paragraph (b) of this Article IX, and all rights conferred upon the stockholders herein are granted subject to this reservation.

B. Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation or any provision of law which might otherwise permit a lesser vote or no vote, but in addition to any affirmative vote of the holders of any particular class or series of the Voting Stock required by law, this Certificate of Incorporation or any Preferred Stock Designation, the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock, voting together as a single class, shall be required to alter, amend or repeal Article VI, Article VII or Article IX.





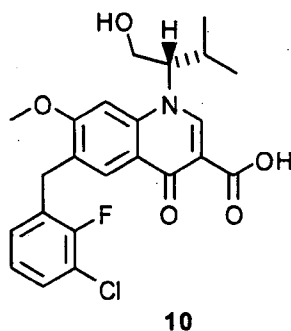
10

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 05-04-10 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 60/971,395 (32) Fecha 11-09-07 (33) País US	(51) Int Cl: C07C 41/30 (71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC. (72) Inventor(es): DOWDY, Eric y PFEIFFER, Steven. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-04-10 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 11-09-08 No. de solicitud: PCT/US2008/076002	(87) Publicación internacional Fecha: 19-03-09 N° publicación: WO 2009/036161 A1
(54) Título: PROCESO E INTERMEDIARIOS PARA PREPARAR INHIBIDORES DE INTEGRASAS	

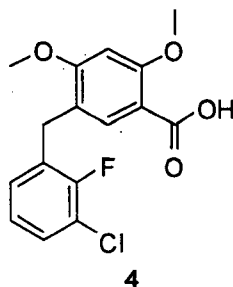
Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

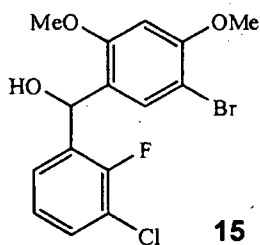
Un método para preparar un compuesto de fórmula 10



o una sal del mismo, en el que un compuesto de fórmula 4



o una sal del mismo es preparado y convertido en un compuesto de fórmula 10, caracterizado porque el compuesto de fórmula 4 es preparado a partir de un compuesto de fórmula 15



o una sal del mismo, mediante los pasos de reemplazar el átomo de bromo con un grupo carboxilo, y reemplazar el grupo hidroxilo con un átomo de hidrógeno.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 05-04-10

(51) Clasificación Internacional: C07C 41/30

(71) Solicitante(s): **GILEAD SCIENCES, INC.**

(72) Inventor(es): DOWDY, Eric y PFEIFFER, Steven.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

60/971,395

11-09-07

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-04-10

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **19-03-09**

Fecha de presentación de la solicitud: 11-09-08

N° publicación: **WO 2009/036161 A1**

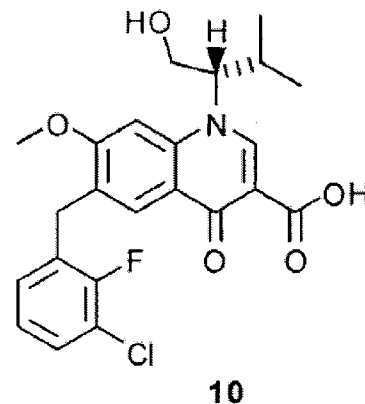
No. de solicitud: **PCT/US2008/076002**

(54) Título:

PROCESO E INTERMEDIARIOS PARA PREPARAR INHIBIDORES DE INTEGRASAS

32

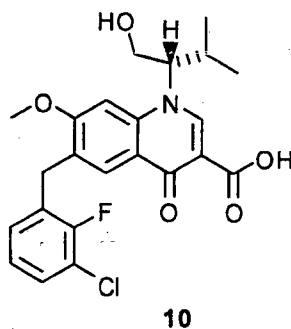
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 05-04-10	
(51) Clasificación Internacional: C07C 41/30			
(71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC.			
(72) Inventor(es): DOWDY, Eric y PFEIFFER, Steven.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/971,395	11-09-07	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-04-10		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 19-03-09	
Fecha de presentación de la solicitud: 11-09-08		No. Publicación : WO 2009/036161 A1	
No. de solicitud: PCT/US2008/076002			



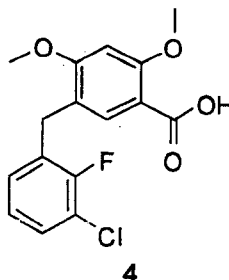
(54) Título:	
PROCESO E INTERMEDIARIOS PARA PREPARAR INHIBIDORES DE INTEGRASAS	
(57) Resumen:	

Reivindicación número 1.-

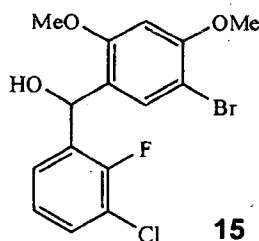
Un método para preparar un compuesto de fórmula 10



o una sal del mismo, en el que un compuesto de fórmula 4



o una sal del mismo es preparado y convertido en un compuesto de fórmula 10, caracterizado porque el compuesto de fórmula 4 es preparado a partir de un compuesto de fórmula 15



o una sal del mismo, mediante los pasos de reemplazar el átomo de bromo con un grupo carboxilo, y reemplazar el grupo hidroxilo con un átomo de hidrógeno.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 01692.356W01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2008/076002	International filing date (day/month/year) 11/09/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/09/2007
Applicant GILEAD SCIENCES, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the International search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/076002

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C41/30 C07C43/225 C07C43/23 C07D215/56		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 564 210 A (JAPAN TOBACCO INC [JP]) 17 August 2005 (2005-08-17) pages 59-61: steps 1-6 pages 29,32,34,38: schemes -----	1,5,7
A	WO 2005/113508 A (JAPAN TOBACCO INC [JP]; SATO MOTOHIDE [JP]; MOTOMURA TAKAHISA [JP]; M) 1 December 2005 (2005-12-01) cited in the application pages 12-17: steps 1-6 -----	1,5,7
P,X	WO 2008/033836 A (GILEAD SCIENCES INC [US]; DOWDY ERIC [US]; CHEN XI [US]; PFEIFFER STEV) 20 March 2008 (2008-03-20) claims 70-76 pages 16,17: schemes examples 13-15 -----	1-28
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 November 2008		Date of mailing of the international search report 18/11/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fitz, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/076002

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1564210	A	17-08-2005	AU 2003302029 A1	15-06-2004
			BR 0306214 A	24-08-2004
			CA 2470365 A1	03-06-2004
			CZ 20040764 A3	16-02-2005
			WO 2004046115 A1	03-06-2004
			MX PA04006553 A	04-10-2004
			NZ 533641 A	28-07-2006
			SK 2662004 A3	02-06-2005
			TR 200401663 T1	21-04-2005
			TW 248928 B	11-02-2006
			US 2006217413 A1	28-09-2006
			US 2005239819 A1	27-10-2005
WO 2005113508	A	01-12-2005	AR 049280 A1	12-07-2006
			AU 2005245296 A1	01-12-2005
			BR PI0510114 A	25-09-2007
			CA 2566922 A1	01-12-2005
			CN 1956961 A	02-05-2007
			EP 1636190 A1	22-03-2006
			KR 20080064909 A	09-07-2008
			RU 2330845 C1	10-08-2008
			US 2006030710 A1	09-02-2006
WO 2008033836	A	20-03-2008	US 2008125594 A1	29-05-2008

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 March 2009 (19.03.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/036161 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 41/30 (2006.01) C07C 43/23 (2006.01)
C07C 43/225 (2006.01) C07D 215/56 (2006.01)

(74) Agents: HARRIS, Robert, J. et al.; P.O. Box 111098,
Saint Paul, Minnesota 55111-1098 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/076002

(22) International Filing Date:
11 September 2008 (11.09.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/971,395 11 September 2007 (11.09.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): GILEAD
SCIENCES, INC. [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster
City, California 94404 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DOWDY, Eric
[US/US]; 1151 Campass Lane, #203, Foster City, Cali-
fornia 94404 (US). PFEIFFER, Steven [US/US]; 2727
Foxglove Ct., Pleasanton, California 94588 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report



WO 2009/036161 A1

(54) Title: PROCESS AND INTERMEDIATES FOR PREPARING INTEGRASE INHIBITORS

(57) Abstract: The invention provides synthetic processes and synthetic intermediates that can be used to prepare 4-oxoquinolone compounds having useful integrase inhibiting properties.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2008/076002

International filing date (day/month/year)
11.09.2008

Priority date (day/month/year)
11.09.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C41/30 C07C43/225 C07C43/23 C07D215/56

Applicant
GILEAD SCIENCES, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

See form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Fitz, Wolfgang

Telephone No. +31 70 340-4359



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/076002

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/076002

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-28</u>
	No: Claims	=
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-28</u>
	No: Claims	=
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-28</u>
	No: Claims	=

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

D1: EP-A-1 564 210

D2: WO 2008/033836 A

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. The methods of claims 1 and 7 and the compounds of claim 5 are not disclosed in the available prior art documents.

Accordingly, the subject-matter of claims 1,5,7 (and of the dependent claims 2-4,6,8-28) is considered as new, Art. 33(2) PCT.

2. D1 is considered to represent the closest prior art, because D1 also discloses a process for preparing the quinolone compound 10, which is useful as an anti-HIV agent. In view of D1, the problem underlying the present application is seen as providing a further method for the preparation of the quinolone compound 10.

The process proposed in present claim 1 is remote from the process of D1.

It relies on bromide intermediates which undergo carboxylation and deoxygenation chemistries which are remote from the chemistries used in D1.

Accordingly, the subject-matter of claim 1 is considered to involve an inventive step, Art. 33(3) PCT.

The compounds 15 and 16 of claim 5 are crucial intermediates contributing to an overall inventive process. Accordingly, they are considered inventive as well.

Claim 7 concerns a method for preparing the compound 15. Since the prepared product (compound 15) is inventive, its preparation is also considered inventive.

The claims 2-4,6 and 8-28 are dependent claims and as such also involve an inventive step.

3. The subject-matter of claims 1-28 is considered industrially applicable for the reasons indicated on page 1, lines 9-29.

Re Item VI

Certain documents cited

4. D2 has been published in between the priority date and the filing date of the present application. It may become relevant upon entry into the regional phase.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

5. The meaning of the terms used in a claim must be clear from the wording of the claim alone, cf. PCT Guidelines 5.31 and A5.20[2].

Claims 1 and 7 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, without providing the technical features necessary for achieving this result.

For example, claim 7 is directed at a method for preparing a compound 15 by converting a compound 14.

The means necessary for the conversion are not indicated in the claim.

In order to establish clarity, the subject-matter of claim 8 should have been incorporated into claim 7.

Similarly, the subject-matter of claim 2 and/or claim 4 should be incorporated into claim 1.

6. In claim 22, the word "about" is vague and blurs the scope of the claim, Art. 6 PCT.

7. The vague and imprecise statement in the description on page 30, lines 10-15 implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity (Article 6 PCT).

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

PROCESO E INTERMEDIARIOS PARA PREPARAR INHIBIDORES DE INTEGRASAS

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La invención provee procesos sintéticos e intermediarios sintéticos que se pueden utilizar para preparar compuestos de 4-oxoquinolona que tienen propiedades útiles de inhibición de integrasas.

PROCESO E INTERMEDIARIOS PARA PREPARAR INHIBIDORES DE INTEGRASAS

Prioridad de la Invención

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad bajo 35 U.S.C. 119(e) de la Solicitud Provisional de Patente de Estados Unidos Número 60/971,395, presentada el 11 de Septiembre de 2007, cuyos contenidos se incorporan aquí en su totalidad.

Antecedentes de la Invención

- 10 La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Número WO2004/046115 provee ciertos compuestos de 4-oxoquinolona que son útiles como inhibidores de la integrasa de VIH. Se reporta que los compuestos son útiles como agentes anti-VIH.

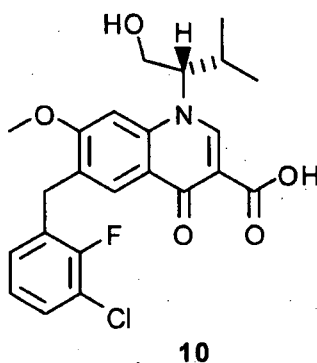
- 15 La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Número WO2005/113508 provee ciertas formas cristalinas específicas de uno de esos compuestos de 4-oxoquinolona, ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico. Se reporta que las formas cristalinas específicas tienen estabilidad física y química superior en
20 comparación con otras formas físicas del compuesto.

- Existe actualmente una necesidad de métodos mejorados para preparar los compuestos de 4-oxoquinolona reportados en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Número WO 2004/046115 y en la Publicación de la Solicitud
25 de Patente Internacional Número WO 2005/113508. En particular, existe una necesidad de nuevos métodos sintéticos que son más simples o menos costosos para llevar a cabo, que proveen un rendimiento incrementado, o que eliminan el uso de reactivos tóxicos o costosos.

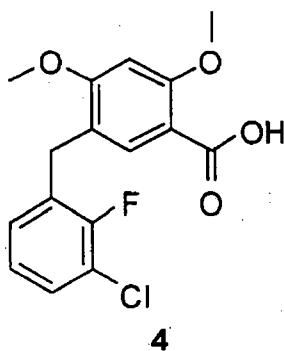
Resumen de la invención

La presente invención provee nuevos procesos sintéticos e intermediarios sintéticos que son útiles para preparar los compuestos de 4-oxoquinolona reportados en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Número WO 2004/046115 y en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Número
5 WO 2005/113508.

En concordancia, en una realización, la presente invención provee un método para preparar un compuesto de fórmula 10

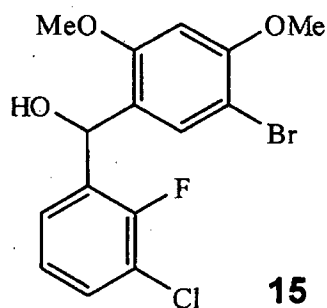


O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que un compuesto de fórmula 4



o una sal del mismo se prepara y se convierte en un compuesto de fórmula 10,

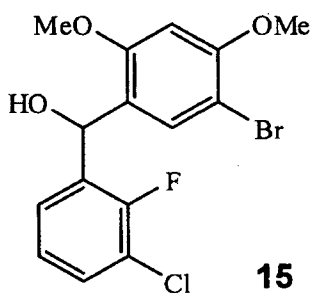
15 caracterizado porque el compuesto de fórmula 4 se prepara a partir de un compuesto de fórmula 15



5

o una sal del mismo, mediante los pasos de reemplazar el átomo de bromo con un grupo carboxilo, y reemplazar el grupo hidroxilo con un átomo de hidrógeno.

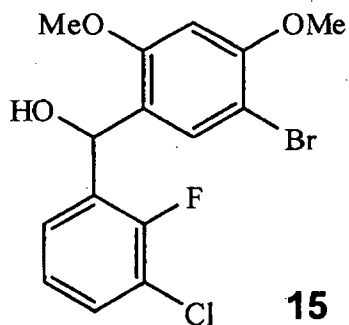
En otra realización la invención provee un compuesto de Fórmula **15**:



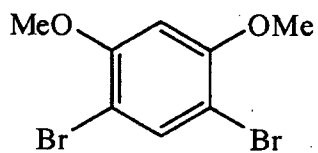
10

o una sal del mismo.

En otra realización la invención provee un método para preparar un compuesto de fórmula **15**:



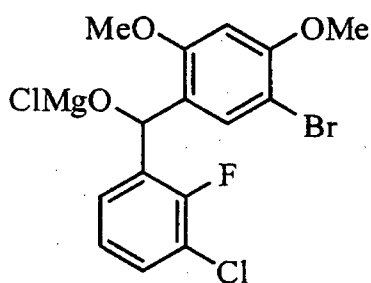
15 o una sal del mismo que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula **14**:



14

al compuesto de fórmula **15** o la sal del mismo.

En otra realización la invención provee un compuesto de fórmula **15a**:

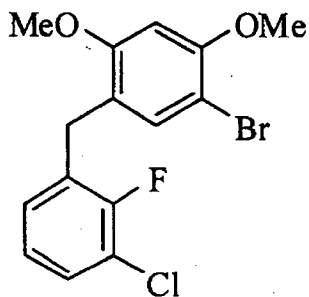


15a

5

que es útil como un intermediario para preparar los compuestos de 4-oxoquinona.

En otra realización la invención provee un compuesto de fórmula **16**:



16

que es útil como un intermediario para preparar los compuestos de 4-oxoquinona.

10

La invención también provee otros procesos sintéticos e intermediarios sintéticos revelados aquí que son útiles preparar los compuestos de 4-oxoquinona.

Descripción Detallada

Se utilizan las siguientes definiciones, a menos que se describa de otra manera: halo es fluoro, cloro, bromo, o yodo. Alquilo denota los grupos de cadena lineal y ramificados, pero la referencia a un radical individual tal como propilo abarca sólo el radical de cadena lineal, un isómero de cadena ramificada tal como isopropilo al que se refiera específicamente.

Aquellas personas versadas en la materia apreciarán que un compuesto que tiene un centro quiral puede existir y aislarse en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Se debe entender que la presente invención abarca procesos para preparar cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, tautomérica, o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, de un compuesto descrito aquí, siendo bien conocido en el arte como preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de los materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica utilizando una fase quiral estacionaria).

Los valores específicos y preferidos listados más adelante para radicales, sustituyentes y rangos, son para ilustración únicamente; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de rangos definidos para los radicales y sustituyentes.

Específicamente, alquilo C_1 - C_6 puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo, o hexilo.

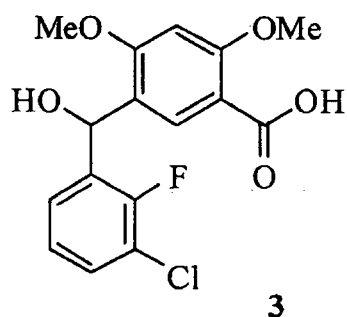
Un valor específico para R_a es metilo.

Un valor específico para R_b es metilo.

Un valor específico para R_c es 1-imidazolilo.

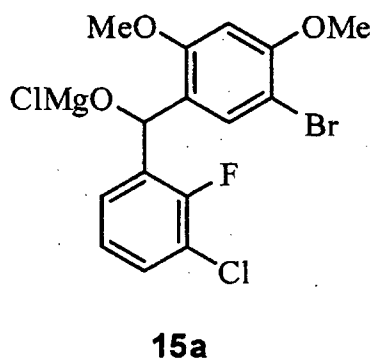
Un valor específico para R es etilo.

En una realización, el compuesto de fórmula **4** o una sal del mismo se prepara mediante metalación del compuesto de fórmula **15** o una sal del mismo y tratamiento con dióxido de carbono para producir el compuesto de fórmula **3**:



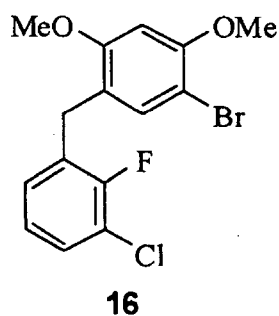
- 5 o una sal del mismo, y luego convertir el compuesto de fórmula **3** en un compuesto de fórmula **4**.

El compuesto de fórmula **15** o una sal del mismo puede ser, por ejemplo, una sal de fórmula **15a**



10

En otra realización, el compuesto de fórmula **15** se convierte en un compuesto de fórmula **16**

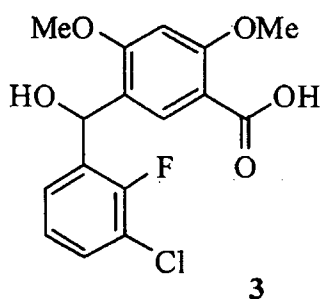


Que luego se metala y se trata con dióxido de carbono para producir un compuesto de fórmula 4.

Se apreciará que el paso de reemplazar el átomo de bromo con un grupo carboxilo es una carboxilación. Este paso se puede efectuar convenientemente mediante metalación, por ejemplo, mediante tratamiento con cloruro de isopropilmagnesio o complejo cloruro de isopropilcloruro de magnesio de litio, seguido de tratamiento con dióxido de carbono.

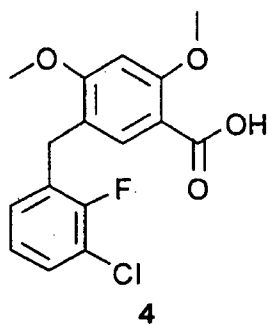
10 También se apreciará que el paso de reemplazar el grupo hidroxilo con un átomo de hidrógeno es una dehidroxilación. Este paso se puede efectuar mediante tratamiento con un trialquilsilano, tal como trietilsilano, convenientemente en presencia de ácido trifluoroacético.

15 En otra realización de la invención el compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo se convierte en un compuesto de fórmula 3:



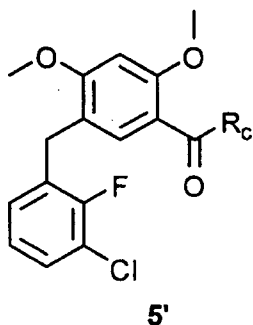
o una sal del mismo. Por ejemplo, el compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo se pueden convertir en el compuesto de fórmula 3 o una sal del mismo mediante metalación del compuesto de fórmula 15 o la sal del mismo (p.ejm. mediante tratamiento con cloruro de isopropilmagnesio) y tratar con dióxido de carbono para proveer el compuesto de fórmula 3 o la sal del mismo.

En otra realización de la invención el compuesto de fórmula 3 o la sal del mismo se convierte en un compuesto de fórmula 4:



o una sal del mismo.

En otra realización de la invención el compuesto de fórmula **4** se convierte en un compuesto de fórmula **5'**:

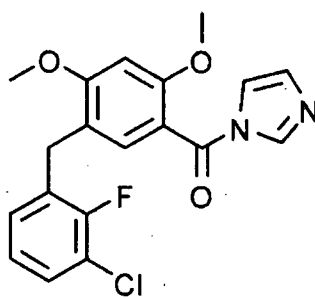


5

o una sal del mismo, en donde R_c es un grupo saliente (tal como halo o 1-imidazolilo). El grupo funcional ácido carboxílico del Compuesto **4** se puede convertir en una especie activada, por ejemplo un cloruro de ácido o una acil imidazolida (Compuesto **5'**) mediante tratamiento con un reactivo apropiado, tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro cianúrico o 1,1'-carbonildiimidazol en un solvente apropiado (p.ejm., tolueno o tetrahidrofurano). Cualquier grupo saliente apropiado R_c se puede incorporar a la molécula, dado el compuesto de fórmula **5'** se puede convertir en un compuesto de fórmula **6**. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente utilizando alrededor de 1 equivalente of 1,1'-carbonildiimidazol en tetrahidrofurano. En una realización, el compuesto de fórmula **5'** es un compuesto de fórmula **5a**.

10

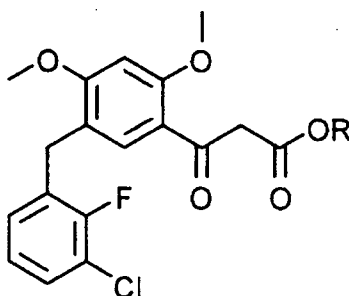
15



5a

El compuesto de fórmula 4 se puede convertir en el compuesto de fórmula 5a mediante tratamiento con 1,1'-carbonildiimidazol.

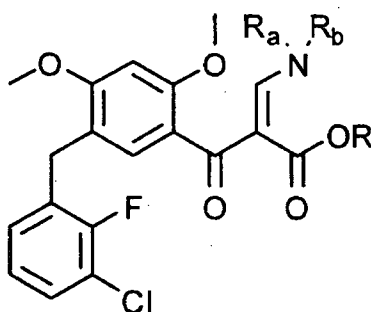
En otra realización de la invención un compuesto de fórmula 5' o una sal del mismo, se puede convertir en un compuesto de fórmula 6:



6

o una sal del mismo, en donde R es alquilo C₁-C₆. En una realización, el compuesto de fórmula 5' se convierte en el compuesto de fórmula 6 mediante tratamiento con la correspondiente sal de mono-alquilmalonato. Un ejemplo de una sal de mono-alquilmalonato es monoetilmalonato de potasio. Por ejemplo, un compuesto de fórmula 5' se puede combinar con alrededor de 1 a 5 equivalentes de una sal de monoalquil malonato y alrededor de 1 a 5 equivalentes de una sal de magnesio en un solvente apropiado. Convenientemente, un compuesto de fórmula 5' se puede combinar con alrededor de 1.7 equivalentes de monoetilmalonato de potasio y alrededor de 1.5 equivalentes de cloruro de magnesio. Una base apropiada, por ejemplo trietilamina o imidazol, se puede adicionar a la reacción. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a temperatura elevada (p.ejm., alrededor de 100±50°C) y monitorear que se completó mediante cualquier técnica apropiada (p.ejm., mediante HPLC). Una vez terminada la reacción, el compuesto 6 se puede aislar utilizando cualquier técnica apropiada (p.ejm., mediante cromatografía o cristalización).

En otra realización de la invención el compuesto de fórmula 6 o una sal del mismo, se puede convertir en un compuesto correspondiente de fórmula 7:

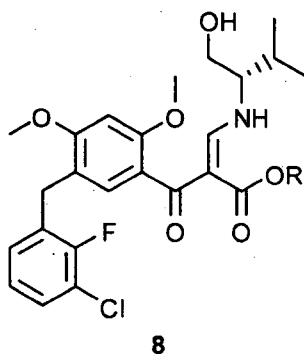


7

en donde R_a y R_b son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 ; y R es alquilo C_1-C_6 .

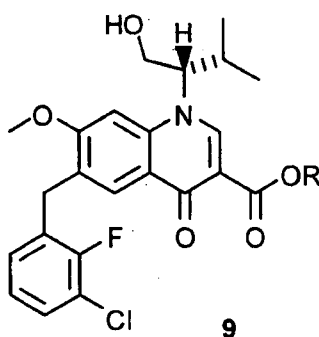
El compuesto 6 se puede convertir en un análogo alquilideno activado, tal como el compuesto 7, mediante tratamiento con un grupo formiato donador tal como un acetal dimetilformamida dialquilo (p.ejm., acetal dimetilformamida dimetilo) o un trialquilortoformiato. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura elevada (p.ejm., alrededor de $100 \pm 50^\circ\text{C}$). Esta reacción se puede acelerar mediante la adición de un catalizador ácido, tal como, por ejemplo, un ácido alcanoico, un ácido benzoico, un ácido sulfónico o un ácido mineral. Se puede utilizar convenientemente alrededor de 500 ppm a 1 % de ácido acético. El progreso de la reacción se puede monitorear mediante cualquier técnica apropiada (p.ejm., mediante HPLC). El compuesto 7 se puede aislar o se puede utilizar directamente para preparar un compuesto de fórmula 8 como se describe más adelante.

En otra realización de la invención el compuesto de fórmula 7 se puede convertir en un compuesto correspondiente de fórmula 8:

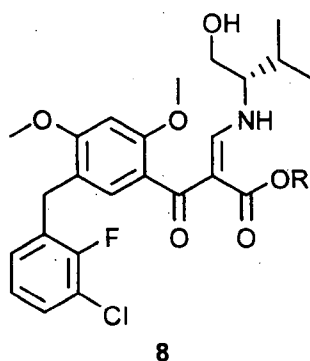


en donde R es alquilo C₁-C₆. El compuesto **7** se puede combinar con (S)-2-amino-3-metil-1-butanol (S-Valinol, alrededor de 1.1 equivalentes) para producir el compuesto **8**. El progreso de la reacción se puede monitorear mediante cualquier técnica apropiada (p.ejm., mediante HPLC). El compuesto de fórmula **8** se puede aislar o utilizar directamente para preparar un compuesto de fórmula **9** como se describe más adelante.

En otra realización, la invención provee un método para preparar un compuesto de fórmula **9**:

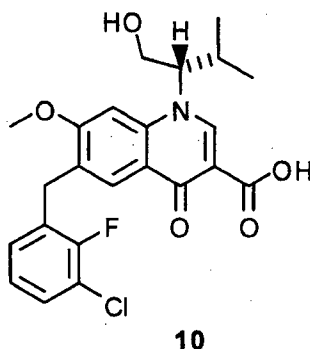


en donde R es alquilo C₁-C₆, que comprende ciclar un compuesto correspondiente de fórmula **8**:



El compuesto **8** se puede ciclar para producir el compuesto **9** mediante tratamiento con un agente sililante (p.ejm., N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida o hexametildisilazano). La reacción se puede realizar en un solvente polar aprótico (p.ejm., dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o acetonitrilo). Se puede adicionar una sal (p.ejm. cloruro de potasio, cloruro de litio, cloruro de sodio o cloruro de magnesio) para acelerar la reacción. Típicamente, se adicionan alrededor de 0.5 equivalentes de una sal tal como cloruro de potasio. La reacción se puede realizar a temperatura elevada (p.ejm., una temperatura de alrededor de 100 ± 20 °C) si es necesario, para obtener un tiempo de reacción conveniente. El progreso de la reacción se puede monitorear mediante cualquier técnica apropiada (p.ejm., mediante HPLC). Durante el procedimiento, se puede utilizar un ácido para hidrolizar cualquier silil éter que se forme debido a la reacción del agente sililante con el fragmento alcohol del compuesto **8**. Ácidos típicos incluyen ácidos minerales, ácidos sulfónicos, o ácidos alcanoicos. Un ácido específico que se puede utilizar es ácido clorhídrico acuoso. Una vez terminada la hidrólisis, el compuesto **9** se puede aislar mediante cualquier método apropiado (p.ejm., mediante cromatografía o mediante cristalización). En la conversión anterior, el reactivo sililante protege transientemente el alcohol y subsecuentemente es removido. Esto elimina la necesidad de pasos separados de protección y desprotección, incrementando de esta manera la eficiencia de la conversión.

En otra realización de la invención el compuesto de fórmula **9** se convierte en un compuesto de fórmula **10**:



El compuesto **9** se puede convertir en el compuesto **10** mediante tratamiento con una base apropiada (p.ejm., hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de litio). Por ejemplo, se pueden utilizar de forma conveniente alrededor de 1.3

equivalentes de hidróxido de potasio. Esta reacción se puede llevar a cabo en cualquier solvente apropiado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, metanol, etanol o isopropanol, o una mezcla de los mismos. El solvente también puede incluir agua. Se puede usar convenientemente una mezcla de isopropanol y agua. El progreso de la reacción se puede monitorear mediante cualquier técnica apropiada (p.ejm., mediante HPLC). La sal carboxilato inicialmente formada se puede neutralizar mediante tratamiento con un ácido (p.ejm., ácido clorhídrico o ácido acético). Por ejemplo, se pueden utilizar convenientemente alrededor de 1.5 equivalentes de ácido acético. Seguido de la neutralización, el compuesto **10** se puede aislar utilizando cualquier técnica apropiada (p.ejm., mediante cromatografía o cristalización).

En otra realización de la invención el compuesto de fórmula **10** se puede cristalizar adicionando un cristal iniciador a una solución que comprende el compuesto de fórmula **10**. La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Número WO 2005/113508 provee ciertas formas cristalinas específicas del ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico. Los contenidos completos de la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Número WO 2005/113508 se incorporan aquí por referencia (en particular, ver páginas 12-62 allí). Las formas cristalinas específicas se identifican aquí como Forma Cristalina II y Forma Cristalina III. La Forma Cristalina II tiene un patrón de difracción de rayos X que tiene picos de difracción característicos en los ángulos de difracción $2\theta(^{\circ})$ de 6.56, 13.20, 19.86, 20.84, 21.22, y 25.22 como se midió con un difractómetro de rayos X. La Forma Cristalina III tiene un patrón de difracción de rayos X que tiene picos de difracción característicos en los ángulos de difracción $2\theta(^{\circ})$ de 8.54, 14.02, 15.68, 17.06, 17.24, 24.16, y 25.74 como se midió con un difractómetro de rayos X. La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Número WO 2005/113508 también describe cómo preparar una forma cristalina de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico que tiene un inicio de temperatura extrapolado de alrededor de 162.1°C , así como cómo preparar un cristal iniciador que tiene una pureza de cristal de no menos de alrededor de 70%. En concordancia, los cristales iniciadores del ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico se pueden preparar opcionalmente como se describe en La Publicación de la Solicitud

de Patente Internacional Número WO 2005/113508. Ventajosamente, el proceso ilustrado en el Esquema I más adelante provee una mezcla cruda del compuesto **10** que se puede cristalizar directamente para proveer la forma cristalina III sin purificación adicional.(p.ejm. sin la formación previa de otro polimorfo tal como la forma cristalina II, o sin otra forma de purificación previa), ver Ejemplo 6 más adelante.

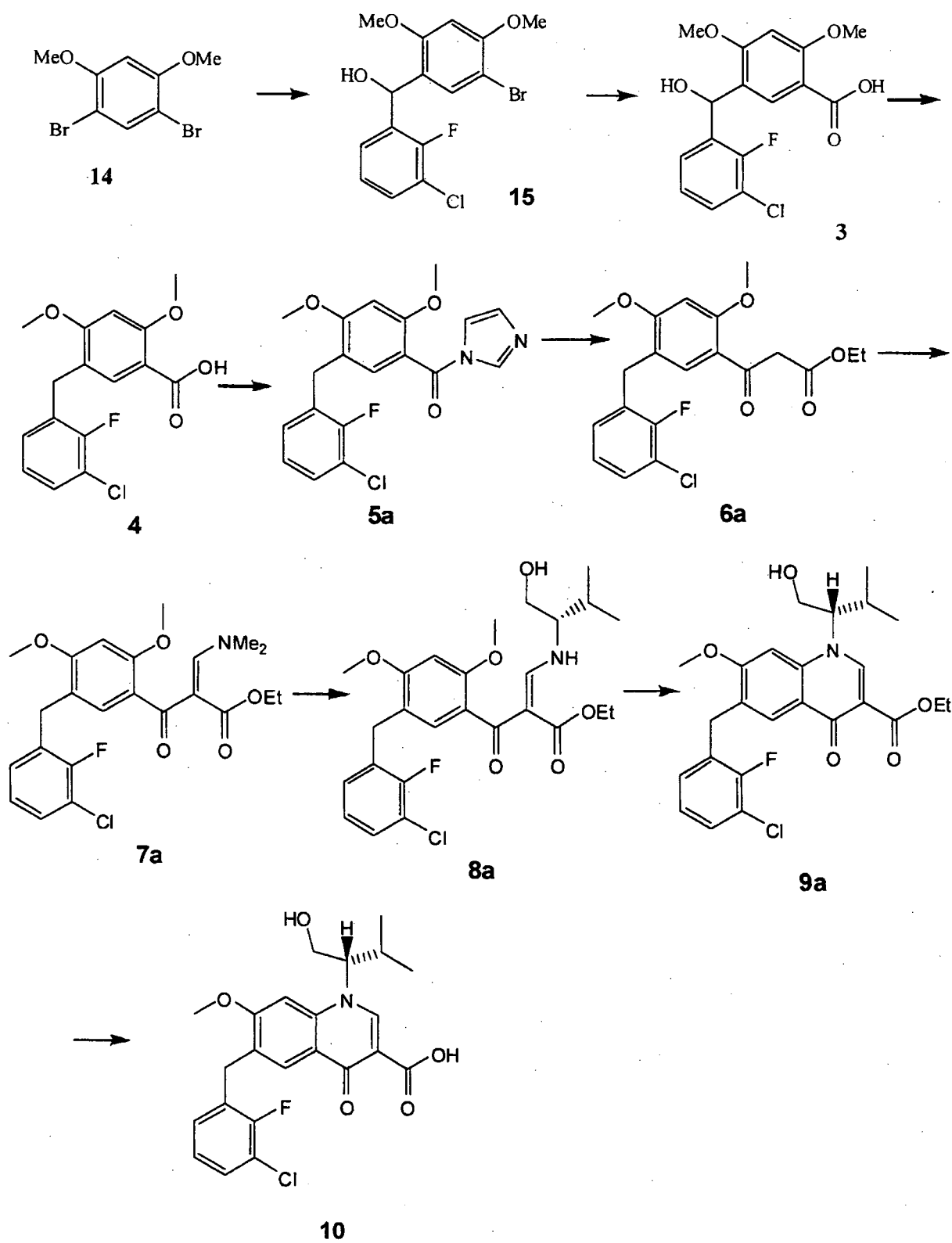
En los casos donde los compuestos identificados aquí son suficientemente ácidos o básicos para formar sales ácidas o básicas estables, la invención también provee sales de dichos compuestos. Dichas sales pueden ser útiles como intermediarios, por ejemplo, para purificar dichos compuestos. Ejemplos de dichas sales incluyen sales orgánicas de adición ácida formadas con ácidos, por ejemplo, tosilato, metansulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato, α -glicerofosfato. También se pueden formar sales inorgánicas apropiadas, incluyendo sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato, y carbonato.

Se pueden obtener las sales utilizando procedimientos estándar bien conocidos en el arte, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina o un ácido apropiado para dar un anión. También se pueden hacer sales o ácidos carboxílicos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio, o litio) o de metales alcalino-térreos (por ejemplo calcio o magnesio).

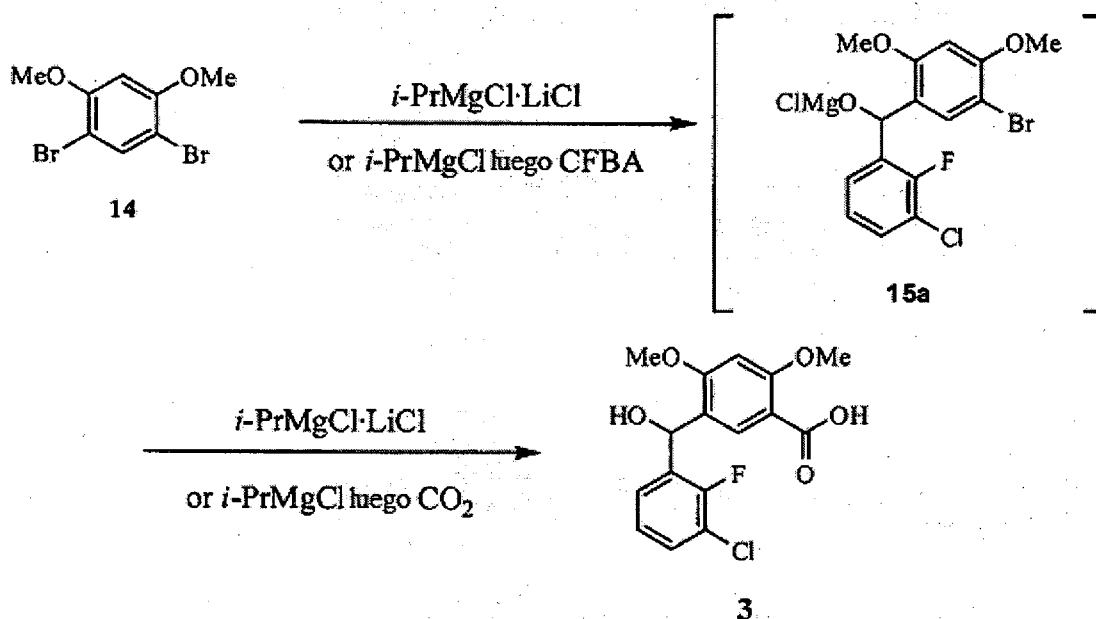
Se ilustrará ahora la invención mediante los siguientes Ejemplos no limitantes.

Se puede preparar un inhibidor de integrasas de fórmula **10** como se ilustra en el siguiente Esquema 1.

ESQUEMA 1



Ejemplo 1: Preparación del Compuesto 3



El compuesto **14** (10 g) se combinó con 28 mL de THF y 9 mL de bisdimetilaminoetil éter antes de enfriar a 0°C. Se adicionó isopropilcloruro de magnesio (22.9 mL de una solución 2.07 M en THF) y se permitió que la mezcla llegara a temperatura ambiente durante toda la noche. Se adicionó isopropilcloruro de magnesio (5 mL) adicional para mejorar la conversión antes de adicionar 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (4.4 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas se adicionaron 38.6g de una solución 14 % en peso de complejo isopropilcloruro de magnesio- cloruro de litio en THF. Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente se burbujeó gas CO_2 a la mezcla de reacción. Cuando la conversión fue completa, se detuvo la reacción a $\text{pH} < 3$ con ácido clorhídrico 2M. Se separaron las fases y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se concentró y el producto se precipitó mediante la adición de MTBE. La lechada se filtró y el producto se secó al aire para producir el compuesto **3**: RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 12.15 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.09 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

Ejemplo 2: Preparación del Compuesto 4.

Se adicionó trietilsilano (6.83 g) a ácido trifluoroacético (33.13 g) que se había pre-enfriado en un baño de hielo. Se adicionó el compuesto **3** (10 g) a la mezcla manteniendo la temperatura inferior a 15°C. Después de agitar durante 2 h se adicionó MTBE para precipitar el producto. La lechada se filtró y el producto se lavó con MTBE adicional. Después del secado, se aislaron 9.12 g del compuesto **4**: RMN ¹H (DMSOd₆, 400 MHz) δ 12.11 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.87-3.84 (m, 8H).

Alternativamente, el compuesto **4** se puede preparar como sigue.

Se adicionó trietilsilano (7.50 g) a ácido trifluoroacético (49.02 g) que se había pre-enfriado en un baño de hielo. Se adicionó el compuesto **3** (14.65 g) a la mezcla manteniendo la temperatura inferior a 15°C. Después de agitar durante 1h se adicionó una solución de 17.63 g de acetato de sodio en 147 mL de metanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se enfrió a 0°C. La lechada se filtró y el producto se lavó con metanol adicional. Después de secar, se aislaron 12.3 g del compuesto **4** (89.7 % rendimiento): RMN ¹H (DMSOd₆, 400 MHz) δ 12.11 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.87-3.84 (m, 8H).

Ejemplo 3: Preparación del Compuesto 5a.

Se suspendieron imidazol (0.42 g) y 1,1'-carbonildiimidazol (5.49 g) en 30 mL de THF a temperatura ambiente. Se adicionó el compuesto **4** (10 g) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción fue completa mediante HPLC. La lechada resultante se filtró y los sólidos se lavaron con MTBE. Los sólidos se secaron para producir el compuesto **5a**: RMN ¹H (DMSOd₆, 400 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

Ejemplo 4: Preparación del Compuesto 6a.

Se suspendieron imidazol (0.42 g) y 1,1'-carbonildiimidazol (5.49 g) en 30 mL de THF a temperatura ambiente. Se adicionó el compuesto **5a** (10 g) en una porción

y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas para formar una lechada del compuesto **5a**. En un recipiente separado, se agitaron 8.91 g de monoetil malonato de potasio en 40 mL de THF. Se adicionó cloruro de magnesio (4.40 g) y la lechada resultante se calentó a 55°C durante 90 minutos. La lechada del compuesto **5a** se transfirió a la mezcla de cloruro de magnesio/ monoetil malonato de potasio y se agitó a 55°C durante toda la noche. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo la reacción mediante la adición gota a gota de 80 mL de H₃PO₄ acuoso 28 % en peso. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con soluciones de NaHSO₄ acuoso, KHCO₃ y NaCl. La fase orgánica se concentró hasta un aceite y luego se co-evaporó con etanol. El sólido resultante se disolvió en 30 mL de etanol y 6 mL de agua. El compuesto **6a** se cristalizó mediante enfriamiento. El sólido se aisló mediante filtración y el producto se lavó con etanol acuoso. Después de secar se obtuvo el compuesto **6a** : RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.51 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 8H), 3.81 (s, 2H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Alternativamente, el compuesto **6a** se puede preparar como sigue.

Se suspendió carbonildiimidazol (10.99 g) en 60 mL de THF a temperatura ambiente. Se adicionó el compuesto **4** (20 g) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min para formar una lechada del compuesto **5**. En un recipiente separado se suspendieron 15.72 g de monoetil malonato de potasio en 100 mL de THF. Se adicionó cloruro de magnesio (6.45 g) y la lechada resultante se calentó a 55 °C durante 5 horas. La lechada del compuesto **5** se transfirió a la mezcla de cloruro de magnesio/ monoetil malonato de potasio y se agitó a 55 °C durante toda la noche. Entonces la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo la reacción sobre 120 mL de H₃PO₄ acuoso 28 % en peso. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con soluciones acuosas de KHCO₃ acuoso y NaCl. La fase orgánica se concentró a un aceite y luego se coevaporó con etanol. El sólido resultante se disolvió en 100mL de etanol y 12 mL agua. El compuesto **6a** se cristalizó mediante enfriamiento. El sólido se aisló mediante filtración y el producto se lavó con etanol acuoso. Después de secar 21.74 g de compuesto **6a** (89 % rendimiento) se obtuvo: RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ

7.51 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 8H), 3.81 (s, 2H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 5: Preparación del Compuesto **9a**.

El compuesto **6a** (20 g) se agitó con 6.6 g de dimetil acetal de dimetilformamida, 66 g de tolueno y 0.08 g de ácido acético glacial. La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas. Luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron 5.8 g (S)-2-amino-3-metil-1-butanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrar en un aceite espeso.

Se adicionaron dimetilformamida (36 g), cloruro de potasio (1.8 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (29.6 g) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 200 g de diclorometano. Se adicionó ácido clorhídrico diluido (44 g, alrededor de 1N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, bicarbonato de sodio acuoso y agua. El solvente se intercambió por acetonitrilo y el volumen se ajustó a 160 mL. La mezcla se calentó a claridad, se enfrió ligeramente, se sembró y se enfrió para cristalizar el compuesto **9a**. El producto se aisló mediante filtración y se lavó con acetonitrilo frío adicional. El secado al vacío produjo el compuesto **9a**: RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 5.10 (br s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 2.28 (br s, 1H), 1.24 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 1.12 (d, J= 6.4 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

Alternativamente, el compuesto **9a** se puede preparar como sigue.

El compuesto **6a** (50 g) se agitó con 17.5 g de dimetil acetal de dimetilformamida, 90 g de DMF y 0.2 g de ácido acético glacial. La mezcla se calentó a 65 °C durante 3 horas. Entonces la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron 14.5 g de (S)-2-amino-3-metil-1-butanol y 25 g de tolueno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche antes de

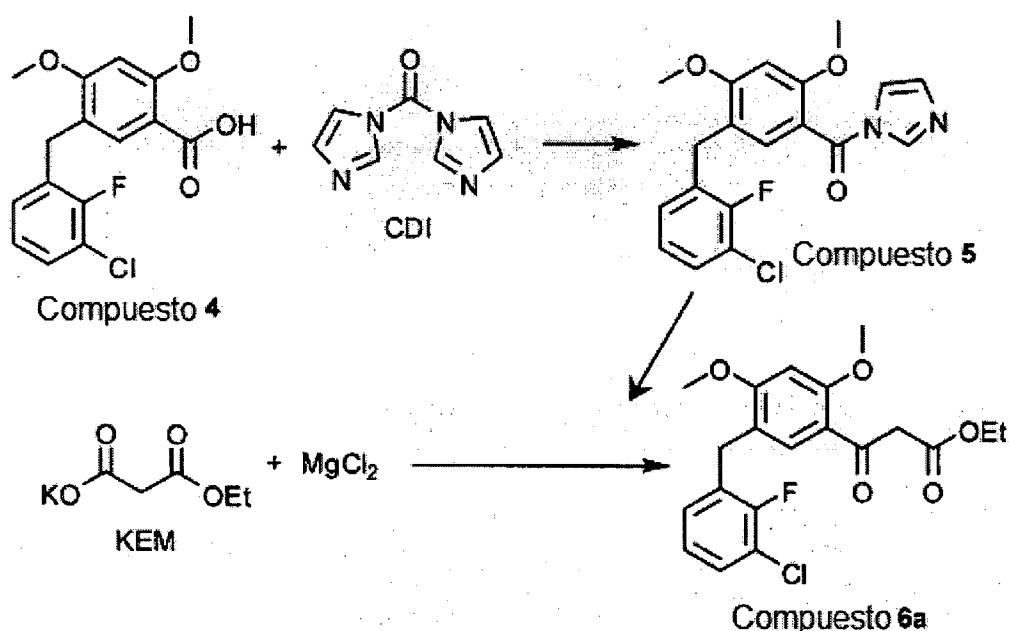
concentrar mediante destilación. Se cloruro de potasio (4.5 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (80.2 g) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 250 g de diclorometano. Se adicionó ácido clorhídrico diluido (110 g de ~1N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, bicarbonato de sodio acuoso y agua. El solvente se intercambió por acetonitrilo mediante destilación. La mezcla se calentó hasta claridad, se enfrió ligeramente, se sembró y se enfrió para cristalizar el compuesto **9a**. El producto se aisló mediante filtración y se lavó con acetonitrilo frío adicional. El secado al vacío produjo 48.7 g (81 % rendimiento) del compuesto **9a**: RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 5.10 (br s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 2.28 (br s, 1H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

Ejemplo 6: Preparación del Compuesto 10.

El compuesto **9a** (6.02 g) se agitó en 36 mL de isopropanol y 24 mL de agua. Se adicionó hidróxido de potasio acuoso (2.04 g de solución 45 % en peso) y la mezcla se calentó a 40 °C. Después de 3 horas se adicionaron 1.13 g de ácido acético glacial y la mezcla se sembró con 10 mg del compuesto **10**. La mezcla se enfrió en un baño frío durante 2 horas y el sólido se aisló mediante filtración. La torta se lavó con isopropanol acuoso y se secó para dar el compuesto **10**: RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 15.42 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.23 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.18 (br s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.97-3.96 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 2.36 (br s, 1H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Alternativamente, el compuesto **10** se puede preparar a partir del compuesto **4** como se describe en los siguientes Ejemplos ilustrativos 7-9.

Ejemplo 7. Preparación de un compuesto de fórmula 6a.



Se combinaron carbonildiimidazol e imidazol con tetrahidrofurano anhidro. Se
adicionó el compuesto 4 a esta mezcla para formar el compuesto 5 y la reacción se
5 monitorea mediante HPLC. En un reactor separado se combinaron monoetil
malonato de potasio con tetrahidrofurano antes de adicionar cloruro de magnesio
anhidro manteniendo la temperatura a no más de 30 °C. La lechada resultante se
calentó a 50 °C y se mantuvo durante al menos dos horas antes de adicionar el
compuesto 5. La reacción se monitoreó mediante HPLC. Una vez la formación del
10 compuesto 5 es completa, la mezcla se enfría de 18 a 25°C y se adicionó a ácido
fosfórico para detener la reacción. La fase orgánica acuosa se lavó con soluciones
de bisulfato de sodio acuoso, salmuera, y bicarbonato de potasio y salmuera antes
de filtrar con filtro pulidor. El solvente se intercambió por etanol anhidro. Se adicionó
agua y la mezcla se calentó para disolver sólidos, se enfrió a alrededor de 40 °C, se
15 sembró con el compuesto 6a y se enfrió de 0 a 5 °C. El producto se filtró, se lavó con
etanol acuoso frío y se secó a no más de 40 °C para producir el compuesto 6a.

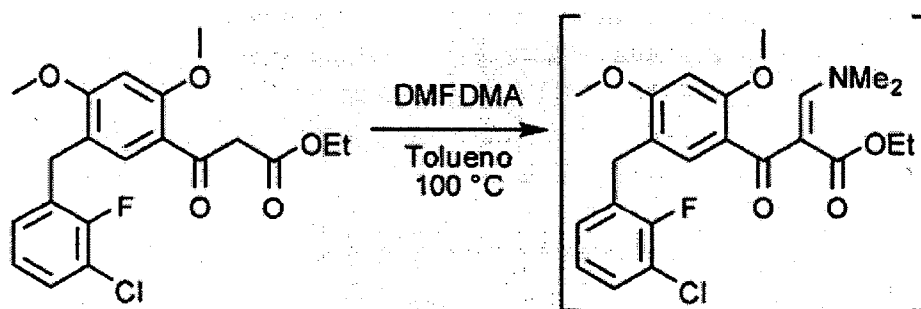
Material	P.M.	Relación en peso	Relación en moles
Compuesto 4	324.73	1.000	1.00
THF	72.11	7.11	
Imidazol	68.08	0.042	0.20
CDI	162.15	0.55	1.10
KEM (etilmalonato de potasio)	170.2	0.89	1.70
MgCl ₂	95.21	0.44	1.50
H ₃ PO ₄ (85 % en peso)	98.00	2.3	
NaHSO ₄	120.06	0.24	
KHCO ₃	100.12	0.50	
NaCl	58.44	0.48	
SDA 2B-2 EtOH (heptano 0.5%)	46.07	~10 kg	

Procedimiento:

1. Cargar 0.55 kg de CDI y 0.042 kg de imidazol al reactor 1.
2. Cargar 2.67 kg de THF al reactor 1 y agitar para formar una lechada.
- 5 3. Cargar 1.00 kg del Compuesto 4 al reactor 1 en porciones para moderar el CO₂ liberado. Esta adición es endotérmica.
4. Cargar 0.89 kg de KEM (etilmalonato de potasio, por sus siglas en inglés) al reactor 2.
5. Cargar 4.45 kg de THF al reactor 2 y agitar para formar una lechada.
- 10 6. Cargar 0.44 kg de MgCl₂ al reactor 2 (puede adicionarse en porciones para moderar la liberación de calor).
7. Calentar los contenidos del reactor 2 a 50 °C y agitar a esa temperatura durante al menos dos horas.
8. Transferir los contenidos del reactor 1 al reactor 2. Si la mezcla es transferida muy rápidamente, se volverá espesa temporalmente.
- 15 9. Agitar los contenidos del reactor 2 durante al menos 12 horas a 50 °C.
10. Enfriar la lechada a temperatura ambiente.
11. Detener la reacción transfiriendo la mezcla de reacción sobre 7.0 kg de H₃PO₄ acuoso 28 % en peso (2.3 kg de H₃PO₄ 85 % en peso disueltos en 4.7 kg de H₂O).
- 20 Esta adición es exotérmica. El pH final de la capa acuosa debe ser 1-2.

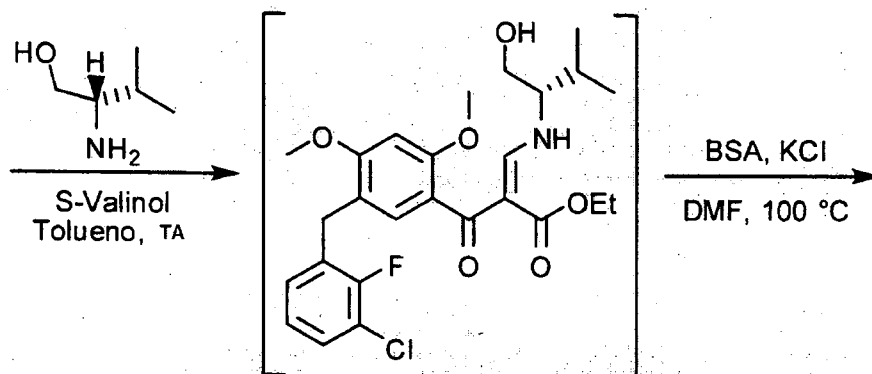
12. Lavar la fase orgánica (superior) con 1.2 kg de NaHSO₄ acuoso 20 % en peso (0.24 kg de NaHSO₄ disueltos en 0.96 kg de H₂O). El pH final de la capa acuosa debe ser 1-2.
13. Lavar la fase orgánica (superior) con 1.2 kg de NaCl acuoso 20 % en peso (0.24 kg de NaCl disueltos en 0.96 kg de H₂O)
14. Lavar la fase orgánica (superior) con 5.0 kg de KHCO₃ acuoso 10 % en peso (0.50 kg de KHCO₃ disueltos en 4.5 kg de H₂O). El pH final de la capa acuosa debe ser 8-10.
15. Lavar la fase orgánica (superior) con 1.2 kg de NaCl acuoso 20% en peso (0.24 kg de NaCl disueltos en 0.96 kg de H₂O). El pH final de la capa acuosa debe ser 7-9.
16. Concentrar la fase orgánica e intercambiar el solvente a EtOH.
17. Ajustar la concentración a ~3.5 L/kg de entrada.
18. Cargar 0.6 volúmenes de agua.
19. Calentar a 70 - 80 °C para formar una solución clara.
20. Enfriar a 40 °C y sembrar 0.1 % en peso del Compuesto 6.
21. Enfriar lentamente a 5 °C.
22. Mantener durante al menos 2 horas.
23. Filtrar y lavar la torta con dos porciones de volumen de 1.35 kg de EtOH:H₂O 50:50 (1.2 kg de EtOH combinados con 1.5 kg de H₂O).
24. Secar la torta a menos de 50 °C.

Ejemplo 8. Preparación de un Compuesto of Formula **9a**.

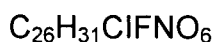


Compuesto **6a**
 $C_{20}H_{20}ClFO_5$
 Peso Molecular: 394.82

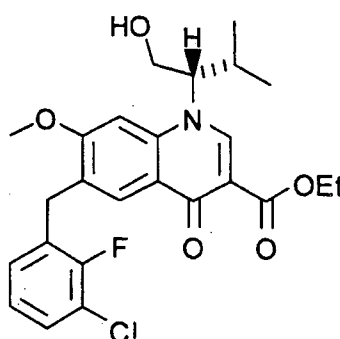
Compuesto **7a**
 $C_{23}H_{25}ClFNO_5$
 Peso Molecular: 449.9



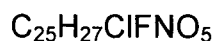
Compuesto 8a



Peso Molecular: 507.98



Compuesto 9a



Peso Molecular: 475.94

El Compuesto 6a se combina con tolueno, *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal y ácido acético glacial antes de calentarse a 100 °C. La reacción se monitorea mediante HPLC. Una vez se completa la formación del Compuesto 7a, se enfría la mezcla a una temperatura de 18 a 25°C antes de adicionar (S)-(+)-valinol. La reacción se monitorea mediante HPLC. Una vez se complete la formación del Compuesto 8a se concentra la mezcla. El residuo se combina con dimetilformamida, cloruro de potasio y *N,O*-bistrimetilsilil acetamida y se calienta a 100°C. La reacción se monitorea mediante HPLC. Una vez completa, la mezcla se enfría y se adiciona diclorometano. Se adiciona ácido clorhídrico acuoso para desililar el Compuesto 9a. Esta reacción se monitorea mediante TLC. Una vez se ha completado, la fase orgánica se lava con agua, bicarbonato de sodio acuoso y agua. El solvente se intercambia por acetonitrilo y la mezcla se calienta. La mezcla se siembra y se enfría para cristalizar el Compuesto 9a. El producto se filtra, se lava con acetonitrilo frío y se seca a no más de 40°C para dar el Compuesto 9a.

Material	P.M.	Relación en peso	Relación en moles
Compuesto 6a	394.82	1.00	1.00
Tolueno	92.14	4.3	
Ácido acético glacial	60.05	0.001	0.007
<i>N,N</i> -dimetilformamida dimetil acetal	119.16	0.33	1.1
(S)-(+)-Valinol	103.16	0.29	1.1
DMF	73.10	1.8	
KCl	74.55	0.09	0.5
<i>N,O</i> -bis(trimetilsilil)acetamida	203.43	1.13	2.2
HCl 1N	36.5	2.0	
DCM	84.93	10	
Agua	18.02	8	
NaHCO ₃ acuoso 5%	84.01	4	
CAN	41.05	QS	
Semillas del Compuesto 9a	475.94	0.005	

1. Cargar el Reactor 1 con 1.00 kg del Compuesto **6a**.
2. Cargar 0.33 kg de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (1.1 eq), 0.001 kg de ácido acético glacial y 3.3 kg de tolueno al Reactor 1.
3. Calentar la mezcla a ~100°C (nótese que algo del MeOH puede destilarse durante esta operación).
4. Después de 1 h, verificar mediante HPLC que la reacción se haya completado (aparentemente permanece un ~2 % del Compuesto **6a**)¹.
5. Enfriar la mezcla en el Reactor 1 a 18 - 25 °C.
6. Cargar 0.29 kg de (S)-(+)-Valinol (1.1 eq) disueltos en 1.0 kg de tolueno al Reactor 1 y continuar la agitación a temperatura ambiente.
7. Después de 1 h, verificar mediante HPLC que la reacción se completó (<1 % del Compuesto **6a**).
8. Concentrar los contenidos del Reactor 1 a ~2 L/kg.

9. Cargar 1.8 kg de DMF, 0.09 kg de cloruro de potasio (0.5 eq.) y 1.13 kg de N, O-bis(trimetilsilil) acetamida (2.2 eq.) al Reactor 1.
10. Calentar la mezcla en el Reactor 1 a ~100 °C.
11. La reacción debe completarse en ~1 h (permaneciendo ~5% del Compuesto **8a**).
12. Enfriar los contenidos del Reactor 1 a 18 - 25 °C.
13. Cargar 10 kg de DCM al Reactor 1.
14. Cargar 2.0 kg de HCl acuoso 1 N al Reactor 1 durante ~15 min, manteniendo la temperatura de la mezcla < 35 °C.
15. Agitar la mezcla durante al menos 10 min. para desililar el Compuesto **8a**.
Monitorear el progreso de la desililación mediante TLC.²
16. Separar las fases.
17. Lavar la fase orgánica con 4.0 kg de agua.
18. Lavar la fase orgánica con 4.0 kg de bicarbonato de sodio acuoso 5%.
19. Lavar la fase orgánica con 4.0 kg de agua.
20. Concentrar la fase orgánica mediante destilación a ~1.5 L/kg del Compuesto **6a**.
21. **Intercambiar el** solvente a ACN mediante destilación hasta la formación de una lechada. Ajustar el volumen final a ~8 L/kg del Compuesto **6a**.
22. Calentar la mezcla a reflujo para redissolver el sólido.
23. Enfriar la solución a 75°C y cargar semillas del Compuesto **9a**.
24. Enfriar la mezcla a 0°C durante al menos 2 h y mantener a esa temperatura durante al menos 1 h.
25. Aislar el Compuesto **9a** mediante filtración y lavar la torta húmeda con 1.6 kg de ACN frío.
26. Secar la torta húmeda < 40°C al vacío.

Notas:

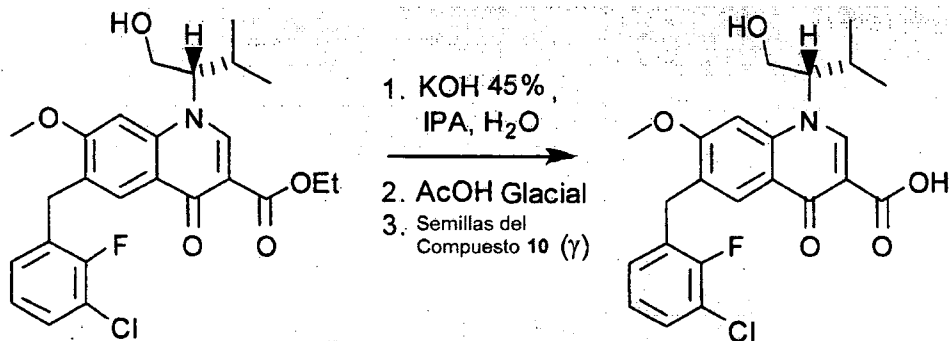
1. El análisis por HPLC del Compuesto **6a** remanente se exagera por un artefacto en la línea base. La HPLC en pasos muestra solo 2% del Compuesto **6a** con respecto al Compuesto **8a**. Los experimentos demostraron que de manera típica adicionar más reactivo y extender el tiempo de reacción no reducirá más el nivel observado del Compuesto **6a**.

2. Método TLC

Solvente de elución: acetato de etilo 100%,

- R_f del Compuesto **9a** sililado: 0.85, R_f del Compuesto **9a**: 0.50.

Ejemplo 9. Preparación de un Compuesto de Fórmula 10.



Compuesto 9a

C₂₅H₂₇ClFNO₅

Peso Molecular: 475.94

Compuesto 10, forma γ

C₂₃H₂₃ClFNO₅

Peso Molecular: 447.88

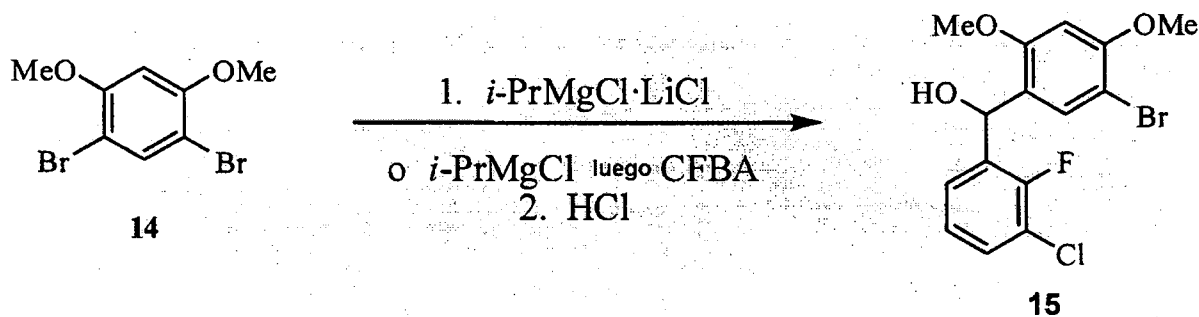
El Compuesto **9a** se combina con alcohol isopropílico acuoso y se calienta hasta 30 a 40°C. Se adiciona hidróxido de potasio acuoso y la reacción se monitorea mediante HPLC. Una vez se ha completado, se adiciona ácido acético glacial y la mezcla se calienta hasta 60 a 70 °C. La solución se filtra en caliente y se enfría hasta 55 a 65 °C. La solución se siembra (ver la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2005/113508) y se enfría a 0°C. El producto se aísla mediante filtración, se lava con alcohol isopropílico acuoso frío y se seca a no más de 50°C para dar el Compuesto **10**.

Material	P.M.	Relación en peso	Relación en moles
Compuesto 9a	475.94	1.00	1.00
Alcohol isopropílico	60.10	4.7	
Agua	18.02	4.0	
KOH 45%	56.11	0.34	1.3
Ácido Acético Glacial	60.05	0.19	1.50
Semillas del Compuesto 10	447.88	0.01	

1. Cargar 1.00 kg del Compuesto **9a** al Reactor 1.
2. Cargar 4.7 kg de alcohol isopropílico y 4.0 kg de agua al Reactor 1.
3. Cargar 0.34 kg de KOH acuoso 45% al Reactor 1.

4. Calentar la mezcla en el Reactor 1 hasta 30 – 40°C.
5. Cuando se haya completado la hidrólisis, adicionar 0.19 kg de ácido acético glacial.
6. Calentar la mezcla hasta 60 - 70 °C y filtrar la solución con un filtro pulidor al Reactor 2.
7. Enfriar la mezcla en el Reactor 2 hasta 55 – 65 °C.
8. Sembrar el Compuesto **10** (Ver la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2005/113508) como una lechada en 0.28 volúmenes de alcohol isopropílico: agua 6:4.
9. Enfriar la mezcla hasta 18 – 25°C durante al menos 2 h y agitar para formar una lechada.
10. Enfriar la mezcla a 0°C y agitar durante al menos 2 h.
11. Aislar el Compuesto 10 mediante filtración y lavar la torta con 3 x 1S solución fría de alcohol isopropílico:agua (6:4).
12. Secar los sólidos aislados a < 50°C al vacío.

Ejemplo 10: Preparación del Compuesto 15

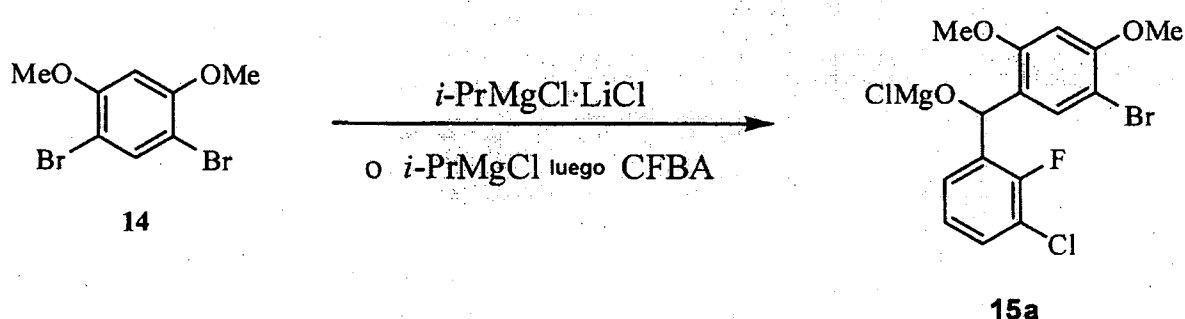


Se disolvió bisdimetilaminoetil éter (2.84 g) en 42 mL de THF y se enfrió en un baño de hielo. Se adicionaron isopropilmagnesio (8.9 mL de una solución 2M en THF) seguido del compuesto **14** (5 g disueltos en 5 mL de THF) lentamente de manera secuencial. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Posteriormente, se adicionaron 2.1 mL de 3-cloro-2-fluorobenzaldehído. Después de agitar durante ~ 1h, se detuvo la mezcla a pH ~ 7 con HCl 2N. El producto se extrajo en acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se intercambió a heptano para precipitar el

producto y se adicionó una mezcla de heptanos:MTBE (4:1) para formar una lechada. Después de la filtración se formó una lechada con el sólido en tolueno, se filtró y se secó al vacío para dar el Compuesto **15**:

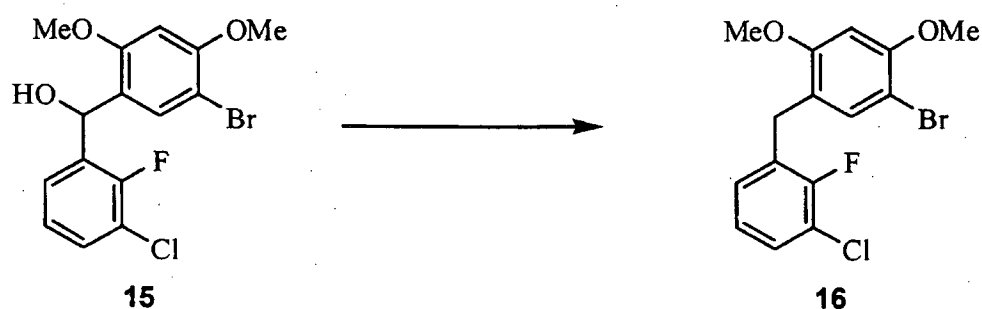
RMN ^1H (CD_3CN , 400 MHz) δ 7.47 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.21 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H).

Ejemplo 11: Preparación del Compuesto **15a**



Se combinaron el Compuesto **14** (5 g), cloruro de isopropilmagnesio (8.9 mL de solución 2M en THF) y THF (56 mL) a temperatura ambiente y posteriormente se calentaron a 50°C durante ~5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y agitar durante toda la noche, se adicionaron 2.1 mL de 3-cloro-2-fluorobenzaldehído gota a gota para formar una lechada. Después de agitar durante toda la noche se aisló el sólido mediante filtración y lavado con MTBE para dar el compuesto **15a**.

Ejemplo 12: Preparación del Compuesto **16**



Se adicionó trietilsilano (1.2 mL) a ácido trifluoroacético (2.3 mL) que había sido pre-enfriado en un baño de hielo. Se adicionó el Compuesto **15** (1.466 g) a la mezcla manteniendo la temperatura por debajo de 5°C . Después de agitar durante ~ 2 h se adicionó hielo para detener la reacción. El producto se extrajo con DCM y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El producto se purificó mediante cromatografía en columna

sobre gel de sílice para dar 1.341 g del Compuesto **16**

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 5H).

El compuesto de fórmula **16** puede carboxilarse para proveer un compuesto de Fórmula **4** siguiendo un método análogo a aquel descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 13: Preparación Alternativa de un Compuesto de Fórmula 3

El Compuesto **14** se combina con tetrahidrofurano anhidro:dioxano (5:0.9), y la mezcla se agita bajo nitrógeno hasta lograr una solución homogénea. La solución se enfría a -3°C y se adicionan 1.3 eq. de $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a 0°C hasta completar la formación del mono-Grignard, lo que se determina mediante análisis por HPLC. A continuación, se adiciona una solución de 1.1 eq. de 3-cloro-2-fluorobenzaldehído en tetrahidrofurano. Esta mezcla se deja agitando a 0°C hasta que se verifica mediante HPLC la completa formación del Compuesto **15a**. Posteriormente, se adiciona más solución de $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ en tetrahidrofurano (2.5 eq.) y la mezcla de reacción se calienta hasta aproximadamente 20°C . Después de completarse la conversión al segundo intermediario de Grignard, la mezcla de reacción se enfría a 3°C . Se carga CO_2 anhidro (g) a la mezcla de reacción a aproximadamente 5°C . La mezcla de reacción se ajusta a aproximadamente 20°C . Después de verificar mediante HPLC que la reacción de carboxilación se ha completado, se enfría la mezcla de reacción a aproximadamente 10°C y se carga agua para detener la reacción seguida de la adición de ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a no más de 3. Posteriormente se calienta la mezcla de reacción hasta aproximadamente 20°C . Las fases se separan. A la fase orgánica se le intercambia el solvente a una mezcla de alcohol isopropílico y agua y la lechada resultante se enfría a aproximadamente 0°C . El producto se aísla mediante filtración, se lava con una mezcla de alcohol isopropílico y agua y se seca a aproximadamente 40°C para dar el Compuesto **3**.

Ejemplo 14: Preparación Alternativa del Compuesto de Fórmula 4

Se carga ácido trifluoroacético (10 eq.) a un reactor y se enfría a 0°C . Se adiciona trietilsilano (1.5 eq.) manteniendo la temperatura $< 15^\circ\text{C}$ y la mezcla se agita exhaustivamente. Se adiciona el Compuesto **3** en porciones a la mezcla bien agitada manteniendo la temperatura $< 15^\circ\text{C}$. Cuando se determina mediante HPLC que se ha completado la reacción, se precipita el Compuesto **4** adicionando una

solución de 5 eq. de acetato de sodio en metanol (13 volúmenes) manteniendo la temperatura en no más de 45°C. La lechada se calienta a reflujo y se agita durante 2 a 3 h. La lechada se enfría hasta aproximadamente 0°C y posteriormente se agita a esa temperatura durante 2 a 3 h. El producto se aísla mediante filtración, se lava con metanol y se seca a aproximadamente 40°C para dar el Compuesto 4.

Ejemplo 15: Preparación Alternativa de un Compuesto de Fórmula 9a.

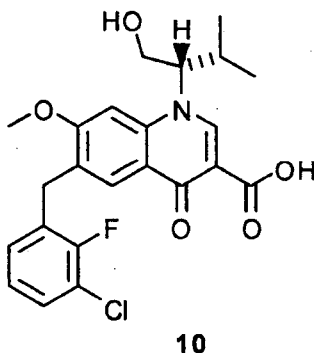
El Compuesto 6a se combina con dimetilformamida (1.9 vol.), *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (1.1 eq.) y ácido acético glacial (0.026 eq.) antes de calentar a aproximadamente 65°C. La reacción se monitorea mediante HPLC. Una vez se ha completado la reacción se enfría la mezcla hasta aproximadamente 22°C antes de adicionar (S)-2-amino-3-methyl-1-butanol (1.1 eq.) y tolueno (1.2 volúmenes). La reacción se monitorea mediante HPLC. Una vez se ha completado la reacción, se concentra la mezcla. El residuo se combina con cloruro de potasio (0.5 eq) y *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (2.5 eq.) y se calienta hasta aproximadamente 100°C. La reacción se monitorea mediante HPLC. Una vez se ha completado la reacción se enfría la mezcla y se adiciona diclorometano (6 vol.). Se adiciona ácido clorhídrico acuoso para desililar el producto. Esta reacción se monitorea mediante TLC. Una vez se ha completado la reacción, se lava la fase orgánica con agua, bicarbonato de sodio acuoso y agua. El solvente se intercambia por acetonitrilo y la mezcla se calienta para formar una solución. La mezcla se siembra y se enfría para cristalizar el Compuesto 9a. El producto se filtra, se lava con acetonitrilo frío y se seca a no más de 40°C para dar el Compuesto 9a.

Todas las publicaciones, patentes, y documentos de patente se incorporan aquí por referencia, como si se incorporaran individualmente por referencia. La invención ha sido descrita con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debe entenderse que pueden hacerse muchas variaciones y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

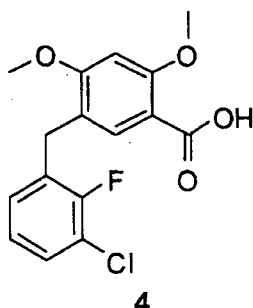
REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

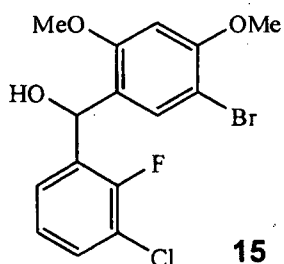
1. Un método para preparar un compuesto de fórmula **10**



o una sal del mismo, en el que un compuesto de fórmula **4**

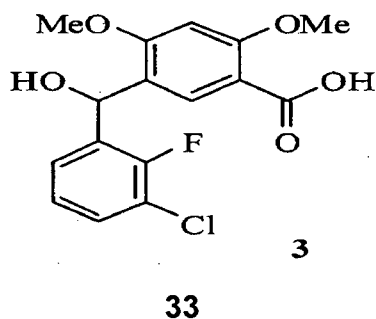


o una sal del mismo es preparado y convertido en un compuesto de fórmula **10**, caracterizado porque el compuesto de fórmula **4** es preparado a partir de un compuesto de fórmula **15**



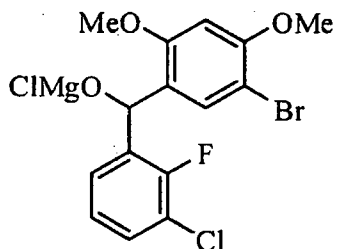
o una sal del mismo, mediante los pasos de reemplazar el átomo de bromo con un grupo carboxilo, y reemplazar el grupo hidroxilo con un átomo de hidrógeno.

2. Un método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula **4** o una sal del mismo se prepara mediante metalación del compuesto de fórmula **15** o una sal del mismo y tratándolo con dióxido de carbono para dar el compuesto de fórmula **3**:



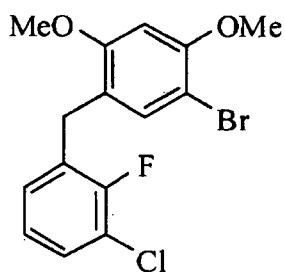
o una sal del mismo, y convirtiendo el compuesto de fórmula 3 para dar el compuesto de fórmula 4.

3. Un método de la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo es una sal de fórmula 15a



15a

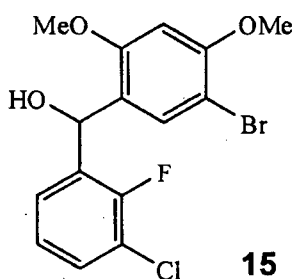
4. Un método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula 15 se convierte en un compuesto de fórmula 16



16

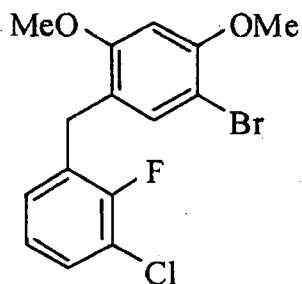
El cual es posteriormente sometido a metalación y tratado con dióxido de carbono para dar un compuesto de fórmula 4.

5. Un compuesto seleccionado de un compuesto de fórmula 15:



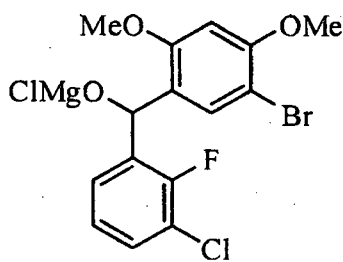
15

o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 16



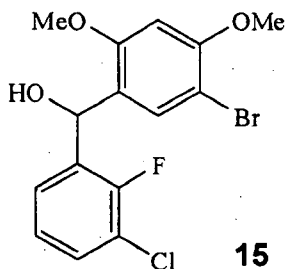
16

6. Un compuesto de la reivindicación 5 que es una sal de fórmula 15a.



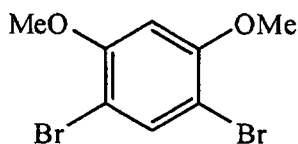
15a

7. Un método para preparar un compuesto de fórmula **15**



15

o una sal del mismo que comprende convertir un compuesto correspondiente de fórmula **14**:

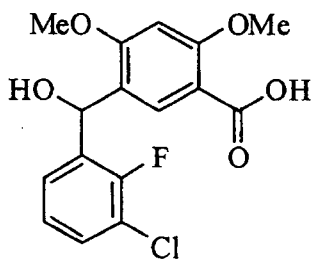


14

en el compuesto de fórmula **15** o la sal del mismo.

8. El método de la reivindicación 7 en donde el compuesto de fórmula **14** se convierte en el compuesto de fórmula **15** o una sal del mismo mediante metalación el compuesto de fórmula **14** y tratándolo con 3-cloro-2-fluorobenzaldehído para dar el compuesto de fórmula **15** o la sal del mismo.

9. El método de la reivindicación 8 que comprende además convertir el compuesto de fórmula **15** o la sal del mismo en un compuesto de fórmula **3**.

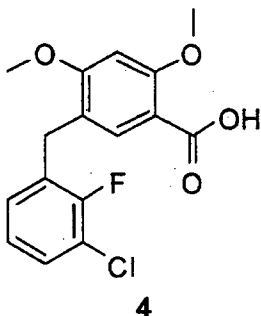


3

o una sal del mismo.

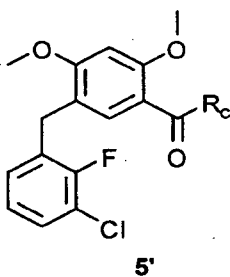
10. El método de la reivindicación 9 en donde el compuesto de fórmula **15** se convierte en el compuesto de fórmula **3** mediante metalación del compuesto de fórmula **15** y tratándolo con dióxido de carbono para dar el compuesto de Fórmula **3**.

11. El método de la reivindicación 10 que comprende además convertir el compuesto de fórmula 3 o la sal del mismo en un compuesto de fórmula 4:



o una sal del mismo.

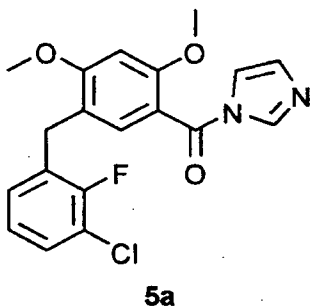
12. El método de la reivindicación 11 que comprende además convertir el compuesto de fórmula 4 o la sal del mismo a un compuesto de fórmula 5':



o una sal del mismo, en donde R_c es un grupo saliente.

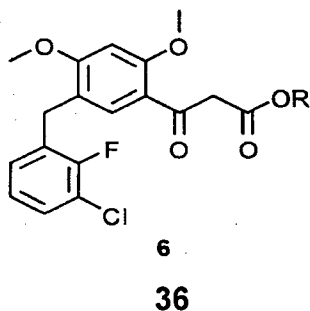
13. El método de la reivindicación 12, en donde R_c es halo o 1-imidazolilo.

14. El método de la reivindicación 13 en donde el compuesto de fórmula 5' es un compuesto de fórmula 5a:



15. El método de la reivindicación 14 en donde el compuesto de fórmula 4 se convierte en el compuesto de fórmula 5a mediante el tratamiento con 1,1'-carbonildiimidazol.

16. El método de la reivindicación 15 que comprende además convertir el compuesto de fórmula 5' o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 6:



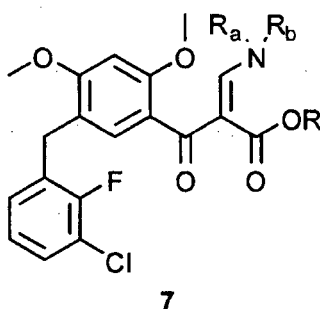
o una sal del mismo, en donde R es alquilo C₁-C₆.

17. El método de la reivindicación 16 en donde el compuesto de fórmula 5' se convierte en el compuesto de fórmula 6 mediante el tratamiento con la sal monoalquilmalonato correspondiente.

18. El método de la reivindicación 16 en donde R es etilo.

19. El método de la reivindicación 18 en donde el compuesto de fórmula 5' se convierte en el compuesto de fórmula 6 mediante el tratamiento con monoetilmalonato de potasio.

20. El método de la reivindicación 16 que comprende además convertir el compuesto de fórmula 6 o una sal del mismo, a un compuesto de fórmula 7:

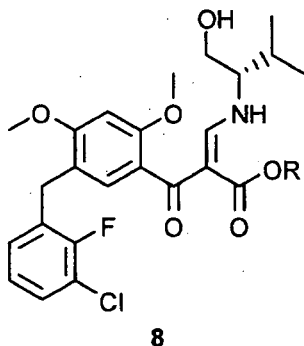


En donde R_a y R_b son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆.

21. El método de la reivindicación 20 en donde el compuesto de fórmula 6 se convierte en el compuesto de fórmula 7 mediante el tratamiento con N,N-dimetilformamida dimetil acetal.

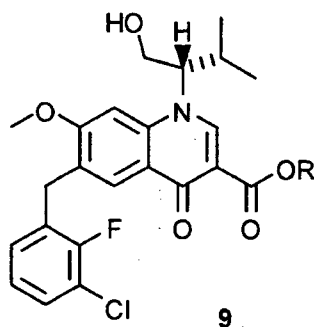
22. El método de la reivindicación 21 en donde el tratamiento con N,N-dimetilformamida dimetil acetal se lleva a cabo en presencia de ácido acético a una temperatura de aproximadamente 100±50°C.

23. El método de la reivindicación 20 que comprende además convertir el compuesto de fórmula 7 en un compuesto de fórmula 8:



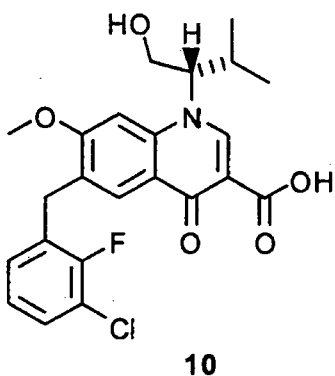
24. El método de la reivindicación 23 en donde el compuesto de fórmula 7 se convierte en el compuesto de fórmula 8 mediante el tratamiento con (S)-2-amino-3-metil-1-butanol.

25. El método de la reivindicación 23 que comprende además convertir el compuesto de fórmula 8 en el compuesto de fórmula 9:



26. El método de la reivindicación 25 en donde el compuesto de fórmula 8 se convierte en el compuesto de fórmula 9 mediante el tratamiento con cloruro de potasio y *N,O*-bistrimetilsililacetamida.

27. El método de la reivindicación 25 que comprende además convertir el compuesto de fórmula 9 a un compuesto de fórmula 10:



28. El método de la reivindicación 27 en donde el compuesto de fórmula 9 se convierte en el compuesto de fórmula 10 mediante el tratamiento con una base.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037836- -00000-0000

Fecha: 2010-04-05 18:22:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

1 ☒	Indicación que se solicita una PCT
44 ☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
23 ☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GILEAD SCIENCES, INC.

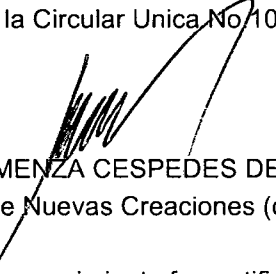
REFERENCIA	Radicación No.	10 037836
	Solicitud internacional	PCT/US2008/076002
	Fecha inicio fase nacional	11/04/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>NO</u> 06398

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 MAYO 2010.
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

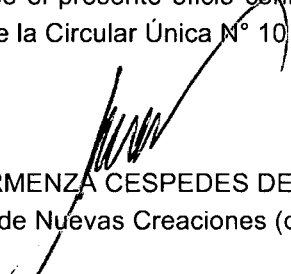
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GILEAD SCIENCES, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 037836
	Solicitud internacional	PCT/US2008/076002
	Fecha inicio fase nacional	11/04/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	106399

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

14 MAYO 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11