

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-131479- -00003-0000

Fecha: 2011-01-11 16:34:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-GILEAD SCIENCES, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "NUCLEÓSIDOS DE IMIDAZOL[1,5-F][1,2,4]TRIAZINIL, IMIDAZOL[1,2-F][1,2,4]TRIAZINIL Y [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-F][1,2,4]TRIAZINIL PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL".-Clase C07D 487/04.-Expediente número 10-131.479.-

1. Me refiero al Oficio No. **15775** dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 3 de Diciembre de 2010.
2. Dando respuesta al mencionado requerimiento y estando dentro del término legal establecido, atentamente me permito presentar a ese Despacho el documento que acredita el traspaso, que los autores de la patente de la referencia hacen a favor de mi representado, de los derechos sobre la misma, debidamente apostillado, junto con la Traducción Oficial número 00204/09, legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 042499 de 4 de Enero de 2010.
3. De otro modo, me permito manifestar a ese Despacho que debidamente autorizado por mi representado, modifico el título de la patente mencionada arriba, con el fin de identificar la materia de la cual trata la solicitud, como así lo ha requerido el señor Examinador. El nuevo titulo es:

"NUCLEÓSIDOS DE IMIDAZOL[1,5-F][1,2,4]TRIAZINIL, IMIDAZOL[1,2-F][1,2,4]TRIAZINIL Y [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-F][1,2,4]TRIAZINIL PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL"

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

4. Anexos me permito presentar a usted:
- (a) Nuevas páginas del resumen – objeto y finalidad de la invención y 1 del texto de la descripción **que reemplazan las originalmente presentadas** bajo los mismos números en las cuales se ha incluido el nuevo título; y
 - (b) Nuevo extracto en sus dos formas y tarjeta de propietario, **que reemplazan los originalmente presentados**, en los cuales se ha incluido el nuevo título de la solicitud.
5. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 00204/09 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 31 de diciembre de 2010 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, C.C. 25.965 de Bogotá, Traductor Oficial según Resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

Estado de California

Sello impreso: El gran sello del Estado de California con escudo del Estado de California en el centro.

Secretaría de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para usar dentro de los Estados Unidos de América.

El objeto de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la condición bajo la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identificación del sello o estampilla.

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 Donna J. Macedo
3. actuando en su condición de Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Donna J. Macedo, Notario Público, Estado de California

Certificado

5. en Sacramento, California
6. a los 16 días de diciembre, 2010
7. por el Secretario de Estado Delegado del Estado de California
8. No. 903997

9. Sello/Estampilla Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo del Estado de California en el centro. El gran sello de California	10. Firma (Firma ilegible) Secretario de Estado Por _____ (Firma ilegible)
---	---

2010 ENE 16 A 10:29
Jefe de Legalizaciones
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

042499
Gabriel Ricaurte
Cura Firma Aparece en el
Documento de Sello
Las Funciones Inducidas.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

Sello de caucho de la Oficina de la Secretaría de Estado con escudo en el centro. El sello abarca esta hoja y la siguiente que contiene la autenticación de la firma del notario ante quien se otorgó el poder que figura más adelante.

= = =

Documento de traspaso de la patente "análogos de carba nucleósidos para tratamiento antiviral" firmado a favor de la sociedad Gilead Sciences, Inc bilingüe inglés, español.

===

RECONOCIMIENTO DE CALIFORNIA PARA TODOS LOS PROPÓSITOS

Código Civil 1189

Estado de California)
Condado de San Mateo) SS

El 14 de diciembre de 2010 ante mí, Donna J. Macedo, Notario Público
Inserte acá el Nombre y Cargo del Funcionario

Comparecieron personalmente Aesop Cho, Choung U. Kim, Jay Parrish y Jie Xu
Nombre del firmante(s)

Quienes me probaron con base en evidencia satisfactoria ser las personas cuyos nombres están suscritos dentro del instrumento, y me reconocieron que ellos otorgaron el mismo en su capacidad de autorizados, y que por su firma en el instrumento la persona o la entidad a nombre de quien actuaron, otorgó el instrumento.

También certifico bajo la PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

DAN testimonio mi firma y sello oficial.

(Firma): (firmado) Donna J. Macedo,
Firma del Notario Público

Colocar arriba el Sello Notarial

Sello Notarial de caucho: DONNA J. MACEDO
Comisión # 1787092

22h

Notario Público – California, Condado de San Mateo, con escudo del Estado de California.

Mi comisión expira diciembre 27 de 2011

NNA 1 colocado en los extremos laterales del sello

----- **OPCIONAL** -----

A pesar de que la información más abajo no es requerida por la Ley, esta puede probar de manera valiosa a personas que se apoyen en el documento, y puede evitar que se elimine de forma fraudulenta y se adjunte nuevamente este formulario a otro documento.

La parte que figura a continuación no está diligenciada y está tachada con una línea.

Descripción Adicional del documento Adjunto

Título o Tipo de Documento:

Fecha del Documento: Número de Páginas:

Firmantes distintos a los antes nombrados: _____

El firmante esta representando a: El firmante esta representando a:

Huella digital del dedo pulgar Parte superior del dedo pulgar del signatario acá	Huella digital del dedo pulgar Parte superior del dedo pulgar del signatario acá
--	--

===

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

205

GABRIEL RICARDO ECHEVERRÍA
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981



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)

- Country: United States of America
This public document
- has been signed by Donna J. Macedo
- acting in the capacity of Notary Public, State of California
- bears the seal/stamp of Donna J. Macedo, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

- At Sacramento, California
- the 16th day of December 2010
- by Deputy Secretary of State, State of California
- No. 903997
- Seal/Stamp:



- Signature

John Bowen
Secretary of State

BY _____

206

ASSIGNMENT

The undersign,

1. CHO, Aesop
2. KIM, Choung, U.
3. PARRISH Jay
4. XU, Jie

Aesop Cho
Choung U. Kim
Jay Parrish
Jie Xu

domiciled in

1. 1656 Notre Dame Drive, Mountain View, CA 94040
2. 1750 Elizabeth Street, San Carlos, CA 94070
3. 760 Bair Island Rd., #100 Redwood City, CA 94063
4. 812 Rigel Lane, Foster City, CA 94404.

hereby state under oath to be sole and true inventor of

CARBA-NUCLEOSIDE ANALOGS FOR ANTIVIRAL TREATMENT

state as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

GILEAD SCIENCES, INC.

a corporation organized and existing under the laws of

State of Delaware, United State of America

domiciled in

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

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

abajo firmado

1. CHO, Aesop
2. KIM, Choung, U.
3. PARRISH Jay
4. XU, Jie

domiciliado en

1. 1656 Notre Dame Drive, Mountain View, CA 94040
2. 1750 Elizabeth Street, San Carlo, CA 94070
3. 760 Bair Island Rd., #100 Redwood City, CA 94063
4. 812 Rigel Lane, Foster City, CA 94404.

declar bajo juramento ser único y verdadero inventor de

ANÁLOGOS DE CARBA NUCLEÓSIDOS PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Declar así mismo que ced y transf sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

GILEAD SCIENCES, INC.

organizada y existente de conformidad con las leyes del

Estado de Delaware, Estados Unidos de América

domiciliada en

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

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

CIVIL CODE § 1189

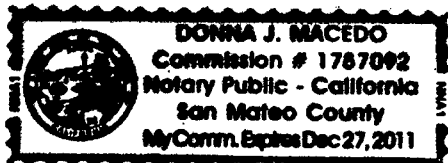
State of California

County of San Mateo

On December 14, 2011 Before me, Donna J. Macedo, Notary Public
Date Here Insert Name and Title of the Officer

personally appeared Aesop Cho, Choung U. Kim, Jay Parrish
Name(s) of Signer(s)
and Jie Xu

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.

Signature: Donna J. Macedo
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.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: _____ Signer's Name: _____

☐ Corporate Officer — Title(s): _____ ☐ Corporate Officer — Title(s): _____

☐ Individual ☐ Individual

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General ☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

☐ Attorney in Fact ☐ Attorney in Fact

☐ Trustee ☐ Trustee

☐ Guardian or Conservator ☐ Guardian or Conservator

☐ Other: _____ ☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____ Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

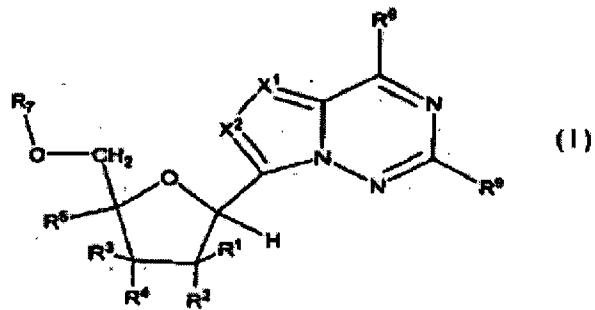
RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here



NUCLEÓSIDOS DE IMIDAZOL[1,5-F][1,2,4]TRIAZINIL, IMIDAZOL[1,2-F][1,2,4]TRIAZINIL Y [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-F][1,2,4]TRIAZINIL PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL

5

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION



Se proveen fosfatos de nucleósidos de imidazol [1,5-f] [1,2,4]triazinil, imidazol [1,2,4]triazinil, y [1,2,4] triazolo [4,3-f] [1,2,4] triazinil de Fórmula I y pro fármacos de los mismos. Los compuestos, composiciones y métodos que se proveen son útiles para el tratamiento de infecciones por virus Flaviviridae, particularmente infecciones de hepatitis C. En donde X^1 o X^2 es independientemente C- R^{10} o N y en donde al menos uno de X^1 o X^2 es N.

204

NUCLEÓSIDOS DE IMIDAZOL[1,5-F][1,2,4]TRIAZINIL, IMIDAZOL[1,2-F][1,2,4]TRIAZINIL Y [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-F][1,2,4]TRIAZINIL PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL

CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 5 La invención se relaciona de manera general con compuestos con actividad anti-viral, más específicamente nucleósidos activos contra infecciones *Flaviviridae* y más específicamente inhibidores de la polimerasa de ARN dependiente de ARN del virus de la hepatitis C.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 10 Los virus que comprenden la familia *Flaviviridae* involucran al menos a tres géneros distinguibles incluyendo a los *pestivirus*, *flavivirus*, y *hepacivirus* (Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). En tanto que los *pestivirus* son los causantes de muchas enfermedades animales económicamente apreciables entre las cuales están el virus de la diarrea viral bovina (VDVB), virus de la fiebre clásica porcina (VFP, 15 cólera del cerdo) y enfermedad de la frontera en ovejas (EF), su ascendencia dentro de las enfermedades humanas se encuentra caracterizada adecuadamente en menor medida (Moennig, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Los *Flavivirus* son responsables de enfermedades humanas tales como el dengue y la fiebre amarilla, en tanto que los *hepacivirus* son los responsables de ocasionar la hepatitis C en 20 humanos. Otras importantes infecciones virales causadas por la familia *Flaviviridae* son el virus del Nilo Oeste (VNO), el virus de la encefalitis japonesa (VEJ), encefalitis viral de la garrapata (EVG) virus de Jun-Jin, encefalitis del valle de Murray, la encefalitis de St.Louis, la fiebre hemorrágica de Omsk y el virus de Zika. Las infecciones combinadas de la familia de los virus *Flaviviridae* causan una significativa 25 tasa de mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas a través del mundo. De allí que sea ineluctable desarrollar tratamientos efectivos para las infecciones virales por *Flaviviridae*.

- El virus de la hepatitis C (VHC) es la causa principal de de la enfermedad hepática crónica en todo el planeta (Boyer, N. et al. J Hepatol. 32:98-1 12, 2000) por 30 lo que hay particular atención en la investigación actual en anti-virales encaminada al desarrollo de métodos mejorados de tratamiento de infecciones crónicas de VHC en humanos (Di Besceglie, A.M. and Bacon, B.R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et al, J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., Nat.

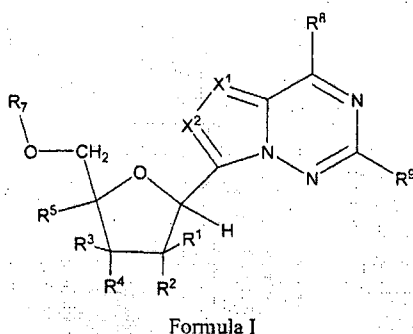
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) No. de solicitud:	10-131.479	(51) Int Cl:	C07D 487/04
(22) Fecha de solicitud:	22-10-10	(71) Solicitante(s):	GILEAD SCIENCES, INC.
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/047,263	23-04-08	US
	61/139,449	19-12-08	US
		(72) Inventor(es):	CHO, Aesop; KIM, Choung, U.; PARRISH Jay y XU, Jie.
		(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85)	Fecha límite inicio fase nacional:	23-11-10	(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha:
	Fecha de presentación de la solicitud:	22-04-09	No. publicación:
	No. de solicitud:	PCT/US2009/041432	29-10-09 WO 2009/132123 A1
(54) Título: "NUCLEÓSIDOS DE IMIDAZOL[1,5-F][1,2,4]TRIAZINIL, IMIDAZOL[1,2-F][1,2,4]TRIAZINIL Y [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-F][1,2,4]TRIAZINIL PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

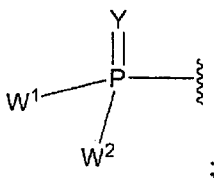
al menos uno de R¹, R², R³, R⁴, o R⁵ es N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo(C₁-C₈), carbocicilalquilo(C₄-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alqueno(C₂-C₈), alqueno(C₂-C₈) sustituido, alquino(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈) sustituido o aril-alquilo(C₁-C₈) y cada R¹, R², R³, R⁴, o R⁵ restante es, independientemente, H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo(C₁-C₈), carbocicloalquilo(C₄-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alqueno(C₂-C₈), alqueno(C₂-C₈) sustituido, alquino(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈) sustituido o aril-alquilo(C₁-C₈) o cualquier dos R¹, R², R³, R⁴, o R⁵ sobre átomos de carbono adyacentes al ser tomados juntos son -O(CO)O- o al ser tomados juntos con los átomos de carbono del anillo a los cuales están unidos forman un doble enlace;

cada n es independientemente 0, 1, ó 2:

cada R^a es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), aril-alquilo(C₁-C₈), carbociclicalquilo(C₄-C₈), -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹²;

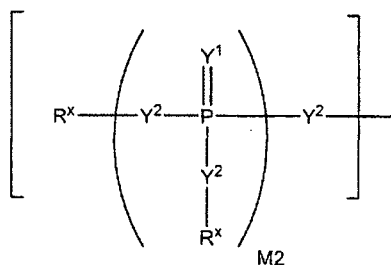
R⁷ es H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹².

Q



cada Y o Y¹ es, independientemente, O, S, NR, +N(O)(R), N(OR), +N(O)(OR), o N-NR₂;

W¹ y W², al ser tomados juntos, son -Y³(C(R^y)₂)₃Y³-; o uno de W¹ o W² junto con ya sea R³ o R⁴ es -Y³- y el otro de W¹ o W² es la Fórmula Ia; o W¹ y W² son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



Formula Ia

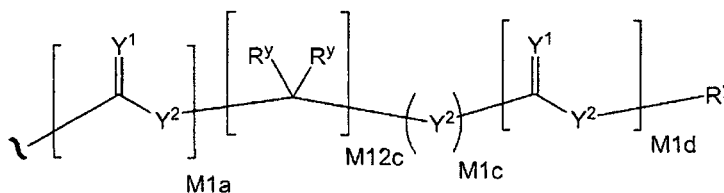
en donde:

cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂, NR, *N(O)(R), N(OR), *N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O), o S(O)₂;

cada Y³ es independientemente O, S, o NR;

M2 es 0, 1 ó 2;

Cada R^x es independientemente R^y o la fórmula:



en donde:

cada M1a, M1c, y M1d es independientemente 0 ó 1 ;

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12;

cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR, o W³ ; o al ser tomados juntos, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

cada R es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alqueno(C₂-C₈), alqueno(C₂-C₈) sustituido, alquino(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈) sustituido, arilo C₆-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ sustituido, heterocíclico C₂-C₂₀, heterocíclico C₂-C₂₀ sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

W³ es W⁴ o W⁵; W⁴ es R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, o -SO₂W⁵; y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo en donde W⁵ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^y;

cada X¹ o X² es independientemente C-R¹⁰ o N en donde por lo menos uno de X¹ o X² es N;

cada R⁸ es, independientemente, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), carbocicliclalquilo(C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo-C(=O)(C₁-C₈), -S(O)_n-alquilo(C₁-C₈) o aril-alquilo(C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;

cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;

cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), carbocicliclalquilo(C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-alquilo(C₁-C₈), -S(O)_n-alquilo(C₁-C₈) o aril-alquilo(C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados junto con un átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede ser reemplazado opcionalmente con -O-, -S- o -NR^a;

en donde cada alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈) o aril-alquilo(C₁-C₈) de cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, CN, N₃, N(R^a)₂ o OR^a; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dichos alquilo(C₁-C₈) puede ser opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o -NR^a.



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) No. de solicitud: **10-131.479**

(22) Fecha de solicitud: 22-10-2010

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

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

(72) Inventor(es): CHO, Aesop; KIM, Choung, U.; PARRISH Jay y XU, Jie.

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

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/047,263	23-04-08	US
	61/139,449	19-12-08	US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 23-11-2010

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **29-10-09**

Fecha de presentación de la solicitud: 22-04-09

No. publicación: **WO 2009/132123 A1**

No. de solicitud: **PCT/US2009/041432**

(54) Título: **NUCLEÓSIDOS DE IMIDAZOL[1,5-F][1,2,4]TRIAZINIL, IMIDAZOL[1,2-F][1,2,4]TRIAZINIL Y [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-F][1,2,4]TRIAZINIL PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL**

(21) No. de solicitud: 10-131.479		(22) Fecha de solicitud: 22-10-2010	
(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04			
(71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC.			
(72) Inventor(es): CHO, Aesop; KIM, Choung, U.; PARRISH Jay y XU, Jie.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/047,263	23-04-08	US
	61/139,449	19-12-08	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-11-2010		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 29-10-09	
Fecha de presentación de la solicitud: 22-04-09		No. Publicación: WO 2009/132123 A1	
No. de solicitud: PCT/US2009/041432			

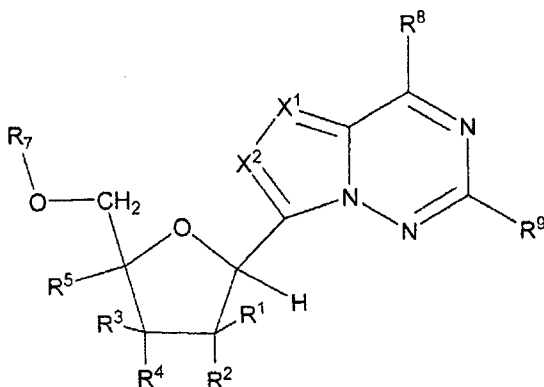
FIGURA CARACTERISTICA
6 X 6 cm

(54) Título: NUCLEÓSIDOS DE IMIDAZOL[1,5-F][1,2,4]TRIAZINIL, IMIDAZOL[1,2-F][1,2,4]TRIAZINIL Y [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-F][1,2,4]TRIAZINIL PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL.

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de Fórmula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

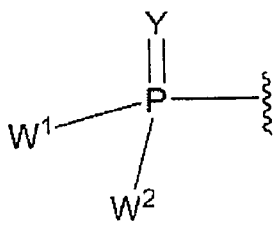
en donde:

al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 es $N(R^9)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^9$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclicualquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo(C_1-C_8) y cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 restante es, independientemente, H , OR^9 , $N(R^9)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^9$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclicualquilo(C_4-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8) sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido o aril-alquilo(C_1-C_8) o cualquier dos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 sobre átomos de carbono adyacentes al ser tomados juntos son $-O(CO)O-$ o al ser tomados juntos con los átomos de carbono del anillo a los cuales están unidos forman un doble enlace;

cada n es independientemente 0, 1, ó 2;

cada R^9 es independientemente H , alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), aril-alquilo(C_1-C_8), carbociclicualquilo(C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

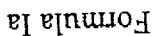
R^7 es H , $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, o



cada Y o Y^1 es, independientemente, O , S , NR , $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, o $N-NR_2$;

W^1 y W^2 , al ser tomados juntos, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o uno de W^1 o W^2 junto con ya sea R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:

212


$$S(O)_2$$

M2 es 0, 1 ó 2;

$$\begin{array}{c} \text{M1d} \\ | \\ \left[\text{Y}_2 - \text{C}(=\text{Y}_1) - \text{R}_\text{Y} \right] \\ | \\ \text{M1c} \end{array} \quad \left(\text{Y}_2 \right) \quad \begin{array}{c} \text{M12c} \\ | \\ \left[\text{C}(\text{R}_\text{Y})_2 \right] \\ | \\ \text{M1a} \end{array} \quad \left[\text{Y}_2 - \text{C}(=\text{Y}_1) \right]$$

en donde:

cada $M1a$, $M1c$, y $M1d$ es independientemente 0 ó 1;

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 0 12;

cada R' es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y)R, -C(=Y)OR, -C(=Y)N(R)₂, -N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y)OR, -OC(=Y)R, -OC(=Y)N(R)₂, -SC(=Y)R, -SC(=Y)OR, -SC(=Y)N(R)₂, -N(R)₃, -NO₂, -OR, o W^a; o al ser tomados juntos, dos R' en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

cada R es independientemente H, alquilo(C¹-C₈), alquilo(C¹-C₈) sustituido, alquenilo(C²-C₈), alquenilo(C²-C₈) sustituido, alquínilo(C²-C₈), alquínilo(C²-C₈) sustituido, alquilo(C²-C₈), alquilo(C²-C₈) sustituido, alio C⁶-C₂₀, alio C⁶-C₂₀ sustituido, heterocíclico C²-C₂₀, heterocíclico C²-C₂₀ sustituido, arilaquilo o arilaquilo sustituido;

W³ es W⁴ o W⁵; W⁴ es R, -C(R¹)R², -C(R¹)W⁵, -SO₂R¹ o -SO₂W⁵; y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo en donde W⁵ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R¹;

cada X_1 o X_2 es independientemente $C-R_{10}$ o N en donde por lo menos uno de X_1 o X_2 es N ;

CH₃(NR¹¹), -CH=NHNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquil(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquil(C₂-C₈), carboalquil(C₁-C₈), alil(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alil(C₁-C₈), -S(O)(C₁-C₈), -S(O)₂(C₁-C₈) o anti-alquil(C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;

SR¹¹;
CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, SR¹¹;

carbocíclico alquilino(C₄-C₈), alilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)-alquilino(C₁-C₈), - cada R¹¹ o R¹² es independientemente, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), S(O)_m-alquilo(C₁-C₈) o anti-alquilo(C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados junto con un átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede ser reemplazado opcionalmente con -C₁-S- o -N-R¹³;

en donde cada alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈) o anti-alquilo(C₁-C₈) de cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, CN, N₃, N(R^a)₂ o OR^a, y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de dichos alquilo(C₁-C₈) puede ser opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o -NR^a.