



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO: "MÉTODO DE PREPARACIÓN DE UN
INHIBIDOR DE CITOCROMO P450 MONOOXIGENASA, Y
PRODUCTOS INTERMEDIOS INVOLUCRADOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 307/06

71. SOLICITANTE: GILEAD SCIENCES, INC.

DOMICILIO: ESTADO DE DELAWARE, ESTADOS UNIDOS DE
AMÉRICA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 2011

(FORMA P 10).

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114749- -00000-0000

Fecha: 2011-09-06 16:15:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 110

FORMULARIO UNICO 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, CA 94404, Estados Unidos de América.

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

Lugar de Constitución: Estado de Delaware, 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 5º, 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: POLNIASZEK, Richard; PFEIFFER, Steven; Yu, Richard; CULLEN, Aaron; DOWDY, Eric; TRAN, Duong; KENT, Kenneth; ZHOU, Zhongxin; CORDEAU, Doug y EASTON, Leah.

Dirección: 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 y 1021 Hayter Road, Edmonton, Alberta T6S 1A1.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Canadá.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/029633

Fecha: 01/04/10

Publicación Internacional No. WO 2010/115000 A2

Fecha: 07/10/10

⑥

Título (54)

"MÉTODO DE PREPARACIÓN DE UN INHIBIDOR DE CITOCROMO P450 MONOOXIGENASA, Y PRODUCTOS INTERMEDIOS INVOLUCRADOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 307/06

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

03/04/09

61/166,498

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0078802

Fecha: 16-08-2011

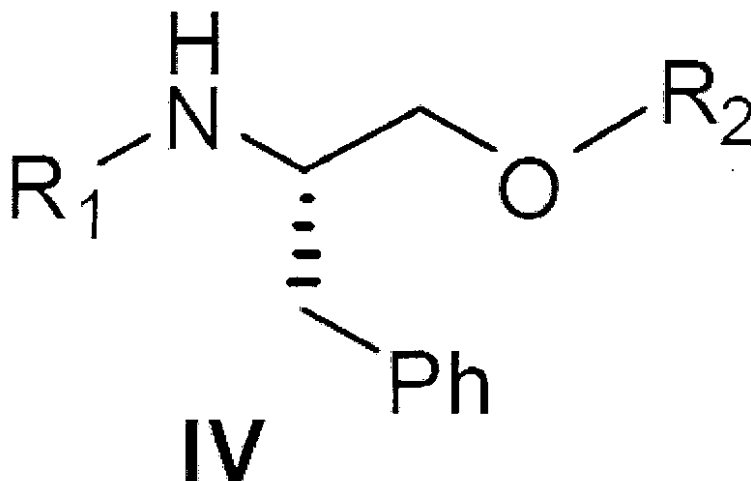
10

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 y publicación.

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 : 800.176.089-2
- / -

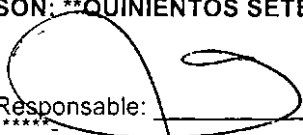
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0078802
		Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:12:02

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.	NI 830.022.145
-----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999616	16/08/2011	35.583.500.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00 571.000.00
			\$571.000.00
			=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-114749- -00000-0000
Fecha: 2011-09-08 16:15:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

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 esta 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.

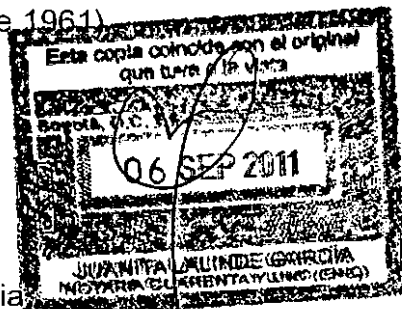
No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

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
Secretario de Estado

Por (firma: ilegible)

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
ANITA ESCOBAR
010947

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 AX 10:52
DEFE DE LEGALIZACIONES
BUGOTA D.C.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

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 oficial

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.

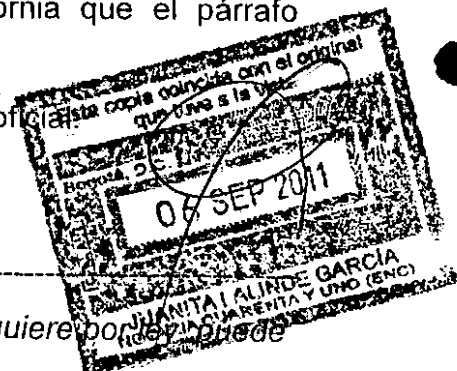
Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____



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, Asesor Legal General

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



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



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)

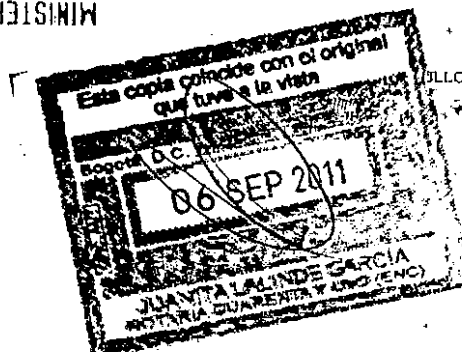
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
F. J. Escobar
010948

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

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



ILLCCO-216566.DOC v.115

☒ 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)

A diagram illustrating a line with a negative slope intersecting a set of six horizontal lines. The horizontal lines are labeled 1 through 6 from top to bottom. The line with the negative slope starts at the top left, crosses line 1, then line 2, then line 3, then line 4, then line 5, and finally line 6 at the bottom right.

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

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

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

Esta copia coincide con el original
Que tiene a la vista
C. P. A.
06 SEP 2011
JUANITA LALINDE GARCIA
NOTARIA CUARENTAY UNO (CNO)

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)

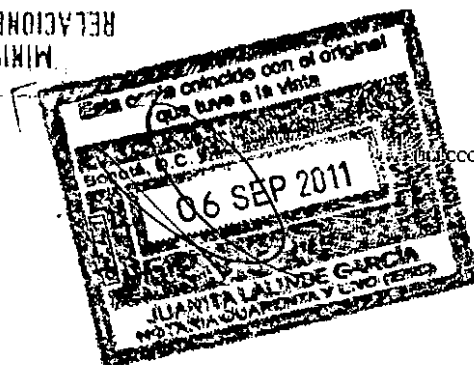
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010649

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

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



010649.DOC v.1.18

----- 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



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

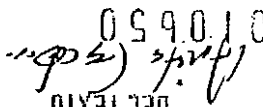
Certificado

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

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



[JLLCCO: 216566.DOC v.1] 10

CERTIFICADO DEL NOTARIO DE CALIFORNIA

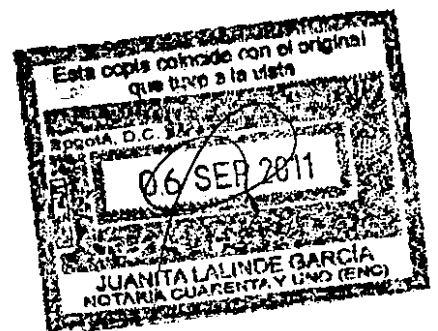
Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

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



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 1987.

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 así adoptado lee en su totalidad según se expresa en el Anexo A adjunto al presente y por el presente se incorpora por referencia.



[JLLCCO: 216566.DOC v.1] 12

DELAWARE

PAGINA 1

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



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.

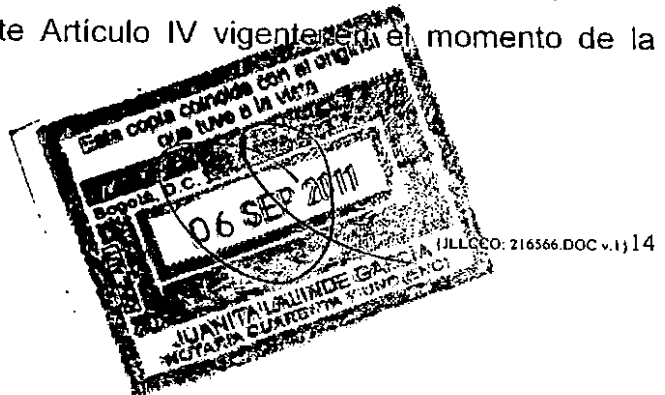
El propósito de la Sociedad es comprometerse en cualquier acto o actividad legítima para el cual una Sociedad pueda organizarse bajo la Ley General de Sociedades de Delaware.

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 agentes y/o a través de resoluciones de los accionistas, o de lo contrario, en exceso 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 vigentes en el momento de la



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

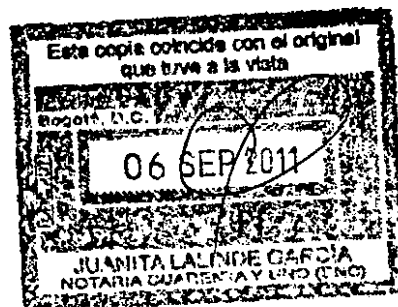
Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo

ATESTA:

(firma: ilegible)

GREGG H. ALTON

Secretario



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



ELCCO: 216566.DOC v.1 | 5

11

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.

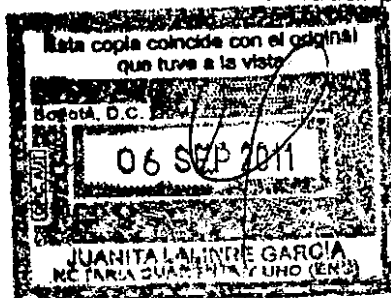
(a) Administración de la Sociedad. La administración del negocio y la conducción de los asuntos de la Sociedad se fijará en su Junta Directiva. El número de directores que conformarán la Junta Directiva será fijado exclusivamente por una o más resoluciones adoptadas de tiempo en tiempo por la Junta Directiva.

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



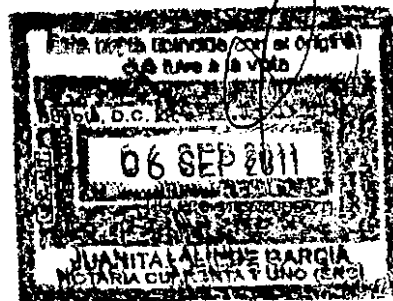
(JLLCCO: 216566.DOC v.1) 17

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 ninguna modificación o complemento a los Estatutos adoptado por la Junta Directiva variará o entrará 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.



(JLLCCO: 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

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.

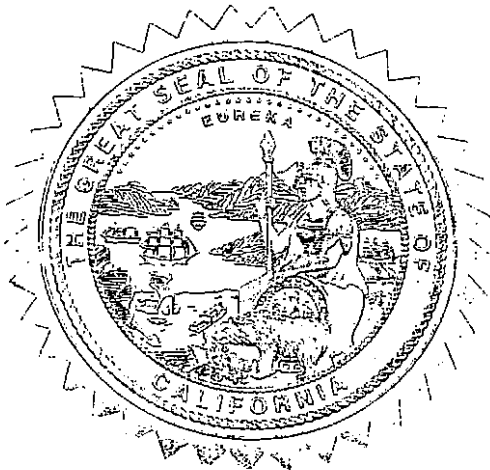
APOSTILLE

(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

CERTIFIED

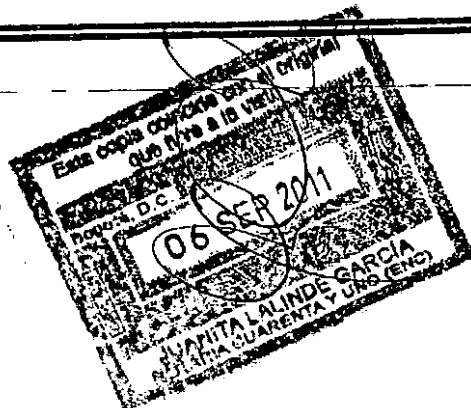
5. At Sacramento, California
6. the 4th day of March 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 789640
9. Seal/Stamp:



10. Signature

Jana Bowen
Secretary of State

BY *[Signature]*



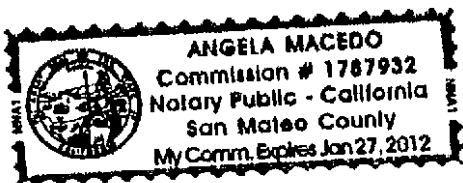
CALIFORNIA JURAT

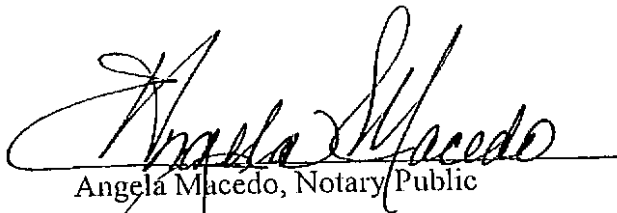
State of California

}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, 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

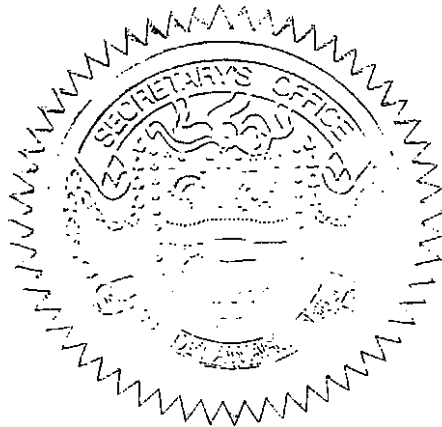
5. at Dover, Delaware

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

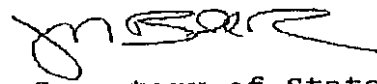
7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0408025

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

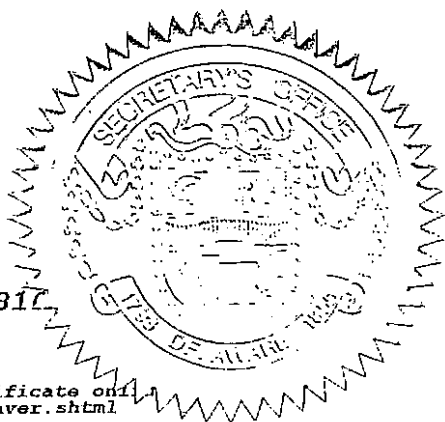

Secretary of State

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 817

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

17

**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.

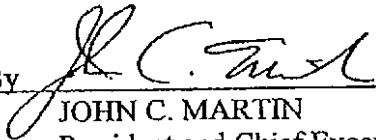
SECOND: They are the duly elected and acting President and Chief Executive Officer and Secretary, respectively, of Gilead Sciences, Inc., a Delaware corporation.

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.

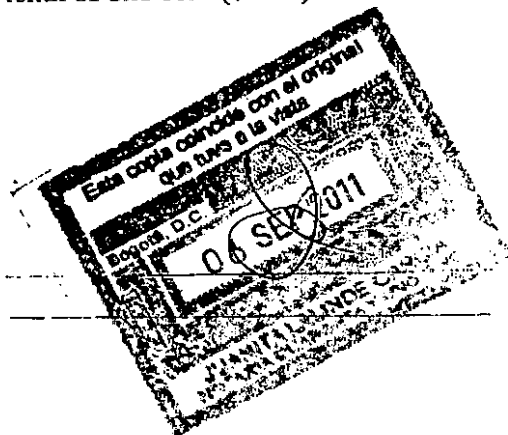
A. The liability of the directors of the Corporation for monetary damages shall be eliminated to the fullest extent permissible under Delaware law.

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.

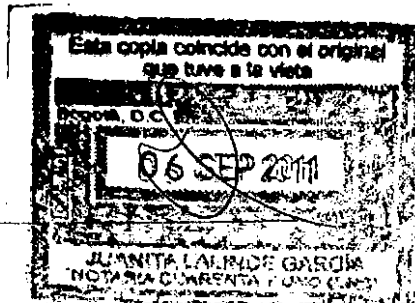
SECTION 2. CUMULATIVE VOTING.

(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.

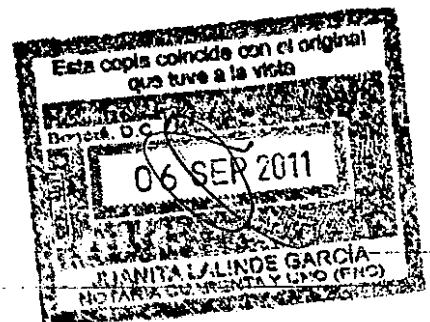
VIII.

The Corporation is to have perpetual existence.

IX.

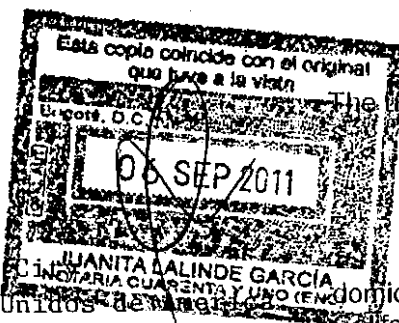
A. The Corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, except as provided in paragraph (b) of this Article IX, and all rights conferred upon the stockholders herein are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



Los abajo firmados,

Gilead Sciences, Inc.



The undersigned, Gilead Sciences, Inc.

con domicilio en

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

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.

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.

Dado y firmado

26 de Febrero de 2010.

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.

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.

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.

Given and signed this 26TH day of

February, 2010.

Frank P. Grassler

Frank P. Grassler
Vice President, Intellectual Property

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.

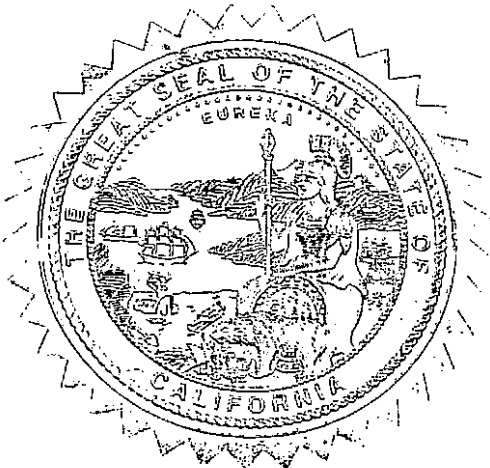
APOSTILLE

(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

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

Jean Bowen
Secretary of State

BY *[Signature]*

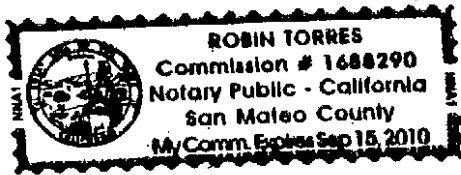
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo

On February 26, 2010 before me, Robin Torres Notary Public

personally appeared Frank P. Grassler



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 Robin Torres

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: Power of Attorney

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

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	Office	Signature
Frank P. Grassler	Vice President, Intellectual Property	<u>Frank P. Grassler</u>

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.

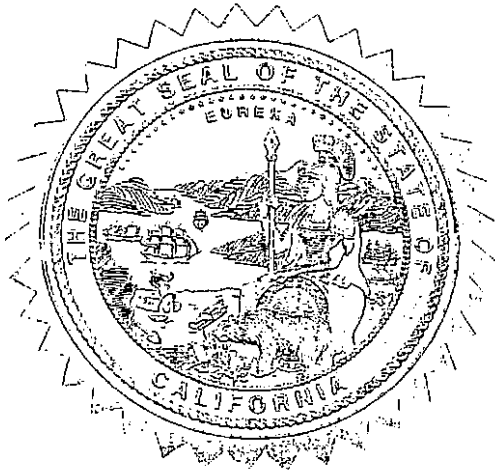
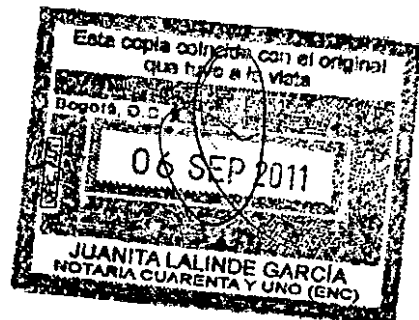
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

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

Jana 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, 20 10, by
Date Month Year

(1) Brett A. Pletcher
Name of Signer

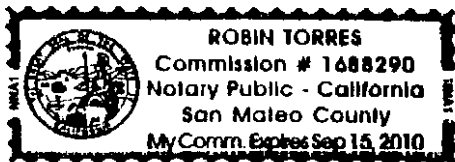
proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person who appeared before me (.) (.)

(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

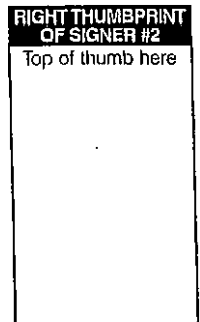
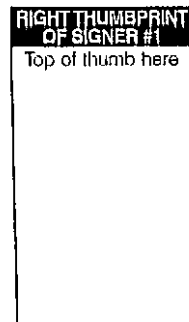
Though the information below is not required by law, it may prove
valuable to persons relying on the document and could prevent
fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Further Description of Any Attached Document

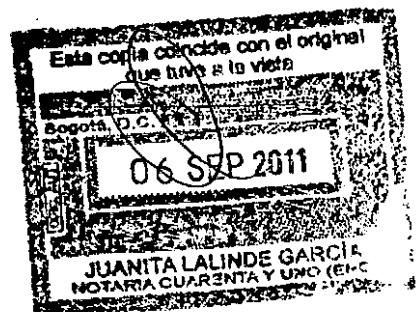
Title or Type of Document: Certificate of Incumbency

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

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



©2007 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.NationalNotary.org Item #5910 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827



SOBRE
CON
ARTE

GILEAD SCIENCES, INC.

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/US2010/029633

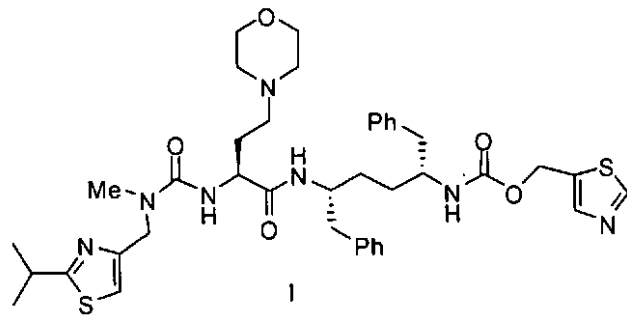
ARTE FINAL (1)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 06-09-11 (30) Prioridad (31) <i>No. Prioridad</i> 61/166,498 (32) <i>Fecha</i> 03-04-09 (33) <i>País</i> US		(51) Int Cl: C07C 307/06 (71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC. (72) Inventor(es): POLNIASZEK, Richard; PFEIFFER, Steven; Yu, Richard; CULLEN, Aaron; DOWDY, Eric; TRAN, Duong; KENT, Kenneth; ZHOU, Zhongxin; CORDEAU, Doug y EASTON, Leah. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-11-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 01-04-10 No. de solicitud: <i>PCT/US2010/029633</i>		(87) Publicación internacional Fecha: <i>07-10-10</i> No. publicación: <i>WO 2010/115000 A2</i>	
(54) Título: "MÉTODO DE PREPARACIÓN DE UN INHIBIDOR DE CITOCROMO P450 MONOOXIGENASA, Y PRODUCTOS INTERMEDIOS INVOLUCRADOS"			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La invención proporciona métodos y productos intermedios que son útiles para preparar un compuesto de la fórmula I:

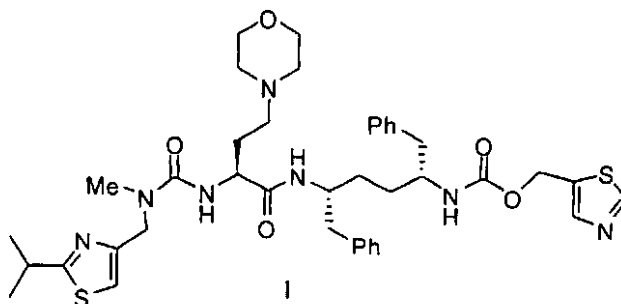
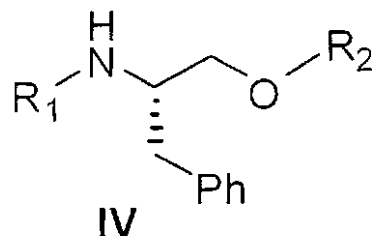


y sales de este.

Sector: Método para la preparación de un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa a través de nuevos intermediarios.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 06-09-11	
(51) Clasificación Internacional: C07C 307/06			
(71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC.			
(72) Inventor(es): POLNIASZEK, Richard; PFEIFFER, Steven; Yu, Richard; CULLEN, Aaron; DOWDY, Eric; TRAN, Duong; KENT, Kenneth; ZHOU, Zhongxin; CORDEAU, Doug y EASTON, Leah.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/166,498	03-04-09	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-11-11		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 07-10-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 01-04-10		No. publicación: WO 2010/115000 A2	
No. de solicitud: PCT/US2010/029633			
(54) Título: MÉTODO DE PREPARACIÓN DE UN INHIBIDOR DE CITOCROMO P450 MONOOXIGENASA, Y PRODUCTOS INTERMEDIOS INVOLUCRADOS .			

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO	
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) No. de solicitud: _____ (51) Clasificación Internacional: C07C 307/06		(22) Fecha de solicitud: 06-09-11	
(71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC			
(72) Inventor(es): POLNIASZEK, Richard; PFEIFFER, Steven; Yu, Richard; CULLEN, Aaron; DOWDY, Eric; TRAN, Duong; KENT, Kenneth; ZHOU, Zhongxin; CORDEAU, Doug y EASTON, Leah.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/166,498	(32) Fecha 03-04-09	(33) País US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-11-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 01-04-10 No. de solicitud: PCT/US2010/029633		(87) Publicación internacional Fecha: 07-10-10 No. Publicación: WO 2010/115000 A2	
(54) Título: MÉTODO DE PREPARACIÓN DE UN INHIBIDOR DE CITOCROMO P450 MONOOXIGENASA, Y PRODUCTOS INTERMEDIOS INVOLUCRADOS			
(57) Resumen - Reivindicación(es): <u>Resumen.-</u> La invención proporciona métodos y productos intermedios que son útiles para preparar un compuesto de la fórmula I:			



y sales de este.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 01692-369WO1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/029633	International filing date (day/month/year) 01/04/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03/04/2009
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 7 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:

METHOD OF PREPARING AN INHIBITOR OF CYTOCHROME P450 MONOOXYGENASE, AND INTERMEDIATES INVOLVED.

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/US2010/029633

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/029633

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C307/06 C07D417/12
ADD.

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DUGGAN M E ET AL: "Preparation of optically active 2-aminoalkylphosphinic and phosphonic acids", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 24, no. 29, 1 January 1983 (1983-01-01), pages 2935-2938, XP027031440, ISSN: 0040-4039 [retrieved on 1983-01-01] compounds 9a, 10	1,2
Y A	----- -/-	39-46 3



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

13 July 2011

Date of mailing of the international search report

22/07/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dunet, Guillaume

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/029633

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GURJAR M K ET AL: "Synthesis of novel C2-symmetric and pseudo C2-symmetric based diols, epoxides and dideoxy derivatives of HIV protease inhibitors", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/S0040-4020(97)00160-9, vol. 53, no. 13, 31 March 1997 (1997-03-31), pages 4769-4778, XP004771898, ISSN: 0040-4020 compounds 4a, 8	1,4
A	----- ANDREAS SPALTENSTEIN, PHILIP A. CARPINO, FUMIO MIYAKE, PAUL B. HOPKINS: "New approaches to the synthesis of trans-alkene isosteres of dipeptides", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 52, no. 17, August 1987 (1987-08), pages 3759-3766, XP002622007, DOI: 10.1021/jo00226a007 * scheme II *; page 3761	1-78
X	----- WO 2008/010921 A2 (GILEAD SCIENCES INC [US]; DESAI MANOJ C [US]; HONG ALLEN YU [US]; LIU) 24 January 2008 (2008-01-24) cited in the application	3-8,80
Y	abstract	9-49,79
A	pages 188-189 page 197 page 208 scheme 19 ; page 212 scheme 22; page 217 compounds 61, 56 * scheme 69 *; page 282 page 282; compound 122 ----- -/--	1,2, 50-78, 81-85

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/029633

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/103949 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]; DESAI MANOJ C [US]; HONG ALLEN Y [US]; HUI H) 28 August 2008 (2008-08-28) cited in the application	3-8, 80, 81
Y	abstract	9-70, 79
A	page 224; compounds 8, 21 page 232; compound 27 scheme 19 ; page 248 scheme 22; page 254 scheme 23; page 257 * scheme 69 *; page 320 page 320; compound 122 * scheme 96 *; page 355	1, 2, 71-78, 82-85
Y	----- DAVID M. HODGSON AND STEVEN M. MILES: "Dimerization of Lithiated Terminal Aziridines", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 45, no. 6, 30 January 2006 (2006-01-30), pages 935-938, XP002600442,	9-70, 79
A	abstract page 936; table 1 scheme 4; page 936	1-6
Y	----- DAVID M. HODGSON, PHILIP G. HUMPHREYS, STEVEN M. MILES, CHRISTOPHER A. J. BRIERLEY, AND JOHN G. WARD: "Dimerization and Isomerization Reactions of alpha-Lithiated Terminal Aziridines", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 72, no. 26, 17 November 2007 (2007-11-17), pages 10009-10021, XP002600443,	9-70, 79
A	abstract scheme 7; page 10013 page 10014; table 3 scheme 11; page 10016	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/029633

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008010921 A2	24-01-2008	AR 061838 A1	24-09-2008
		AU 2007275860 A1	24-01-2008
		CA 2653374 A1	24-01-2008
		EA 200900155 A1	30-06-2009
		EP 2049506 A2	22-04-2009
		HR 20090077 A2	30-06-2009
		JP 2009542696 A	03-12-2009
		KR 20090028821 A	19-03-2009
		US 2009291952 A1	26-11-2009
		US 2008108617 A1	08-05-2008
WO 2008103949 A1	28-08-2008	AR 065439 A1	10-06-2009
		AU 2008218186 A1	28-08-2008
		CA 2678907 A1	28-08-2008
		CN 101679325 A	24-03-2010
		EA 200901155 A1	26-02-2010
		EP 2118082 A1	18-11-2009
		JP 2010519314 A	03-06-2010
		KR 20090122261 A	26-11-2009
		US 2008207620 A1	28-08-2008
		US 2010189687 A1	29-07-2010

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3, 80(completely); 39-70, 73-78(partially)

Compounds of formula IV and processes involving said compounds.

2. claims: 4-6, 9-38, 79(completely); 39-70, 73-78(partially)

Compounds of formula V and processes involving said compounds.

3. claims: 7, 8, 81(completely); 47-70, 73-78(partially)

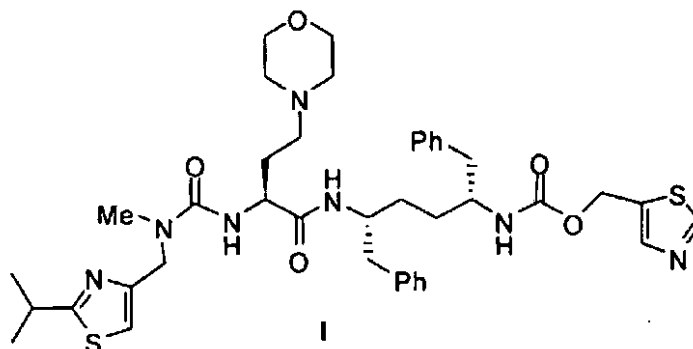
Compounds of formula XIV and processes involving said compounds.

4. claims: 71, 72, 82-85(completely); 73-78(partially)

Compounds of formula XVI, XVII and XVIII and processes involving said compounds.

- (51) International Patent Classification:
C07C 307/06 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/029633
- (22) International Filing Date:
1 April 2010 (01.04.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/166,498 3 April 2009 (03.04.2009) 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): POLNIASZEK, Richard [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). PFEIFFER, Steven [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). YU, Richard [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). CULLEN, Aaron [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). DOWDY, Eric [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). TRAN, Duong [CA/CA]; 1021 Hayter Road, Edmonton, Alberta T6S 1A1 (CA). KENT, Kenneth [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). ZHOU, Zhongxin [CN/CA]; 1021 Hayter Road, Edmonton, Alberta T6S 1A1 (CA). CORDEAU, Doug [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). EASTON, Leah [CA/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US).
- (74) Agents: HARRIS, Robert, J. et al.; Viksnins Harris & Padys PLLP, P.O. Box 111098, St. Paul, Minnesota 55111-1098 (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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:
— of inventorship (Rule 4.17(iv))
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: METHODS AND INTERMEDIATES FOR PREPARING PHARMACEUTICAL AGENTS

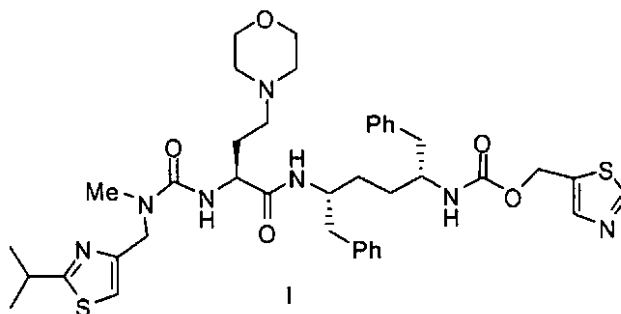


(57) Abstract: The invention provides methods and intermediates that are useful for preparing a compound of formula I.

**MÉTODO DE PREPARACIÓN DE UN INHIBIDOR DE CITOCROMO P450
MONOOXIGENASA, Y PRODUCTOS INTERMEDIOS INVOLUCRADOS**

Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención

La invención proporciona métodos y productos intermedios que son útiles para preparar
5 un compuesto de la fórmula I:



y sales de este.

Sector: Método para la preparación de un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa a través
10 de nuevos intermediarios.

15

20

25

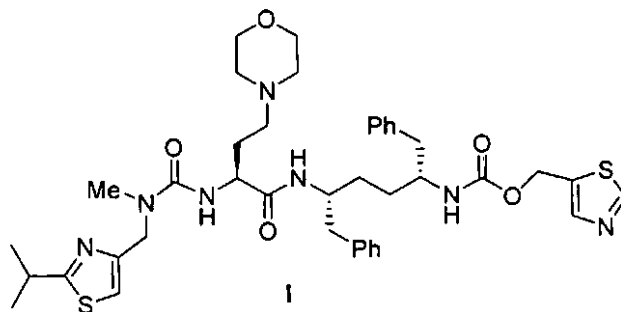
MÉTODO DE PREPARACIÓN DE UN INHIBIDOR DE CITOCROMO P450 MONOOXIGENASA, Y PRODUCTOS INTERMEDIOS INVOLUCRADOS

Prioridad de la Invención

5 Esta solicitud reclama prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos
Número 61/166,498 presentada el 03 de Abril de 2009. Todo el contenido de esta solicitud se
incorpora aquí por referencia.

Antecedentes de la invención

10 La publicación de la solicitud internacional de patente número WO 2008/010921 y la
publicación de la solicitud internacional de patente número WO 2008/103949 describen ciertos
compuestos que se reportan por ser útiles para modificar las farmacocinéticas de un fármaco
coadministrado, por ejemplo mediante la inhibición de la monooxigenasa del citocromo P450. Un
compuesto específico identificado en la misma es un compuesto de la siguiente fórmula I:



15

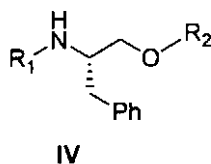
En la actualidad existe una necesidad de métodos de síntesis y productos intermedios
mejorados que se puedan usar para preparar el compuesto de la fórmula I y sus sales. Existe,
además, una necesidad de métodos mejorados para preparar compuestos intermedios que se puedan
usar para preparar el compuesto de la fórmula I y sus sales. Los métodos y productos intermedios
20 mejorados pueden reducir el costo, tiempo y/o la cantidad de desechos asociados con los métodos
existentes para preparar el compuesto de la fórmula I y sus sales.

Sumario de la invención

Se identificó una ruta sintética mejorada para preparar el compuesto de la fórmula I y sus
sales. Esta ruta sintética mejorada utiliza productos intermedios nuevos de las fórmulas IV, V, XIV,
25 XVI, XVII y XVIII, identificadas a continuación en la presente descripción.

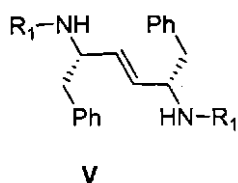
Esta ruta reduce el costo, el tiempo y la cantidad de desechos asociados con la preparación del compuesto de la fórmula I y sus sales.

En correspondencia, en una modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IV:



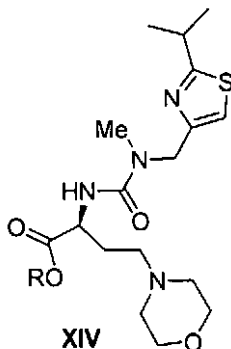
en donde R₁ y R₂ son cada uno independientemente un grupo protector adecuado, o una sal de este.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula V:



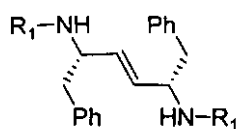
en donde cada R₁ es un grupo protector adecuado distinto de *tert*-butilsulfonyl, o una sal de este.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula XIV:



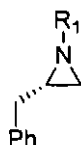
en donde R es (C₂-C₈)alquilo, o una sal de este.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de la fórmula V:



V

en donde cada R_1 es un grupo protector adecuado distinto de *tert*-butilsulfonyl, o una sal de este, que comprende dimerizar un compuesto correspondiente de la fórmula II:

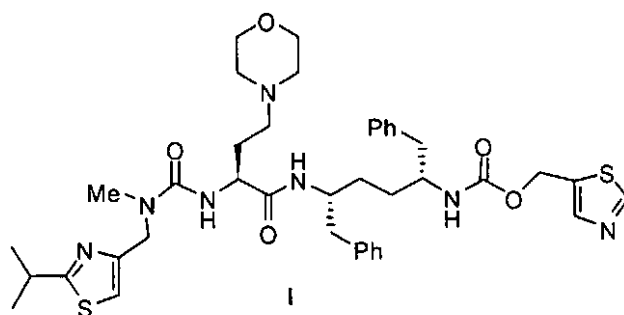


II

5

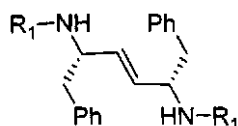
para proporcionar el compuesto de la fórmula V, o la sal de este.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de la fórmula I:



I

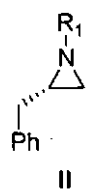
10 o una sal de este, en donde un compuesto de la fórmula V:



V

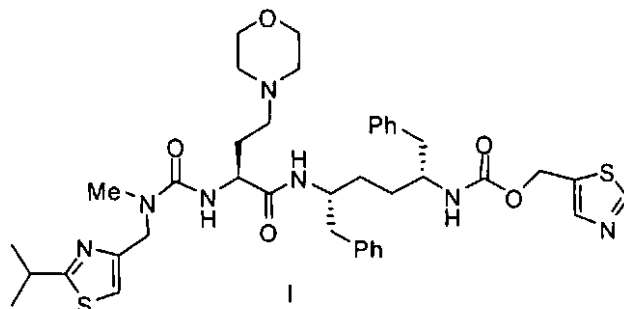
en donde R_1 es un grupo protector adecuado, o una sal de este se prepara y convierte en un compuesto de la fórmula I, caracterizado porque el compuesto de la fórmula V se prepara a partir del compuesto correspondiente de la fórmula II:

15

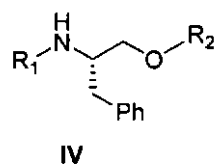


o una sal de este, mediante la dimerización del compuesto de la fórmula **II**.

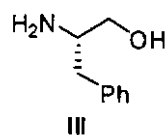
En otra modalidad, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de la fórmula I:



o una sal de este, en donde un compuesto de la fórmula IV:

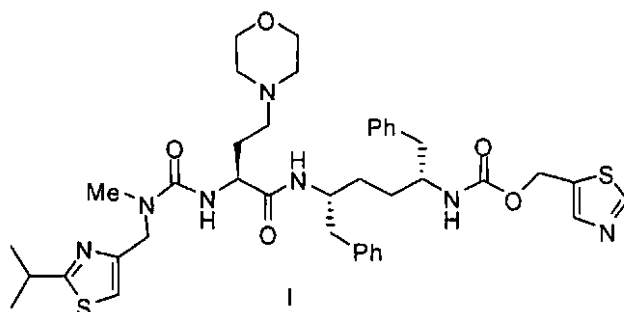


en donde R₁ y R₂ son cada uno independientemente un grupo protector adecuado, o una sal de este se prepara y convierte en un compuesto de la fórmula I, caracterizado porque el compuesto de la fórmula IV se prepara a partir de un compuesto de la fórmula III:

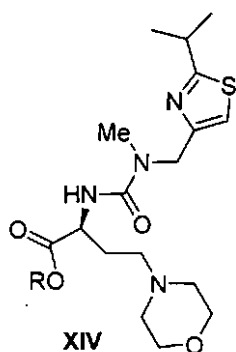


o una sal de este, mediante la protección del compuesto de la fórmula III.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de la fórmula I:

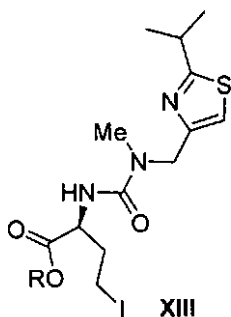


o una sal de este, en donde un compuesto de la fórmula XIV:



5

en donde R es H o (C₁-C₈)alquilo, o una sal de este se prepara y convierte en un compuesto de la fórmula I, caracterizado porque el compuesto de la fórmula XIV o la sal de este se prepara a partir de un compuesto de la fórmula XIII:

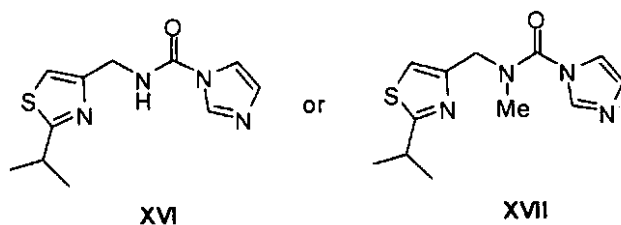


10

en donde R es H o (C₁-C₈)alquilo o una sal de este, por desplazamiento del yoduro con un reactivo de morfolina adecuado. En una modalidad adicional de este método de la invención R es (C₂-C₈)alquilo en el compuesto de la fórmula XIII y XIV.

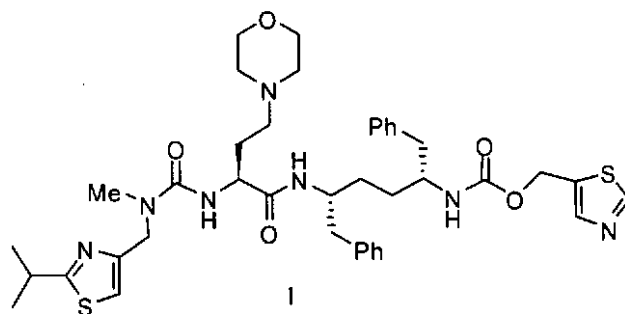
En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula XVI o XVII:

15



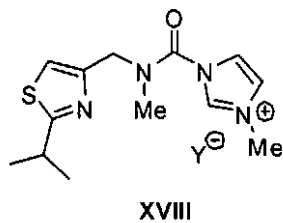
5 en donde Y^- es un contraíón adecuado.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de la fórmula I:

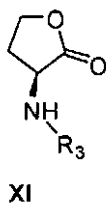


o una sal de este se prepara y convierte en un compuesto de la fórmula I, caracterizado porque el compuesto de la fórmula XII se prepara a partir del compuesto correspondiente de la fórmula XVIII:



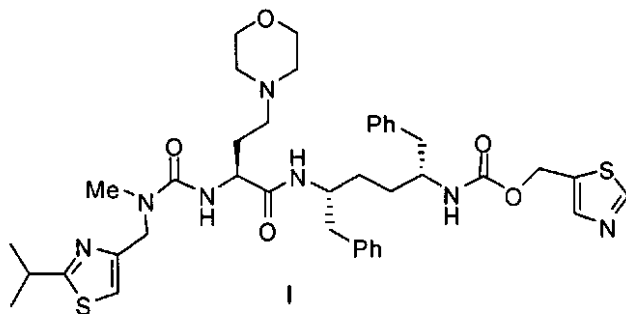


en donde Y^- es un contraión adecuado, por tratamiento con un compuesto de la fórmula **XI**:



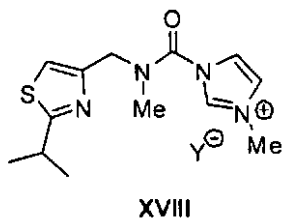
- 5 en donde R_3 es H o un grupo protector en presencia de una base y opcionalmente eliminando R_3 si este es un grupo protector para proporcionar el compuesto de la fórmula **XII**.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de la fórmula **I**:



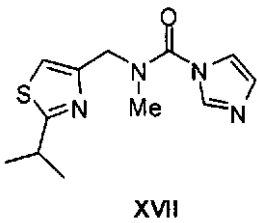
10

o una sal de este, en donde una sal de la fórmula **XVIII**:



en donde Y⁻ es un contraión adecuado se prepara y convierte en un compuesto de la fórmula I, caracterizado porque la sal de la fórmula XVIII se prepara a partir de un compuesto de la fórmula XVII:

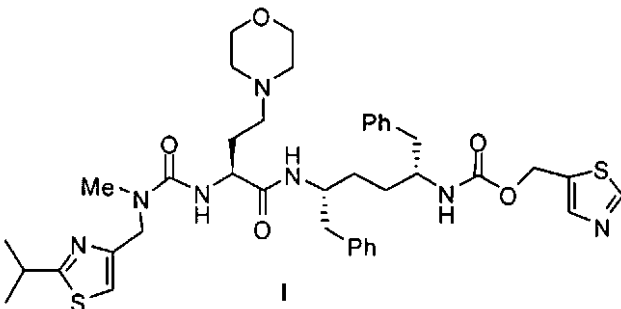
5



o una sal de este por tratamiento con un agente de metilación para proporcionar la sal de la fórmula XVIII.

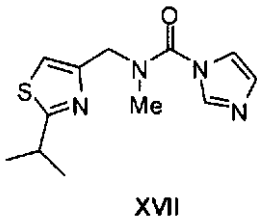
En otra modalidad, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de la fórmula I:

10

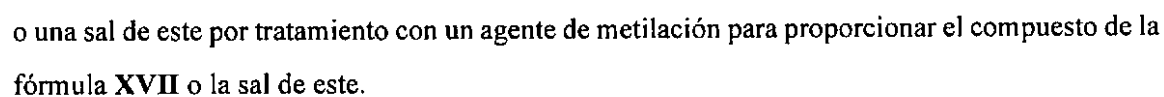


o una sal de este, en donde un compuesto de la fórmula XVII:

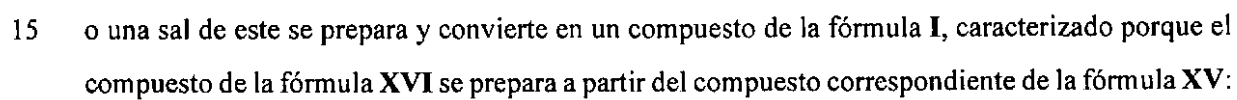
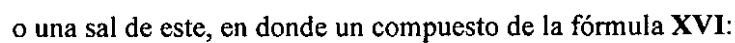
15

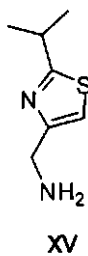


5



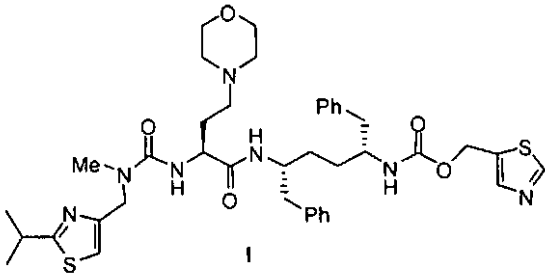
10





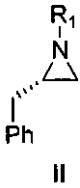
o una sal de este por tratamiento con carbonildiimidazol en presencia de una base para proporcionar el compuesto de la fórmula **XVI**.

En otra modalidad, la invención proporciona un método (método A) para preparar un
 5 compuesto de la fórmula **I**:

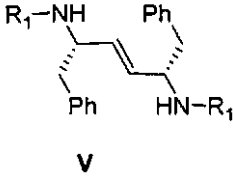


o una sal de este que comprende:

10 a) dimerizar un compuesto correspondiente de la fórmula **II**:

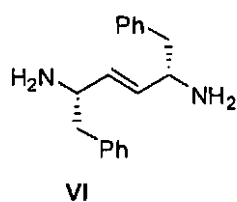


en donde R₁ es un grupo protector adecuado para proporcionar un compuesto correspondiente de la fórmula **V**:



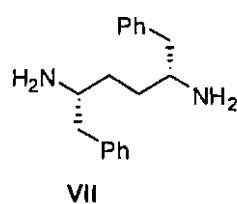
15 o una sal de este;

b) desproteger el compuesto de la fórmula **V** o la sal de este para proporcionar un compuesto de la fórmula **VI**:



5 o una sal de este;

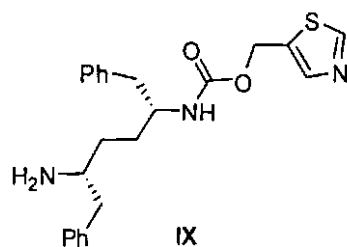
c) reducir el compuesto de la fórmula **VI** o la sal de este a un compuesto de la fórmula **VII**:



o una sal de este;

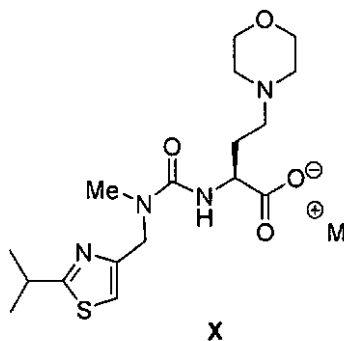
10 d) convertir el compuesto de la fórmula **VII** a una sal correspondiente por tratamiento con un ácido en un solvente orgánico;

e) convertir la sal correspondiente de d) a un compuesto de la fórmula **IX**:



15 o una sal de este (por ejemplo, una sal ácida mineral como una sal de HCl); y

f) acoplar el compuesto de la fórmula **IX** o la sal de este con una sal de la fórmula **X**:

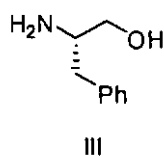


5 en donde M^+ es un contraión adecuado para proporcionar el compuesto de la fórmula I. En una modalidad específica de la invención, una sal del compuesto de la fórmula IX (por ejemplo, una sal de HCl) puede acoplarse con una sal de la fórmula X para proporcionar el compuesto de la fórmula I.

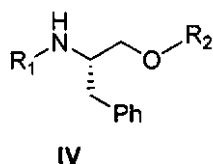
En otra modalidad, el método A puede comprender, además, preparar el compuesto de la fórmula II por la reacción de (S)-2-bencilaziridina con un compuesto correspondiente R_1-X , en donde X es un grupo saliente (por ejemplo, Cl) para proporcionar el compuesto de la fórmula II.

10 En otra modalidad, el método A puede comprender, además, preparar el compuesto de la fórmula II por:

a) proteger un compuesto de la fórmula III:



o una sal de este para proporcionar un compuesto correspondiente de la fórmula IV:



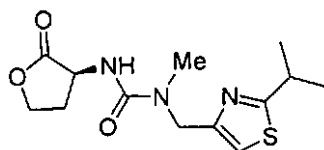
15

en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente un grupo protector adecuado, o una sal de este; y

b) tratar el compuesto de la fórmula IV o la sal de este con una base adecuada para proporcionar el compuesto de la fórmula II.

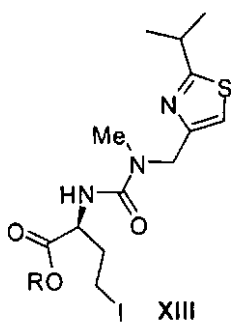
20 En otra modalidad, el método A puede comprender, además, preparar la sal de la fórmula X por:

a) tratar un compuesto de la fórmula XII:



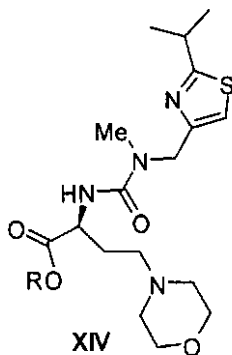
XII

- o una sal de este con una fuente de yoduro adecuada en presencia de un alcohol ROH para proporcionar un compuesto de la fórmula **XIII**:



XIII

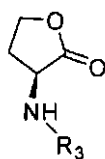
- en donde R es (C₁-C₈)alquilo, o una sal de este;
- b) tratar el compuesto de la fórmula **XIII** o la sal de este con morfolina para proporcionar un éster de la fórmula **XIV**:



XIV

- o una sal de este; y
- c) hidrolizar el éster de la fórmula **XIV** para proporcionar la sal de la fórmula **X**.
- En otra modalidad, el método A puede comprender, además, preparar el compuesto de la fórmula **XII** o la sal de este por:

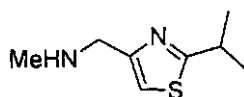
a) tratar la L-metionina con un agente de alquilación y proteger, opcionalmente, la amina resultante para proporcionar una amina de la fórmula **XI**:



XI

5 en donde R_3 es H o un grupo protector, o una sal de este; y

b) tratar la amina de la fórmula **XI** o la sal de esta con un compuesto de la fórmula **XIX**:

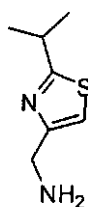


XIX

o una sal de este para proporcionar el compuesto de la fórmula **XII** o la sal de este.

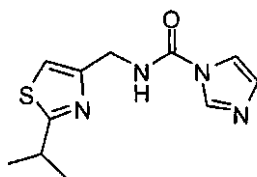
En otra modalidad, el método A puede comprender, además, preparar el compuesto de la
10 fórmula **XII** o la sal de este por:

a) tratar un compuesto de la fórmula **XV**:



XV

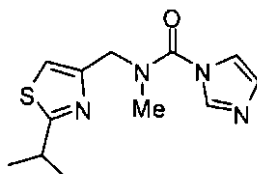
o una sal de este con carbonildiimidazol en presencia de una base para proporcionar un compuesto
15 de la fórmula **XVI**:



XVI

o una sal de este;

b) tratar el compuesto de la fórmula **XVI** o la sal de este con un agente de metilación adecuado en presencia de una base para proporcionar un compuesto de la fórmula **XVII**:

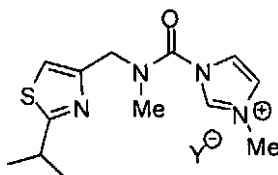


XVII

5

o una sal de este;

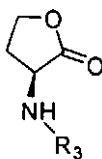
c) metilar el compuesto de la fórmula **XVII** o la sal de este para proporcionar una sal de la fórmula **XVIII**:



XVIII

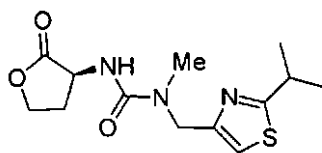
10 en donde Y⁻ es un contraión adecuado; y

d) tratar la sal de la fórmula **XVIII** con una amina de la fórmula **XI**:



XI

15 en donde R₃ es H o un grupo protector, o una sal de este con una base adecuada, y desproteger para eliminar R₃ si este es un grupo protector, para proporcionar el compuesto de la fórmula **XII** o la sal de este.



XII

La invención proporciona, además, nuevos productos intermedios sintéticos descritos en la presente descripción así como los métodos para preparar tales productos intermedios.

5

Descripción detallada

Como se usa en la presente descripción, alquilo, alcoxi, etc. denotan grupos rectos y ramificados; pero la referencia a un radical individual como propilo abarca solamente el radical de cadena recta, específicamente se menciona un isómero de cadena ramificada como isopropilo.

10 Haloalquilo denota un grupo alquilo que está sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, etc.) grupos halo. Arilo denota un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico orto-fusionado que tiene aproximadamente nueve a diez átomos del anillo en el cual al menos un anillo es aromático.

Los valores específicos enumerados más abajo para los radicales, sustituyentes e intervalos son para ilustración solamente; ellos no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de
15 los intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

Específicamente, (C₁-C₈)alquilo puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo u octilo; (C₁-C₈)alcoxi puede ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, hexiloxi, heptiloxi u octiloxi; halo(C₁-C₈)alquilo puede ser fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo; aril-(C₁-C₈)alcoxi puede ser
20 benciloxi; y arilo puede ser fenilo, indenilo o naftilo.

Un valor específico para R₁ es un grupo *N,N*-aminosulfonil disustituido.

Otro valor específico para R₁ es un grupo *N,N*-dialquil aminosulfonil.

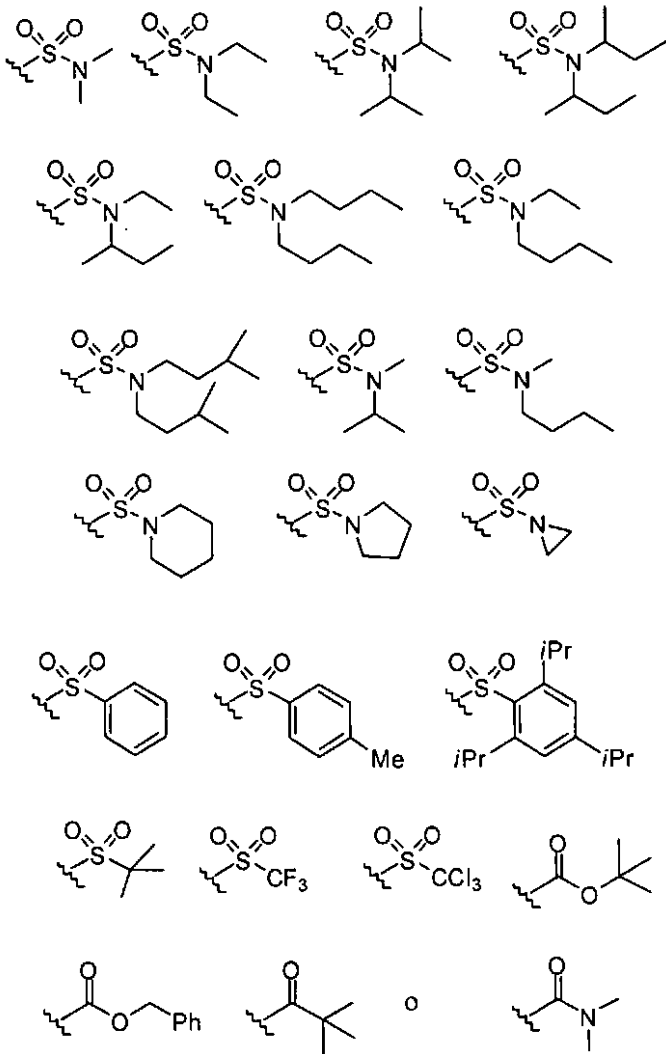
Otro valor específico para R₁ es -S(=O)₂NR_aR_b, -S(=O)₂R_c, -C(=O)R_c, o -C(=O)NR_aR_b en donde cada uno de R_a y R_b es independientemente (C₁-C₈)alquilo; o R_a y R_b junto con el nitrógeno al
25 cual están unidos forman un anillo saturado de 3 o 4 miembros o un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6 o 7 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos (por ejemplo, aziridina, azetidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, homopiperazina, homopiperidina o piperazina); y R_c es arilo, (C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alquilo (C₁-C₈)alcoxi o aril-(C₁-C₈)alcoxi, en donde cualquier arilo puede ser sustituido, opcionalmente, con uno o más (C₁-C₈)alquilo. En una

modalidad de la invención, R_1 no es *tert*-butilsulfonil (por ejemplo, para un compuesto de la fórmula V).

Otro valor específico para R_1 es $-S(=O)_2NR_aR_b$ en donde cada uno de R_a y R_b es independientemente (C_1-C_8) alquilo; o R_a y R_b junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado de 3 o 4 miembros o un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6 o 7 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos (por ejemplo, aziridina, azetidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, homopiperazina, homopiperidina o piperazina).

Otro valor específico para R_1 es:

10



Otro valor específico para R_1 es $-S(O)_2N(CH_3)_2$.

Otro valor específico para R_1 es benciloxicarbonilo.

Un valor específico para R_2 es un grupo N,N -aminosulfonil disustituido.

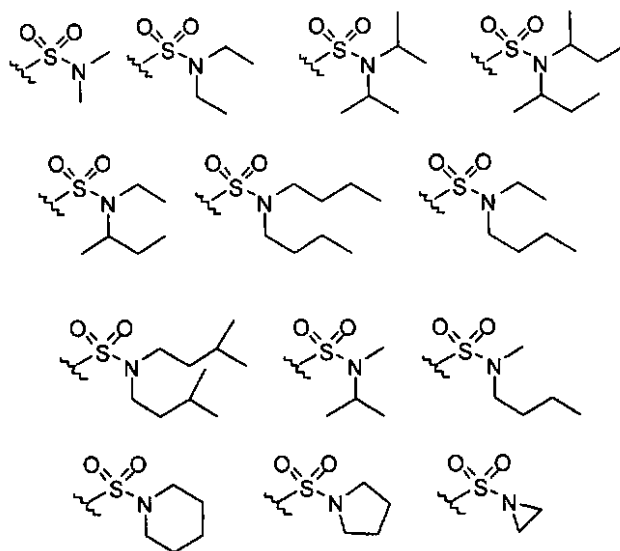
Otro valor específico para R_2 es un grupo N,N -dialquil aminosulfonil.

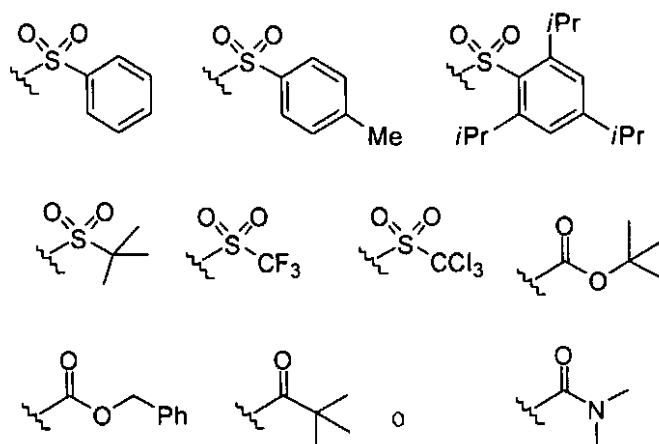
Otro valor específico para R_2 es $-S(=O)_2NR_aR_b$, $-S(=O)_2R_c$, $-C(=O)R_c$ o $-C(=O)NR_aR_b$ en donde cada uno de R_a y R_b es independientemente (C_1-C_8) alquilo; o R_a y R_b junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado de 3 o 4 miembros o un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6 o 7 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos (por ejemplo, aziridina, azetidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, homopiperazina, homopiperidina o piperazina); y R_c es arilo, (C_1-C_8) alquilo, halo (C_1-C_8) alquilo (C_1-C_8) alcoxi o aril- (C_1-C_8) alcoxi, en donde cualquier arilo puede ser sustituido, opcionalmente, con uno o más (C_1-C_8) alquilo.

Otro valor específico para R_2 es $-S(=O)_2NR_dR_e$ en donde cada uno de R_d y R_e es independientemente (C_1-C_8) alquilo; o R_d y R_e junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado de 3 o 4 miembros o un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6 o 7 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos (por ejemplo, aziridina, azetidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, homopiperazina, homopiperidina o piperazina).

Otro valor específico para R_2 es un grupo saliente como 4-metilfenil-sulfonil, metilsulfonil, trifluorometilsulfonil.

Otro valor específico para R_2 es:



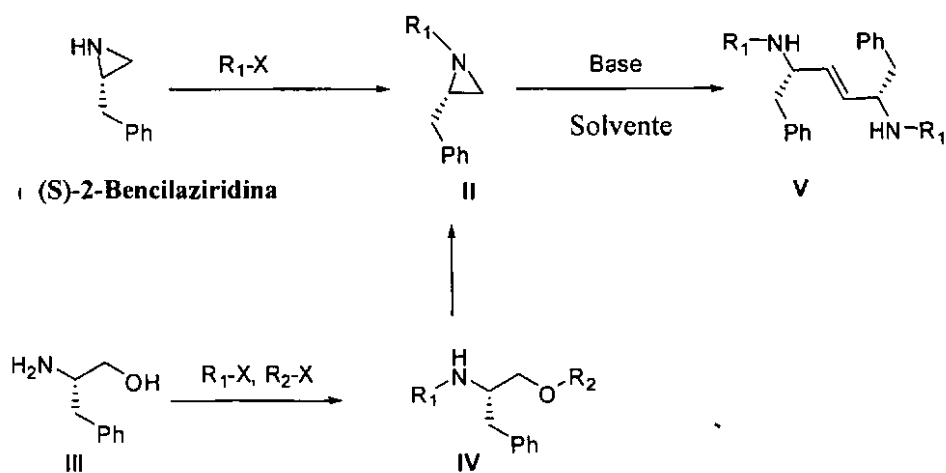


Un valor específico para R^3 es H.

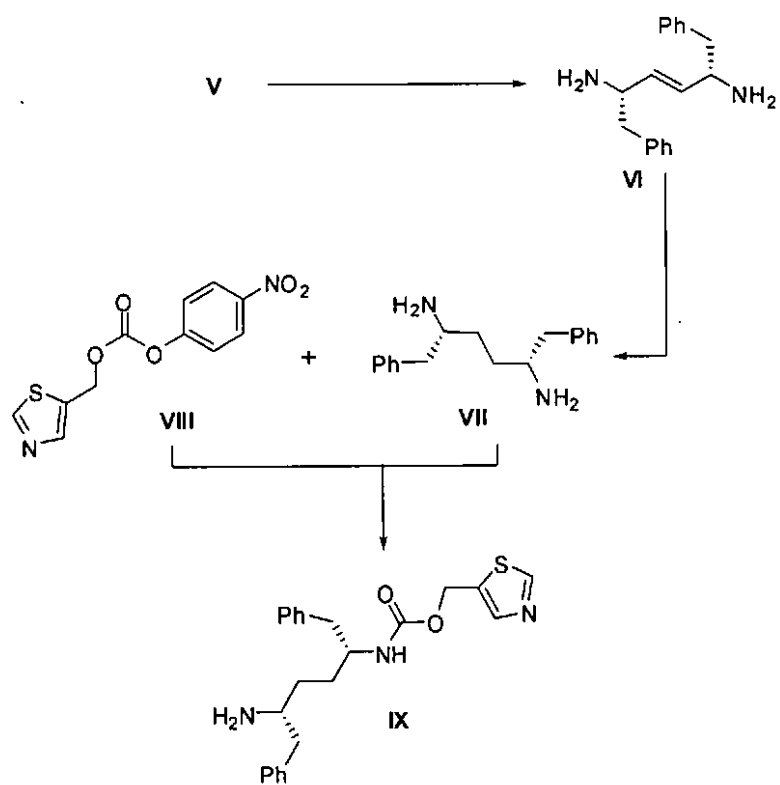
Un compuesto de la fórmula I o una sal de este pueden prepararse como se ilustra en los

5 Esquemas de reacción 1-4 más abajo.

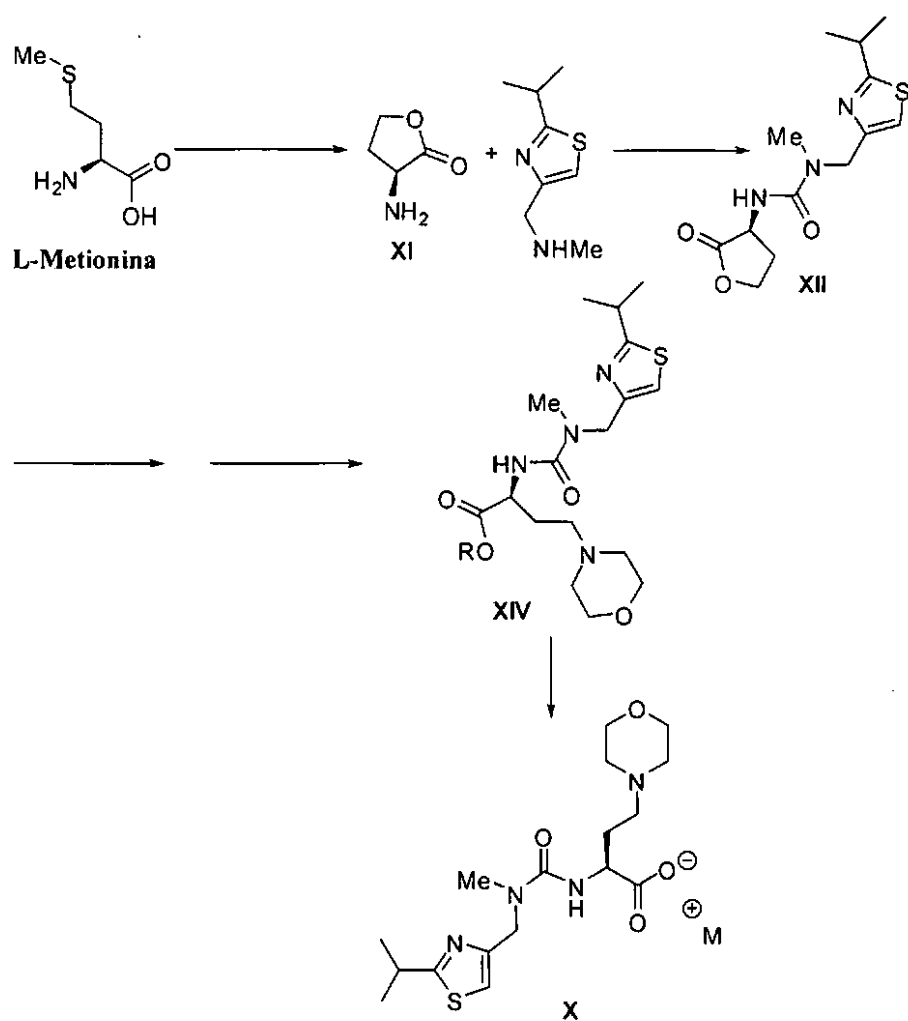
Esquema 1



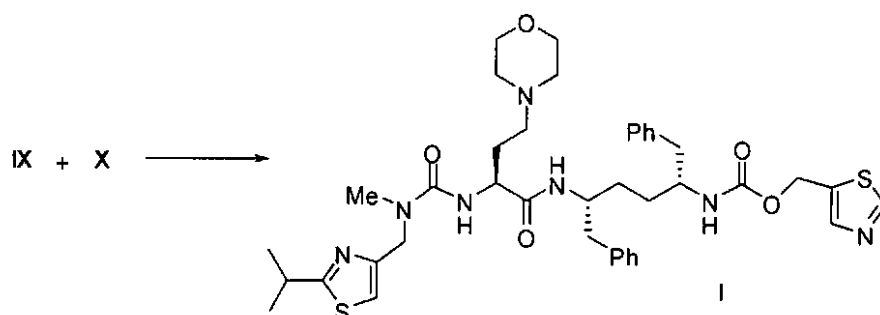
10 Esquema 2



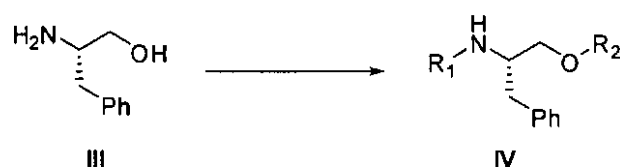
Esquema 3



Esquema 4



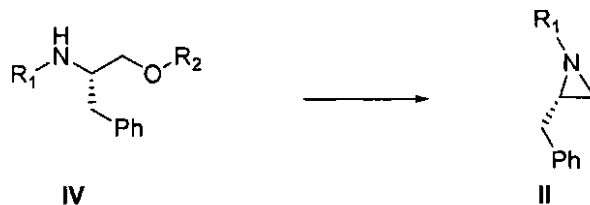
5 Preparación de un compuesto de la fórmula IV



Un compuesto de la fórmula **III** puede protegerse con cualquiera de los grupos protectores adecuados (R_1 y R_2 , los cuales pueden ser iguales o diferentes) bajo condiciones estándares para proporcionar el compuesto correspondiente de la fórmula **IV**. Por ejemplo, la(s) reacción(es) puede(n) llevarse a cabo en un solvente adecuado en presencia de una base. Los solventes adecuados incluyen solventes apróticos como diclorometano, tetrahydrofurano y 2-metiltetrahydrofurano, así como otros solvente orgánicos apróticos y mezclas de estos. Las bases adecuadas incluyen trialquilaminas, como trietilamina, diisopropiletilamina y *N*-metil morfolina, así como bases hidruro, como hidruro sódico. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Los grupos protectores adecuados incluyen un grupo *tert*-butilsulfonil (Bus), grupos *N,N*-dialquilsulfamoil como *N,N*-diisopropilsulfamoil, *N*-aziridinilsulfamoil y otros grupos sulfamoil que contienen un *N*-heterociclo (como pirrolidina o piperidina), así como grupos *N*-etilo y *N*-metilsulfamoil y otros grupos *N*-alquilsulfamoil mezclados.

Preparación de un compuesto de la fórmula II



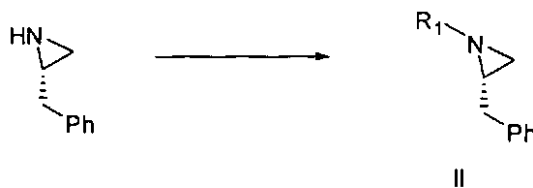
Un compuesto de la fórmula II puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula IV por
5 tratamiento con una base en un solvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen hidruros metálicos
como hidruro sódico e hidruro potásico; litio 2,2,6,6-tetrametilpiperidina; los alcóxidos, como *tert*-
butóxido de sodio o *tert*-butóxido de litio; las hexametildisilazidas, como hexametildisilazida de
litio; y bases carbonato, como carbonato potásico o carbonato de cesio.

Los solventes adecuados incluyen solventes apróticos como diclorometano, tetrahidrofurano y
10 2-metiltetrahidrofurano, así como otros solventes orgánicos apróticos y mezclas de estos. La
reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a
22 °C.

Los grupos R₁ adecuados incluyen un grupo *tert*-butilsulfonil (Bus), grupos *N,N*-
dialquilsulfamoil como *N,N*-diisopropilsulfamoil, *N*-aziridinilsulfamoil y otros grupos sulfamoil que
15 contienen un *N*-heterociclo (como pirrolidina o piperidina), así como grupos *N*-etil y *N*-
metilsulfamoil y otros grupos *N*-alquilsulfamoil mezclados.

El compuesto resultante de la fórmula II puede purificarse por recristalización a partir de un
solvente adecuado o mezcla de solventes. Por ejemplo, pueden llevarse a cabo las combinaciones de
solventes etéreos y no polares, como éter isopropílico/heptano, así como la cristalización de las
20 soluciones concentradas de solventes puramente etéreos como *tert*-butil metil éter.

Preparación alternativa de un compuesto de la fórmula II

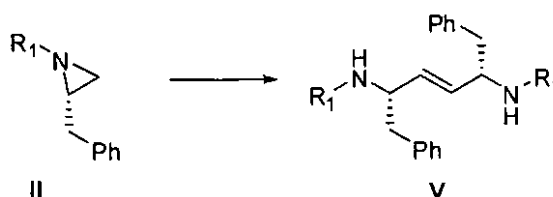


25

La aziridina de partida puede protegerse con cualquier grupo protector adecuado (R_1), por ejemplo, por tratamiento con un compuesto R_1-X en donde X es un grupo saliente, bajo condiciones estándares para proporcionar el compuesto correspondiente de la fórmula II. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en un solvente adecuado en presencia de una base. Los solventes adecuados incluyen solventes apróticos como diclorometano, tetrahydrofurano, éter etílico, *terc*-butil metil éter, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,2-dicloroetano y mezclas de estos. Las bases adecuadas incluyen trialkilaminas como trietilamina, *N*-metil morfolina, quinuclidina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina y *N*-metil pirrolidina; así como otras bases no nucleofílicas débiles como carbonato potásico y bicarbonato sódico. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El compuesto resultante de la fórmula II puede purificarse por recristalización a partir de un solvente adecuado o mezcla de solventes. Por ejemplo, pueden usarse las combinaciones de solventes etéreos y no polares, como éter etílico, *n*-butil éter, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, 1,2-dimetoxietano, hexanos, *terc*-butil metil éter, heptano, pentano, ciclohexano, tolueno.

Preparación de un compuesto de la fórmula V:

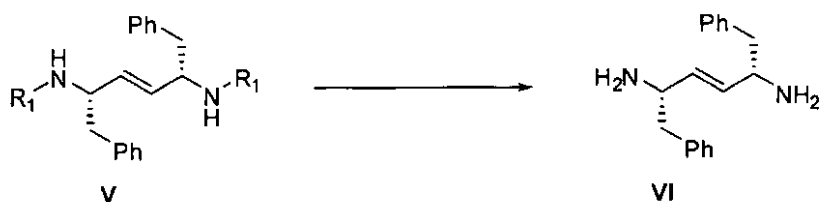


La aziridina de partida se puede dimerizar por tratamiento con una base amida no nucleofílica en un solvente adecuado. Los solventes adecuados incluyen éteres como éter etílico, *terc*-butil metil éter, *n*-butil éter, tetrahidropirano y tetrahydrofurano, así como hidrocarburos como hexanos y heptano, y mezclas de estos. Las bases amidas no nucleofílicas adecuadas incluyen diisopropilamida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, di-*t*-butilamida de litio e isopropilciclohexilamida de litio. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $22\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El compuesto resultante de la fórmula V puede purificarse por recristalización a partir de un solvente adecuado o mezcla de solventes. Por ejemplo, pueden usarse las combinaciones de

solventes etéreos y no polares, como éter etílico, *n*-butil éter, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,2-dimetoxietano y *tert*-butil metil éter.

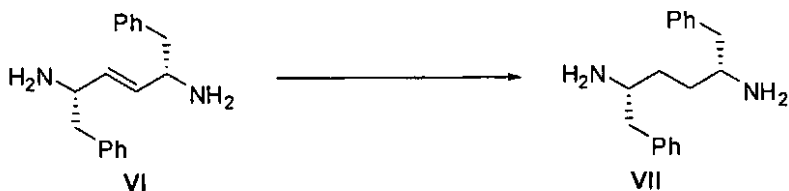
Preparación de un compuesto de la fórmula VI:



5

El compuesto de partida de la fórmula V puede desprotegerse bajo condiciones estándares para proporcionar el compuesto correspondiente de la fórmula VI. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente que comprende una amina; por ejemplo, una monoamina como etanolamina, una
 10 diamina como 1,3-diaminopropano, etilendiamina, 1,2-diaminociclohexano, 1,2-fenilendiamina, putrescina o cadaverina, o una poliamina como dietilentriamina, trietilentriamina o polietilenimina. El solvente puede comprender, además, tolueno, anisol o similares, o mezclas de estos. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 140 °C.

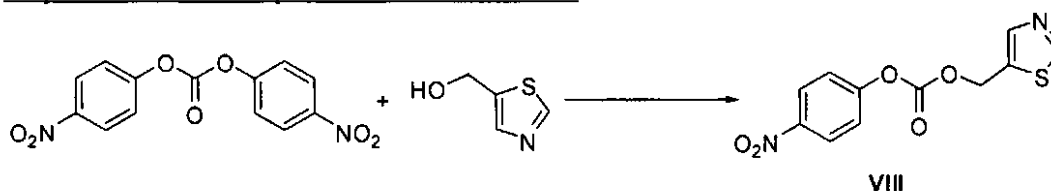
15 Hidrogenación para proporcionar un compuesto de la fórmula VII



El alqueno de partida VI puede hidrogenarse bajo condiciones estándares. Por ejemplo, la
 20 hidrogenación puede llevarse a cabo usando un catalizador que contiene metal en un solvente alcohólico. Los solventes adecuados incluyen metanol, etanol, isopropanol, *n*-propanol, butanol, acetato de etilo, tolueno, dioxano y anisol, y mezclas de estos. Los catalizadores adecuados incluyen paladio sobre carbono, platino sobre carbono, níquel Raney, catalizador de Wilkinson e hidróxido de paladio. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una presión de aproximadamente la
 25 presión ambiental a aproximadamente 60 psi.

El compuesto de la fórmula VII puede aislarse convenientemente por tratamiento con un ácido en un solvente orgánico para proporcionar una sal correspondiente. Los ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y ácido sulfúrico. Los solventes adecuados incluyen diclorometano, éter etílico, tetrahidrofurano, *tert*-butil metil éter, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno y anisol, y mezclas de estos. La conversión a la sal puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 40 °C.

Preparación de un compuesto de la fórmula VIII:

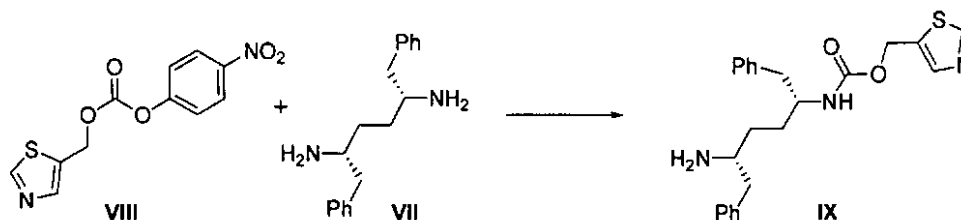


10

El carbonato mezclado de la fórmula VIII puede prepararse por tratamiento de 5-hidroxiometiltiazol con un carbonato o equivalente de carbonato adecuado que tiene un grupo saliente adyacente al carbono del carbonilo, como fósgeno en presencia de una base. Por ejemplo, los carbonatos adecuados incluyen carbonato de bis-(4-nitrofenil) y carbonato de disuccinimidil. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente en un solvente orgánico aprótico adecuado, como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano o dietiléter, o una mezcla de estos. Las bases adecuadas incluyen bases de trialquilamina, como diisopropiletilamina, *N*-metil morfolina y trietilamina.

20

Preparación de un compuesto de la fórmula IX o una sal de este

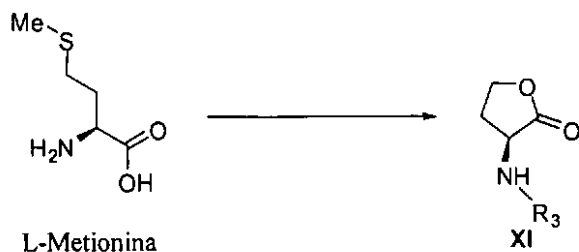


25

Un compuesto de la fórmula IX o una sal de este puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula VII o una sal de este por tratamiento con un carbonato de la fórmula VIII o una sal de este en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen

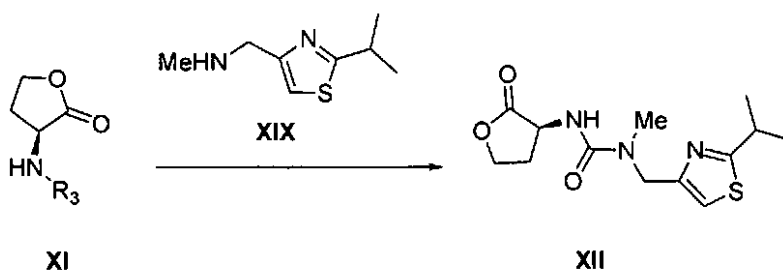
bases de carbonato (por ejemplo, carbonato potásico) y trialquilaminas (por ejemplo, diisopropiletilamina o *N*-metil morfolina). Los solventes adecuados incluyen solventes como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, isopropilacetato y dietiléter, y mezclas de estos.

5 Preparación de un compuesto de la fórmula **XI**:



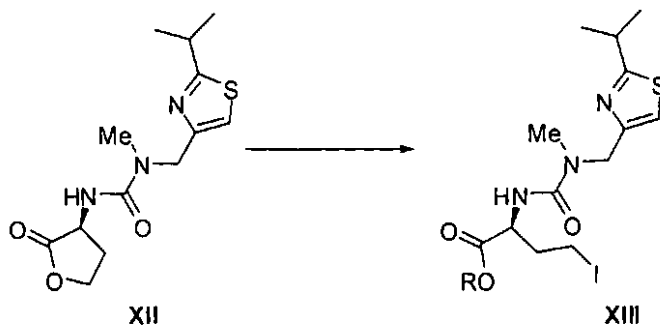
- Un compuesto de la fórmula **XI** en donde R_3 es H o una sal de este pueden prepararse por tratamiento de L-metionina con un agente de alquilación en presencia de agua y ácido acético. Los agentes de alquilación incluyen bromuros de alquilo (ácido bromoacético), yoduros de alquilo, cloruros de alquilo y sulfato de dimetilo. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente en un solvente que comprende un alcohol (por ejemplo, isopropanol), agua y ácido acético. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 90 °C.
- 15 Un compuesto de la fórmula **XI** en donde R_3 es un grupo protector (por ejemplo, un grupo protector carbamato, amida o bencilo) o una sal de este puede prepararse por protección de un compuesto correspondiente de la fórmula **XI** en donde R_3 es hidrógeno para proporcionar el compuesto de la fórmula **XI** en donde R_3 es un grupo protector o la sal de este.

20 Preparación de un compuesto de la fórmula **XII**:



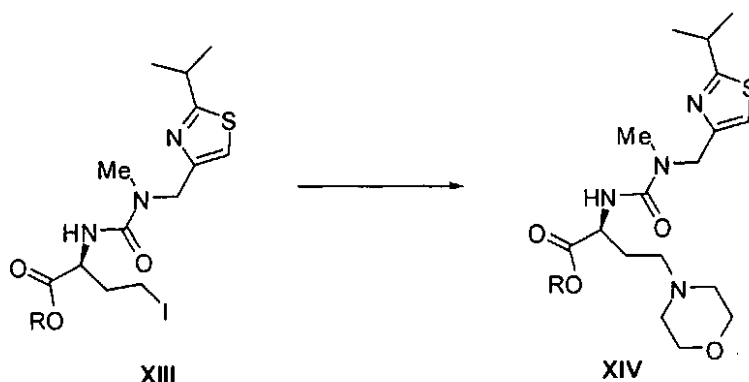
Un compuesto de la fórmula **XII** puede prepararse por tratamiento de un compuesto de la fórmula **XI** en donde R₃ es H o un grupo protector (por ejemplo, un grupo protector carbamato, amida o bencilo), o una sal de este con un compuesto de la fórmula **XIX** o una sal de este, en un solvente aprótico a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C en presencia de una base adecuada y una fuente de carbonilo, como CDI. Cuando R₃ es un grupo protector este puede eliminarse posteriormente para proporcionar el compuesto de la fórmula **XII** o la sal de este. Las bases adecuadas incluyen hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro sódico) y trialkilaminas (por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metil morfolina o DBU). Los solventes apróticos adecuados incluyen tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y diclorometano, y mezclas de estos.

Preparación de un compuesto de la fórmula **XIII**:



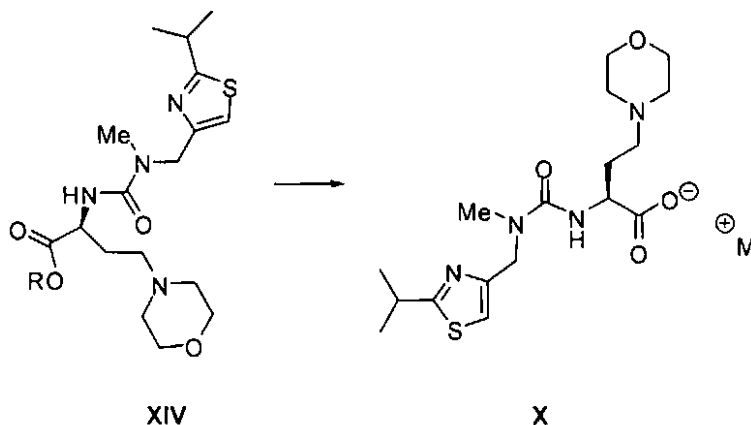
Un compuesto de la fórmula **XIII** puede prepararse por tratamiento de un compuesto de la fórmula **XII** o una sal de este con una fuente de yoduro adecuada (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, yoduro de hidrógeno o yoduro sódico, y cloruro de trimetilsililo) en un solvente aprótico en presencia de un alcohol ROH para proporcionar el compuesto de la fórmula **XIII** en donde R es (C₁-C₈)alquilo. Los solventes apróticos adecuados incluyen tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano y acetonitrilo, y mezclas de estos. La reacción puede llevarse a cabo, típicamente, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 22 °C.

Preparación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal de este:



Un compuesto de la fórmula XIV o una sal de este puede prepararse por tratamiento de un compuesto de la fórmula XIII en donde R es (C₁-C₈)alquilo con morfolina para proporcionar el compuesto de la fórmula XIV o la sal de este. El compuesto resultante de la fórmula XIV puede convertirse a una sal correspondiente por tratamiento con un ácido (por ejemplo, un ácido orgánico como ácido oxálico, ácido cítrico o ácido fumárico, o un ácido mineral) en un solvente orgánico. Los solventes adecuados incluyen *tert*-butil metil éter, cloruro de metileno, tetrahydrofurano, acetona, acetonitrilo, tolueno, heptanos, acetato de isopropilo, acetato de etilo y alcoholes, y mezclas de estos. La formación de la sal puede llevarse a cabo, típicamente, a una temperatura de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 60 °C.

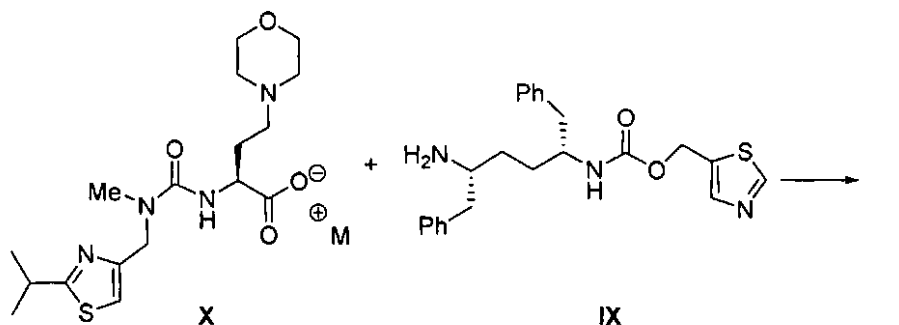
Preparación de un compuesto de la fórmula X:



Un compuesto de la fórmula X en donde M⁺ es un contraión, o una sal de este, puede prepararse por la hidrólisis de un éster de la fórmula XIV en donde R es (C₁-C₈)alquilo o una sal de

este bajo condiciones estándares. Por ejemplo, la hidrólisis puede llevarse a cabo en un solvente acuoso (por ejemplo, agua y diclorometano) en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido potásico o hidróxido de litio) a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 28 °C.

5 Preparación de un compuesto de la fórmula I:

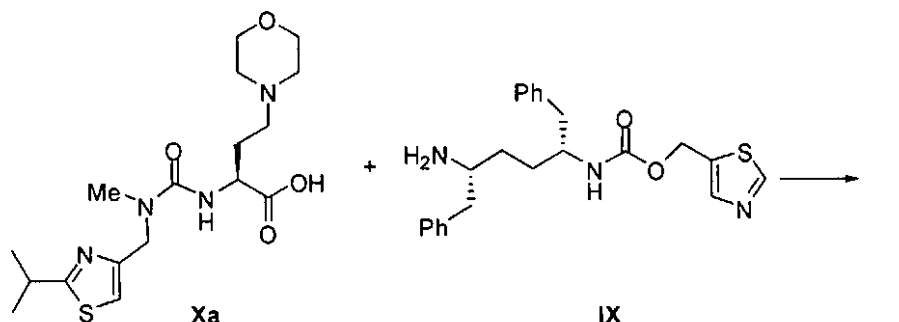


Un compuesto de la fórmula I o una sal de este puede prepararse por acoplamiento de una sal
 10 ácida de la fórmula X en donde M⁺ es un contraión con una amina de la fórmula IX para formar la
 amida correspondiente. Esta reacción de formación de amida puede llevarse a cabo bajo condiciones
 estándares. Por ejemplo, puede llevarse a cabo en un solvente orgánico adecuado (por ejemplo,
 diclorometano) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, EDC•HCl y
 HOBT). Otros reactivos de acoplamiento amida y condiciones adecuadas se conocen en el campo. La
 15 reacción puede llevarse a cabo, típicamente, a una temperatura de aproximadamente
 -30 °C a aproximadamente 20 °C.

Cuando se lleva a cabo en diclorometano o tolueno, o una mezcla de estos, esta reacción de
 acoplamiento proporciona inesperadamente resultados mejorados en comparación con el
 acoplamiento en tetrahydrofurano que se describe en la página 254 de la publicación de la solicitud
 20 internacional de patente número WO 2008/103949. En correspondencia, en una modalidad, la
 invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I que comprende el
 acoplamiento de una sal ácida de la fórmula X con una amina de la fórmula IX o una sal de esta en
 diclorometano o tolueno, o una mezcla de estos. Esta reacción puede llevarse a cabo
 convenientemente en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, EDC•HCl y HOBT) a
 25 una temperatura de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 20 °C.

El compuesto resultante de la fórmula I puede aislarse usando técnicas estándares. El compuesto de la fórmula I puede aislarse empleando un material soporte sólido como se describe en la publicación de la solicitud internacional de patente número WO 2009/135179.

5 Preparación alternativa de un compuesto de la fórmula I:

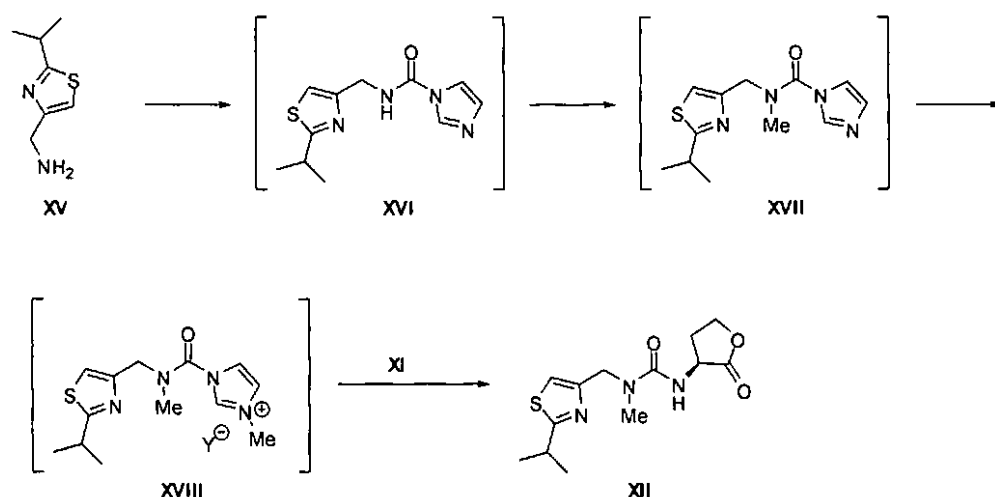


Un compuesto de la fórmula I o una sal de este pueden prepararse por acoplamiento de un
 10 ácido de la fórmula Xa o una sal de este con una amina de la fórmula IX o una sal de esta para formar la amida correspondiente. Esta reacción de formación de la amida puede llevarse a cabo bajo condiciones estándares. Por ejemplo, puede llevarse a cabo en un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, diclorometano) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, EDC·HCl y HOBT). Otros reactivos de acoplamiento amida y condiciones adecuadas se conocen en
 15 el campo. La reacción puede llevarse a cabo, típicamente, a una temperatura de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 20 °C.

Preparación alternativa de un compuesto de la fórmula XII

El compuesto de la fórmula XII que se muestra en el Esquema de reacción III puede
 20 prepararse, además, como se ilustra en el Esquema de reacción V.

Esquema V

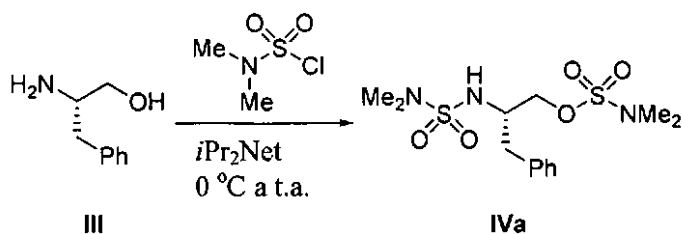


5 Preparación de un compuesto de la fórmula XII

- La amina de la fórmula XV o una sal de esta puede tratarse con carbonildiimidazol, en presencia de una base adecuada (por ejemplo, una trialkilamina, como trietilamina, N-metil morfolina, diisopropiletilamina o DBU; una base hidruro, como hidruro sódico; o una base amida, como LiHMDS) en un solvente aprótico (por ejemplo, tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano)
- para proporcionar la urea de la fórmula XVI. La alquilación de la urea de la fórmula XVI con un agente de metilación adecuado (por ejemplo, yoduro de metilo) en presencia de una base en un solvente aprótico proporciona un compuesto de la fórmula XVII. La alquilación posterior con un agente de metilación adecuado (por ejemplo, yoduro de metilo) proporciona una sal de la fórmula XVIII. El tratamiento de la sal de la fórmula XVIII con una N-amino γ-lactona no protegida de la fórmula XI o con una N-amino γ-lactona protegida correspondiente (por ejemplo, un carbamato, amida o bencilamina) en un solvente aprótico adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, una trialkilamina como trietilamina, N-metil morfolina, diisopropiletilamina o DBU) proporciona el compuesto de la fórmula XII. Si se usa una N-amino γ-lactona protegida en la etapa previamente descrita (es decir, R₃ es un grupo protector), el producto protegido resultante puede desprotegerse para proporcionar el compuesto de la fórmula XII.

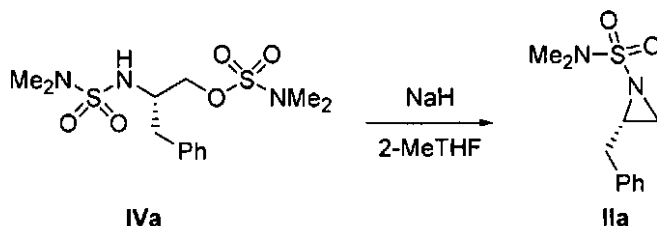
La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1. Preparación de (L)-fenilalaninol protegido IVa:



5 L-fenilalaninol **III** (5,0 g) se disolvió en diclorometano (150 ml). La solución resultante se enfrió hasta 0 °C y se cargó diisopropiletilamina (21,4 g) a la mezcla de reacción, seguido por cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoyl (10 g). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar. Después de 20 horas, la reacción se apagó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y
 10 agua (50 ml). Las capas se separaron después y la fase orgánica se lavó con 1 M HCl (2 x 10 volúmenes) y agua (2 x 50 ml). Los orgánicos se secaron después sobre sulfato de sodio. Los sólidos se filtraron y los licores se concentraron al vacío para producir 97% del compuesto **IVa** como un aceite amarillo-naranja. El compuesto **IVa** se usó después típicamente sin purificación adicional. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,26 (m, 5H), 4,94 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 3,75 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,85
 15 (m, 2H), 2,54 (s, 6H).

Ejemplo 2. Preparación de (S)-2-bencilo-*N,N*-dimetilaziridina-1-sulfonamida IIa

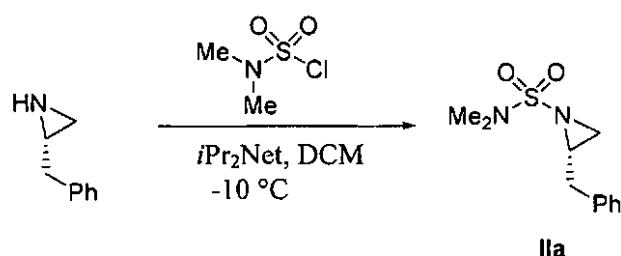


20 Amino alcohol protegido **IVa** (10 g) se disolvió en 2-MeTHF (300 ml). La solución resultante se enfrió hasta 0 °C. El hidruro sódico (2,0 g) se cargó después en forma de porciones. La reacción se calentó después a temperatura ambiente y se dejó agitar. Después de 4,5 horas, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se apagó con solución de cloruro de amonio acuoso saturado (150 ml)
 25 y agua (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 1M HCl (150 ml) seguido por NaCl saturado acuoso (150 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. La purificación adicional se puede realizar por cromatografía de

38

columna eluyendo con 100% de diclorometano o por recrystalización a partir de MTBE/hexanos, lo que produce al final 64% del compuesto **IIa** como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,30 (m, 5H), 2,94 (dd, 1H, $J = 14$, 5 Hz), 2,83 (m, 1H), 2,71 (dd, 1H, $J = 14$, 7 Hz), 2,66 (s, 6H), 2,56 (d, 1H, $J = 7\text{Hz}$), 2,14 (d, 1H, $J = 4$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 137,4, 129,3, 128,9, 127,2, 77,6, 77,3, 77,0, 40,6, 38,3, 38,1, 33,0.

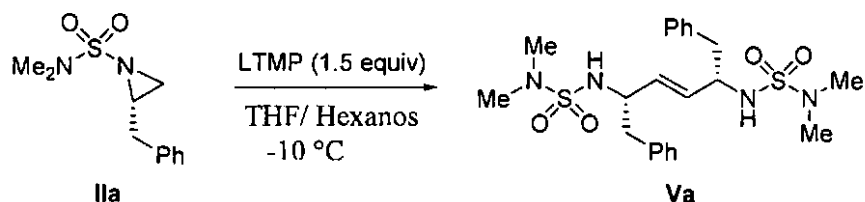
Ejemplo 3. Preparación alternativa de (*S*)-2-bencil-*N,N*-dimetilaziridina-1-sulfonamida **IIa**:



10

A una solución enfriada (-10 °C) de (*S*)-2-bencilaziridina (100 g, 0,751 mol) y cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoil (84,5 ml, 0,787 mol) en diclorometano (100 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (131 ml, 0,751 mol). La solución amarilla resultante se agitó a -10 °C por un mínimo de 16 horas. Después de este periodo, se añadió una solución 0,5 M de ácido cítrico (500 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó después con solución 1,0 M de bicarbonato sódico (500 ml). Después, la fase orgánica se sometió a intercambio de solvente en *tert*-butil metil éter (500 ml). La solución se enfrió después hasta 0 °C, y se añadió heptano (100 ml) por goteo durante un periodo de 2 horas. La mezcla se envejeció después por 2 horas adicionales a 0 °C y después se enfrió (-10 °C) para dejar que el compuesto **IIa** se precipitara como un sólido cristalino blanco (27,8 g, 77%). Ensayo tlc: R_f 0,53 (SiO_2 ; 1:1 heptano:acetato de etilo, KMnO_4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,20-7,29 (m, 5H), 2,94 (dd, $J = 14$, 5 Hz, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 2,70 (dd, $J = 14$, 7 Hz, 1H), 2,66 (s, 6H), 2,56 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 2,14 (d, $J = 4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 137,4, 129,3, 128,9, 127,2, 40,6, 38,3, 38,1, 33,0.

25 **Ejemplo 4.** Preparación de la diamina protegida **Va**:



A una solución enfriada (0 °C) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (5,5 ml) en tetrahydrofurano (14 ml) se añadió *n*-butil-litio (10M en hexanos, 3,1 ml). La solución amarilla turbia resultante se calentó a 22 °C y se dejó agitar a esa temperatura por 20 minutos.

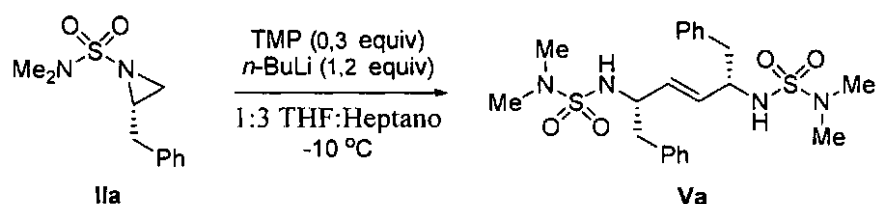
5 A una solución turbia enfriada (-10 °C) de **IIa** (5,0 g) en tetrahydrofurano (7 ml) se añadió el tetrametilpiperidina de litio (LTMP) preformada por goteo por una bomba de jeringa (velocidad de adición: 40 ml/h, temperatura de LTMP: 22 °C). Durante la adición, la reacción cambia gradualmente a una solución púrpura-marrón. Después, la reacción se dejó calentar lentamente a 0 °C en el transcurso de 45 minutos. Una solución 10% (p/v) de ácido cítrico (15 ml) se añadió

10 después a la reacción fría y la solución amarilla brillante resultante se agitó vigorosamente a 0 °C por varios minutos. La mezcla bifásica se diluyó después con acetato de etilo (75 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 10% (p/v) ácido cítrico (1 x 15 ml), bicarbonato de sodio saturado (2 x 15 ml) y salmuera (1 x 15 ml). La fase orgánica se secó posteriormente sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo brillante. La mezcla

15 cruda se suspendió en *tert*-butil metil éter caliente, se enfrió a -16 °C y se filtró para dar **Va** como un polvo blanco (3,2 g, 64%). Ensayo tlc: R_f 0,32 (SiO₂, 1:1 heptano:acetato de etilo, KMnO₄). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,10-7,35 (m, 10H), 5,59 (s, 2H), 3,95-4,10 (m, 4H), 2,80 (ddd, J =22, 13, 6 Hz, 4H), 2,59 (s, 12H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 136,7, 132,0, 129,9, 128,9, 127,2, 57,0, 42,4, 38,1.

20

Ejemplo 5. Preparación alternativa de la *diamina protegida Va*:

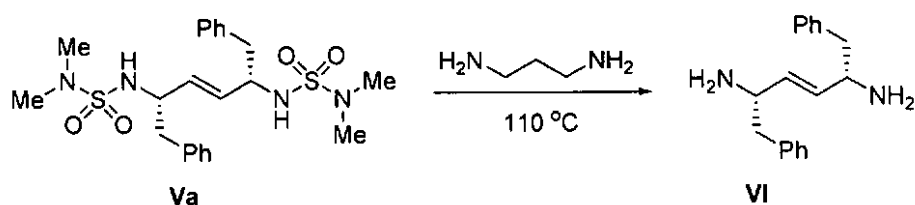


25 A una suspensión enfriada (-10 °C) de **IIa** (10,0 g) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,1 ml) en 1:3 tetrahydrofurano:heptano (30 ml) se añadió lentamente *n*-butil-litio (2,6M en hexanos, 19 ml) en el transcurso de 3 h. Durante la adición, la reacción cambió gradualmente a una solución púrpura-

marrón; con el completamiento, el resultante se agitó a esa temperatura por unos 20 minutos adicionales.

Después, se añadió ácido acético glacial (4,0 ml) a la reacción fría y la suspensión amarilla brillante resultante se agitó vigorosamente a 5 °C por varios minutos. La mezcla se filtró después y el material sólido se lavó con 3:1 *t*-butil metil éter : heptano (2 x 30 ml), agua (3 x 30 ml) y otra vez con 3:1 *t*-butil metil éter : heptano (2 x 30 ml). La torta húmeda se secó después completamente para dar **Va** como un polvo blanco (7,22 g, 72%). Ensayo tlc: R_f : 0,32 (SiO₂, 1:1 heptano:acetato de etilo, KMnO₄). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,10-7,35 (m, 10H), 5,59 (s, 2H), 3,95-4,10 (m, 4H), 2,80 (ddd, J = 22, 13, 6 Hz, 4H), 2,59 (s, 12H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 136,7, 132,0, 129,9, 128,9, 127,2, 57,0, 42,4, 38,1.

Ejemplo 6. Preparación de la *diamina insaturada VI*:

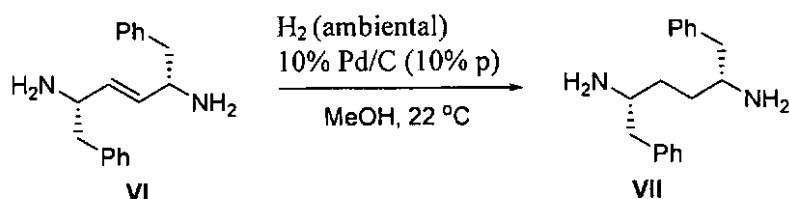


15

Un solución de la diamina protegida **Va** (2,0 g) en 1,3-diaminopropano (4 ml) se calentó hasta 110 °C y se agitó a esa temperatura por 90 minutos. Después de enfriar la solución amarilla hasta 22 °C, se añadió agua (16 ml) seguido por diclorometano (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con una porción adicional de diclorometano (1 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar **VI** como un aceite amarillo espeso (1,1 g, 100%). Este material se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. Ensayo tlc: R_f : 0,61 (SiO₂, 4:1 CH₂Cl₂:CH₃OH w/ 5% Et₃N, KMnO₄). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,10-7,35 (m, 10H), 5,60 (dd, J = 4, 2 Hz, 2H), 3,50-3,60 (br, 2H), 2,85 (dd, J = 13, 5 Hz, 2H), 2,60 (13, 8 Hz, 2H), 1,15 (br, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139,0, 134,1, 129,7, 128,6, 126,5, 54,9, 44,9.

25

Ejemplo 7. Preparación del compuesto **VII**:

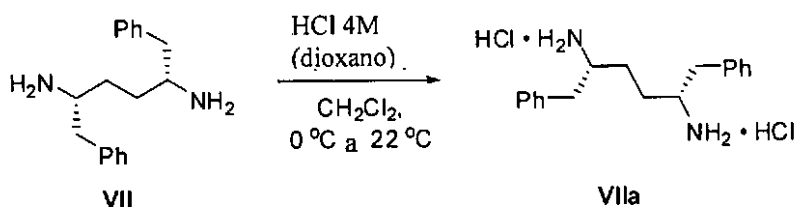


5

A una solución de diamina insaturada **VI** (1,1g) en metanol (8,2 ml) se añadió 10% de paladio sobre carbono (110 mg, 10 %p). La suspensión negra resultante se purgó con gas de hidrógeno y se mantuvo bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) por 16 horas. La reacción se filtró después a través de celita y se concentró a presión reducida para proporcionar **VII** como un aceite amarillo espeso (1,11 g, 100%). Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. Ensayo tlc: R_f : 0,60 (SiO_2 , 4:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH w/ 5% Et_3N , KMnO_4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,15-7,35 (m, 10H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,82 (dd, $J = 13, 5$ Hz, 2H), 2,50 (dd, $J = 13, 9$ Hz, 2H), 1,45-1,66 (m, 4H), 1,36 (br, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 139,7, 129,5, 128,7, 126,5, 53,2, 45,1, 34,6.

15

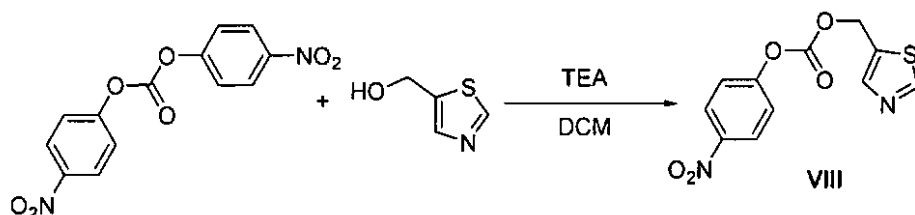
Ejemplo 8. Preparación del cloruro de diamina-dihidrógeno **VIIa**:



A una solución enfriada (0°C) de **VII** (1,11 g) en diclorometano (14 ml) se añadió una solución de ácido clorhídrico 4M en dioxano (2,6 ml). La suspensión rosa pálido resultante se dejó calentar hasta 22°C y se agitó a esa temperatura por 90 minutos. La mezcla se filtró después; el precipitado se lavó con cantidades abundantes de diclorometano y se secó *al vacío* para proporcionar **VIIa** como un polvo rosa pálido (1,32 g, 94% de **V**). ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7,10-7,35 (m, 10H), 3,38-3,48 (m, 2H), 2,92 (dd, $J = 14, 7$ Hz, 2H), 2,76 (dd, $J = 14, 8$ Hz, 2H), 1,58-1,74 (m, 4H).

25

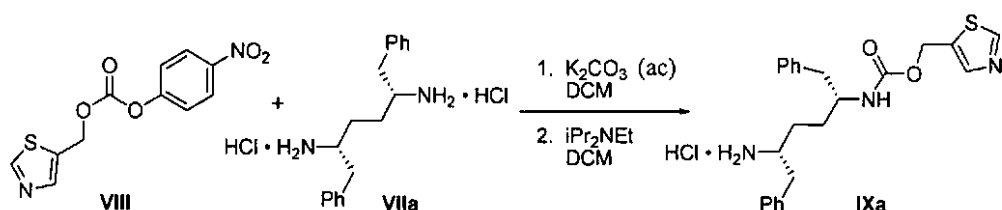
Ejemplo 9. Preparación del carbonato VIII.



5-hidroximetiltiazol (5 kg) se disolvió en diclorometano (210 kg). A esta solución se añadió
 5 bis-(4-nitrofenil)carbonato (15 kg) y trietilamina (7,5 kg). La mezcla de reacción se dejó agitar toda
 la noche. Con el completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con una solución
 acuosa 1,0 M de K_2CO_3 (50 kg) para eliminar completamente el 4-nitrofenol. La capa orgánica se
 lavó después con ácido cítrico acuoso 1,0 M hasta que el pH de la solución orgánica fue menor que
 8. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . Después, los sólidos se filtraron y la capa orgánica se
 10 sometió a intercambio de solvente en acetato de isopropilo y se concentró a un volumen de
 aproximadamente 4 volúmenes. A esta solución se añadió lentamente n-heptano (100 l) y se dejó
 envejecer durante un periodo de 5 o más horas. Esto proporciona VIII como un sólido el cual puede
 aislarse posteriormente mediante filtración. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,89 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,99 (s,
 1H), 7,37 (d, 2H), 5,51 (s, 2H).

15

Ejemplo 10a. Preparación de clorhidrato de mono-carbamato IXa.

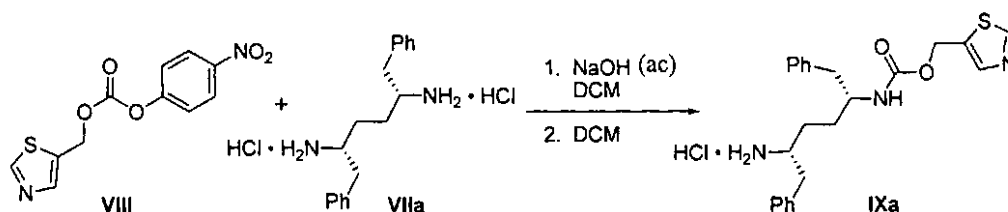


20

Diamina-diclorhidrato VIIa (2,37 kg), carbonato de potasio acuoso (1M, 27 kg), y
 diclorometano (68 kg) se agitaron por 1 hora a 20 °C. La capa de diclorometano se separó, se secó
 sobre sulfato de sodio (7,1 kg) y se filtró para proporcionar la base libre de diamina. A esta solución
 se cargó diclorometano adicional (66 kg) y se mezcló con carbonato VIII (1,95 kg). Una vez que
 todos los sólidos se disolvieron, se añadió diisopropiletilamina (1,1 kg, 8,3 mol) y la reacción se
 25 monitoreó por el ensayo tlc (SiO_2 , 80% etil diclorometano en metanol como eluyente, producto R_f =
 0,73, visualización por UV). Los contenidos de la reacción se lavaron con 0,25N NaOH acuoso

hasta que no se detectó la presencia de **VIII** residual y 4-nitrofenol por el ensayo tlc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio (7 kg), se filtró, concentró y disolvió en acetato de isopropilo (aproximadamente 50 l) y se diluyó con diclorometano (47 kg). A esta solución se cargó HCl (1,88 kg 4N HCl en dioxano, aproximadamente 8,2 mol HCl) para inducir la precipitación. El producto **IXa** se filtró y enjuagó con acetato de isopropilo (21 kg) y se secó al vacío para proporcionar un polvo blanco (2,57 kg, 83% rendimiento). ¹H NMR (CD₃OD) δ 9,0 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,4-7,14 (m, 10H), 5,2 (d, 1H), 4,8 (s, 5 H) 3,7 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,3 (s, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 1,8-1,4 (m, 4H). ¹³C NMR (CD₃OD) δ 154,4, 143,2, 129,6, 128,0, 126,0, 58,0, 52,4, 44,3, 41,6, 33,8, 30,5.

Ejemplo 10b. Preparación de clorhidrato de mono-carbamato IXa.



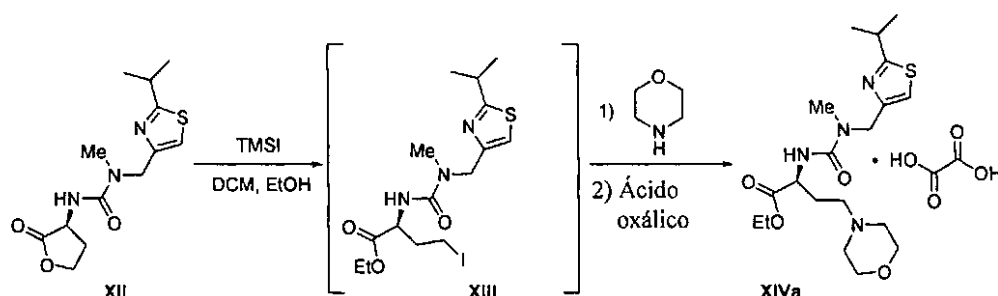
Diamina-diclorhidrato **VIIa** (2,0 g), hidróxido de sodio acuoso (3M, 4,1 g) y diclorometano (13,3 g) se agitaron por 1 hora a 20 °C. La capa de diclorometano se separó y se lavó posteriormente con agua (10 g) para proporcionar la base libre de diamina. A esta solución se cargó diclorometano adicional (26,6 g) y se mezcló con carbonato **VIII** (1,72 g). La solución resultante se calentó hasta 40 °C y se mantuvo a esa temperatura hasta que la reacción se consideró completa por HPLC. El solvente se eliminó después *al vacío*, se codestiló con tetrahidrofurano (17,8 g) y después se volvió a diluir con tetrahidrofurano (35,6 g). Después, a esta solución se añadió ácido clorhídrico concentrado (12M, 0,588 g) para inducir la precipitación. El producto **IXa** se filtró, se enjuagó con 1% H₂O en 1:1 THF:CH₂Cl₂ (2 x 40ml) y se secó al vacío para proporcionar un polvo blanco (2,15 g, 82% rendimiento). ¹H NMR (CD₃OD) δ 9,0 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,4-7,14 (m, 10H), 5,2 (d, 1H), 4,8 (s, 5 H) 3,7 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,3 (s, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 1,8-1,4 (m, 4H). ¹³C NMR (CD₃OD) δ 154,4, 143,2, 129,6, 128,0, 126,0, 58,0, 52,4, 44,3, 41,6, 33,8, 30,5.

5 A una solución de *L*-metionina (46 kg) en agua (69 kg, a temperatura ambiente se cargó ácido bromoacético (46,0 kg), 2-propanol (69,0 kg) y ácido acético (69,0 kg). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo (85 °C a 95 °C) y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se consideró completa por ¹H NMR. La mezcla se concentró a presión reducida y se coevaporó con 2-propanol. 2-propanol (161,0 kg) se cargó a la mezcla concentrada, seguido por una adición lenta
10 de una solución 10 %p de HCl/dioxano (102 kg) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se calentó hasta aproximadamente 60 °C y se agitó por aproximadamente 4 horas. La temperatura del recipiente se ajustó a aproximadamente 22 °C y se agitó por aproximadamente 2 horas. El producto **XIa** se filtró, se lavó con dos porciones de 2-propanol (28 kg cada porción) y se secó al vacío a 40 °C para proporcionar un sólido blanco a blanco hueso (39,3 kg, 70% rendimiento). ¹H
15 NMR (D₂O) δ 4,79 (s, 2H), 4,61 (dd, 1H), 4,49-4,41 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,42 (m, 1H).

A una suspensión de (*L*)-amino lactona **XIa** (31,5 kg) en diclorometano (105 kg) se cargó diisopropiletilamina (28,8 kg). La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 10 °C y se añadió carbonildiimidazol (27,1 kg) en forma de porciones mientras que la temperatura del contenido se mantuvo a menos de o igual a 25 °C. La mezcla resultante se agitó hasta que la reacción se consideró completa. Metil aminometil tiazol **XIX** (21,0 kg) se cargó manteniendo la

temperatura del contenido a menos de o igual a 25 °C y se agitó. Una vez completa, la mezcla de reacción se lavó con agua (63,0 kg), después dos veces con solución 20 %p de ácido cítrico acuoso (63,0 kg). Todas las capas acuosas se combinaron y extrajeron con diclorometano (63,0 kg). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con solución 8 %p de bicarbonato sódico acuoso (63,0 kg) y una vez con agua (63,0 kg). La capa orgánica se concentró a presión reducida a 3 volúmenes y se coevaporó con diclorometano. El producto **XII** se descargó como una solución madre en diclorometano (33,4 kg, 91% rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,02 (s, 1H), 4,55-4,41 (m, 4H), 4,27 (m, 1H), 3,29 (septetos, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,38 (d, 6H).

10 Ejemplo 13. Preparación de la sal de *L*-tiazol morfolina etil éster oxalato **XIVa**:

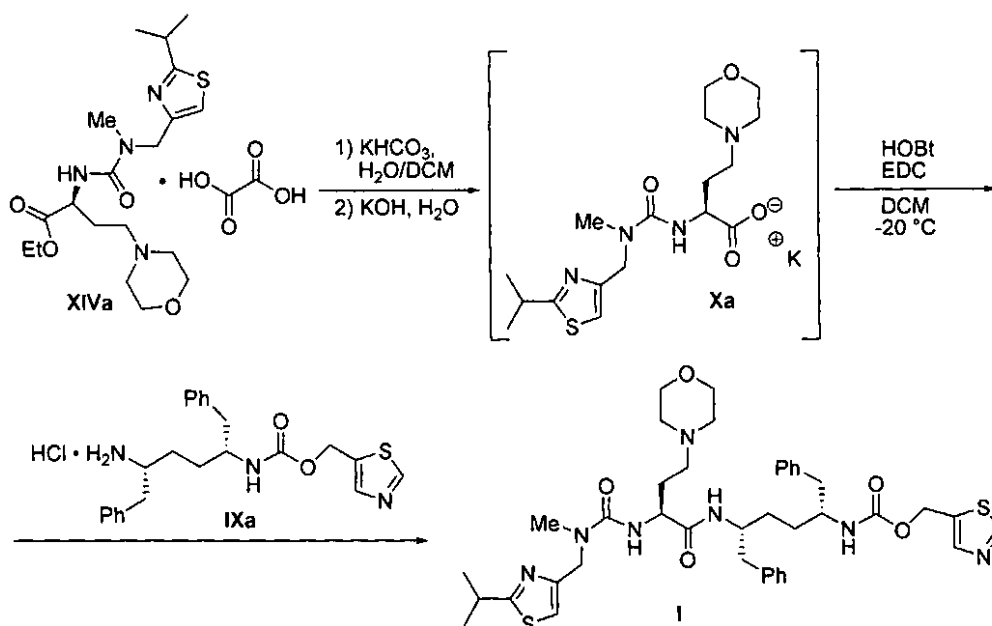


A una solución de (*L*)-tiazol amino lactona **XII** (33,4 kg) en diclorometano (89,5 kg) se cargó diclorometano (150 kg) y etanol absoluto (33,4 kg). La temperatura del contenido se ajustó después a aproximadamente 10 °C, seguido por la adición lenta de TMSI (78,8 kg) mientras que la temperatura del contenido se mantuvo a menos de o igual a 22 °C y se agitó hasta que la reacción se consideró completa. La temperatura del contenido se ajustó a aproximadamente 10 °C, seguido por una adición lenta de morfolina (49,1 kg) mientras que la temperatura del contenido se mantuvo a menos de o igual a 22 °C. Una vez completa, la mezcla de reacción se filtró para eliminar la sal de morfolina•HI y la torta del filtro se enjuagó con dos porciones de diclorometano (33,4 kg). El filtrado se enjuagó dos veces con agua (100 kg). La capa orgánica se concentró al vacío hasta la sequedad. Después se cargó acetona (100 kg) al concentrado y la solución se concentró a presión reducida hasta la sequedad. Se cargó acetona (233,8 kg) al concentrado, seguido por adición lenta de la solución de ácido oxálico (10 kg) en acetona (100 kg). La suspensión resultante se sometió a reflujo por aproximadamente 1 hora antes del enfriamiento a aproximadamente 3 °C para el aislamiento. El producto **XIVa** se filtró y se enjuagó con acetona (66,8 kg) y se secó al vacío a 40 °C para proporcionar un sólido blanco a blanco hueso (40 kg, 71% rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃)

δ 7,00 (s, 1H), 6,35 (s amplio, 1H), 4,60-4,40 (m, 3H), 4,19 (cuartetos, 2H), 4,00-3,90 (m, 4H), 3,35-3,10 (m, 7H), 3,00 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,38 (d, 6H), 1,25 (tripletes, 3H).

Ejemplo 14. Preparación del compuesto I:

5



A la solución de la sal de *L*-tiazol morfolina etil éster oxalato XIVa (35,6 kg) en agua (66,0 kg) se cargó diclorometano (264 kg), seguido por una adición lenta de una solución 15 %p de

10 KHCO_3 (184,8 kg). La mezcla resultante se agitó por aproximadamente 1 hora. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (132 kg). La capa orgánica se concentró al vacío hasta la sequedad. Se cargó agua (26,5 kg) y la temperatura del contenido se ajustó a aproximadamente 10°C , seguido por la adición lenta de una solución 45% de KOH (9,8 kg) mientras se mantuvo la temperatura del contenido a menos de o igual a 20°C . La mezcla se agitó a menos de o igual a 20°C

15 hasta que la reacción se consideró completa por HPLC. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta la sequedad y se coevaporó cinco veces con diclorometano (132 kg cada vez) a presión reducida hasta la sequedad. La coevaporación con diclorometano (132 kg) continuó hasta que el contenido de agua fue $< 4\%$ por valoración de Karl Fischer. Se cargó diclorometano adicional (264 kg) y la temperatura del contenido se ajustó a -18°C a -20°C , seguido por la adición de la sal de

20 monocarbamato·HCl IXa (26,4 kg). La mezcla resultante se agitó a -18°C a -20°C por aproximadamente 1 hora. HOBt (11,4 kg) se cargó y la mezcla de reacción se agitó otra vez a -18°C

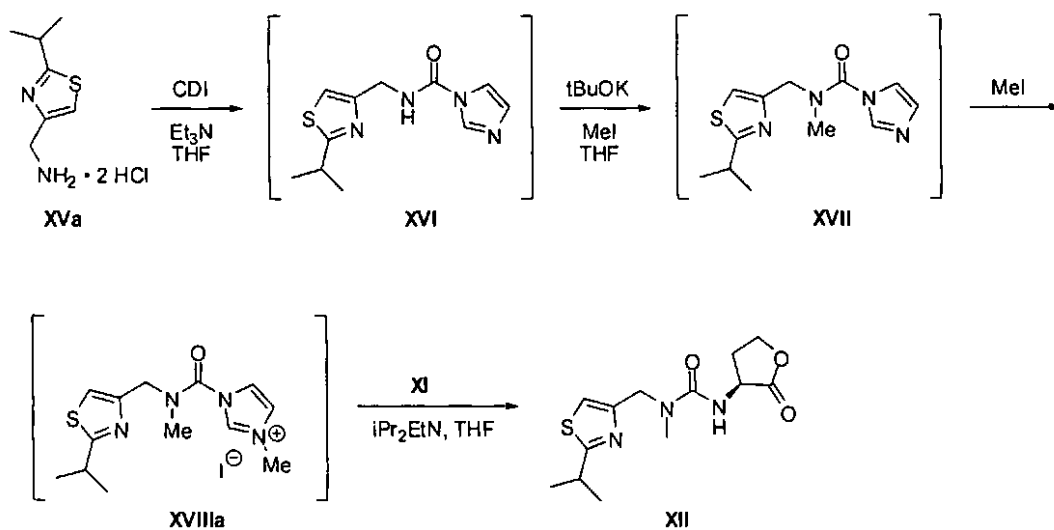
a -20 °C por aproximadamente 1 hora. Una solución preenfriada (-20 °C) de EDC•HCl (21,4 kg) en diclorometano (396 kg) se añadió a la mezcla de reacción mientras la temperatura del contenido se mantuvo a menos de o igual a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a -18 °C a -20 °C hasta que la reacción se consideró completa. La temperatura del contenido se ajustó a aproximadamente 3 °C y la

5 mezcla de reacción se apagó con una solución 10 %p de ácido cítrico acuoso (290 kg). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó una vez con solución 15 %p de bicarbonato potásico (467 kg) y agua (132 kg). La capa orgánica se concentró a presión reducida y después se coevaporó con etanol absoluto. El producto **I** se aisló como la solución madre en etanol (35,0 kg producto, 76,1% rendimiento). ¹H NMR (^dDMSO) δ 9,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,25-7,02 (m, 12H), 6,60

10 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 4H), 3,22 (septetos, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,35-2,10 (m, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 4H), 1,32 (d, 6H). ¹³C NMR (CD₃OD) δ 180,54, 174., 160,1, 157,7, 156,9, 153,8, 143,8, 140,1, 140,0, 136,0, 130,53, 130,49, 129,4, 127,4, 127,3, 115,5, 67,7, 58,8, 56,9, 55,9, 54,9, 53,9, 51,6, 49,8, 42,7, 42,0, 35,4, 34,5, 32,4, 32,1, 29,1, 23,7.

15

Ejemplo 15. Preparación alternativa de la *urea XII*:



20

Una urea de la fórmula **XII** puede prepararse, además, como es descrito en las etapas a-d más abajo.

- a. A una suspensión de carbonildiimidazol (8,5 g, 0,052 mol, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano (100

g) a aproximadamente 10 °C se cargó trietilamina (6,6 g, 0,065 mol, 1,5 eq.) mientras que la temperatura de la reacción se mantuvo a aproximadamente 10 °C. La suspensión resultante se cargó en porciones con amino isopropiltiazol diHCl de partida, (XVa, 10 g, 0,044 mol) con la temperatura del recipiente mantenida a aproximadamente 10 °C. Una vez que se completó la adición, la temperatura del recipiente se dejó calentar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se consideró completa por HPLC (objetivo: material de partida $\leq 1\%$). Una vez completa, la sal de trietilamina HCl se filtró. La torta del filtro húmeda se lavó con THF (80 kg) y el filtrado se concentró al vacío a aproximadamente 40 °C y se coevaporó con acetato de etilo (50 kg). A la suspensión resultante se cargó con acetato de etilo (20 kg), y después de enfrió a aproximadamente 0 °C y se agitó a esta temperatura por aproximadamente 1 hora. El producto se filtró y se lavó con heptano (20 kg). La torta del filtro se recogió seca en el filtro al vacío.

b. Se hizo una suspensión de la torta del filtro húmeda anterior en tetrahidrofurano (80 g) y la temperatura del recipiente se ajustó a aproximadamente 0 °C. A esta suspensión, se cargó lentamente *tert*-BuOK (6,9 g, 0,061 mol, 1,4 eq.) mientras que la temperatura de reacción se mantuvo a aproximadamente 0 °C, seguido por la adición de yoduro de metilo (8,7 g, 0,061 mol, 1,4 eq.) a aproximadamente 0 °C. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se consideró completa por HPLC (objetivo: producto $\geq 70\%$). Una vez completa, la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 3 °C y se agitó a esta temperatura por aproximadamente 1 hora. La sal de yoduro potásico se filtró y la torta del filtro se lavó con THF (20 g). El licor madre que contenía el producto se recogió y se llevó a la siguiente etapa.

c. Al licor madre anterior, se cargó yoduro de metilo (18,6 g, 0,131 mol, 3 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 35 °C y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se consideró completa por HPLC (objetivo: material de partida $\leq 1\%$, aproximadamente 24 horas). Una vez completa, la mezcla de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro producto se lavó con THF (20 g). La torta del filtro se recogió seca en el filtro al vacío.

d. A la torta del filtro húmeda anterior se cargó THF (80 g), seguido por la adición en forma de porciones de L-amino lactona, XI (7 g, 0,038 mol, 0,9 eq.). A la mezcla resultante, se cargó

lentamente diisopropiletilamina (8,5 g, 0,066 mol, 1,5 eq.) mientras que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 30 °C. Una vez que se completó la adición, la temperatura de reacción se ajustó a la ambiente y se agitó hasta que la reacción se consideró completa por HPLC (*objetivo*: material de partida $\leq 1\%$, aproximadamente 48 horas). Una vez completa, la mezcla de reacción se concentró al vacío a aproximadamente 3 volúmenes con la temperatura del baño fijada al máximo (40 °C). El concentrado se ajustó después al ambiente y se cargó con cloruro de metileno (50 g). La solución orgánica resultante se lavó con solución 20% de ácido cítrico (30 g) y después agua (30 g). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron de nuevo con cloruro de metileno (50 g). Las capas orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida a aproximadamente 3 volúmenes con la temperatura del baño fijada a ≤ 40 °C. La concentración se repitió hasta que se encontró el límite KF (objetivo: KF $\leq 0,5\%$). Una vez que se encontró el límite KF, el producto **XII** se descargó como una solución madre en cloruro de metileno (5,8 g, 45% rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,02 (s, 1H), 4,55-4,41 (m, 4H), 4,27 (m, 1H), 3,29 (septetos, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,38 (d, 6H).

15

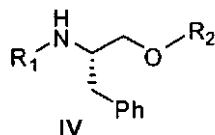
Todas las publicaciones, patentes y documentos de patente se incorporan como referencia en la presente descripción, como si se incorporaran individualmente como referencia. La invención se describió con referencia a varias técnicas y modalidades preferidas y específicas. Sin embargo, se entiende que muchas variaciones y modificaciones pueden realizarse dentro del espíritu y alcance de la invención.

20

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica:

1. Un compuesto de la fórmula IV:



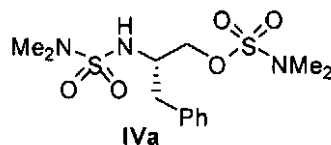
5

en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente un grupo protector adecuado; o una sal de este.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_1 y R_2 son cada uno el mismo grupo protector.

10

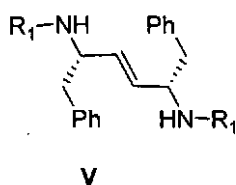
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es un compuesto de la fórmula IVa:



o una sal de este.

4. Un compuesto de la fórmula V:

15

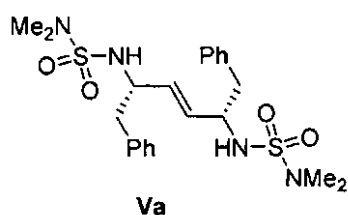


en donde cada R_1 es un grupo protector adecuado distinto de *tert*-butilsulfonyl; o una sal de este.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en donde cada R_1 es $-S(=O)_2NR_aR_b$, en donde cada uno de R_a y R_b es independientemente (C_1-C_8) alquilo; o R_a y R_b junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado de 3 o 4 miembros o un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6 o 7 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos.

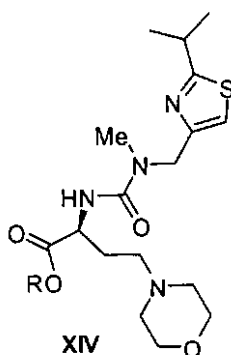
20

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 el cual es un compuesto de la fórmula Va:



5 o una sal de este.

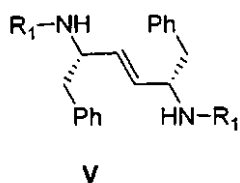
7. Un compuesto de la fórmula XIV:



10 en donde R es (C₂-C₈)alquilo o una sal de este.

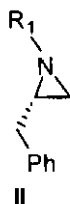
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 el cual es una sal de oxalato del compuesto de la fórmula XIV.

15 9. Un método para preparar un compuesto de la fórmula V:



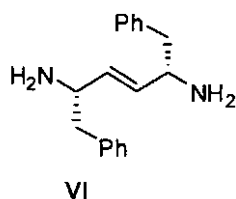
en donde R₁ es un grupo protector adecuado distinto de *tert*-butilsulfonyl, o una sal de este, que comprende dimerizar un compuesto correspondiente de la fórmula II:

20



para proporcionar el compuesto de la fórmula V o la sal de este.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9 en donde R₁ es un grupo *N,N*-sulfamoil
5 disustituido.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 en donde el compuesto de la fórmula II se
dimeriza por tratamiento con una base amida no nucleofílica en un solvente adecuado a una
temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 22 °C.
10
12. El método de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la base amida no nucleofílica se
selecciona de diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de
litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, di-*t*-butilamida de litio e
isopropilciclohexilamida de litio.
15
13. El método de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la base amida no nucleofílica es
2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 en donde el solvente comprende éter
20 etílico, *t*-butil metil éter, *n*-butil éter, tetrahidrofurano, hexanos, tetrahidropirano o 1,2-
dimetoxietano, o una mezcla de estos.
15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9-14 que comprende, además, desproteger el
compuesto de la fórmula V o la sal de este para proporcionar un compuesto de la fórmula VI:



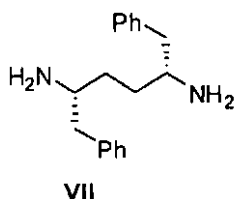
o una sal de este.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15 en donde la desprotección se lleva a cabo en un solvente a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 140 °C.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16 en donde la desprotección se lleva a cabo en un solvente que comprende etanolamina, 1,3-diaminopropano, etilendiamina, 1,2-diaminociclohexano, 1,2-fenilendiamina, putrescina, cadaverina, dietilentriamina, trietilentriamina o polietilenimina.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 17 en donde la desprotección se lleva a cabo en 1,3-diaminopropano, a una temperatura de aproximadamente 110 °C.

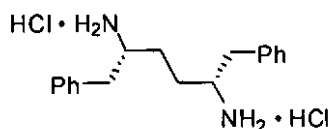
19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15-18 que comprende, además, reducir el compuesto de la fórmula VI o la sal de este a un compuesto de la fórmula VII:



20. El método de acuerdo con la reivindicación 19 en donde la reducción se lleva a cabo por hidrogenación en un solvente alcohólico.

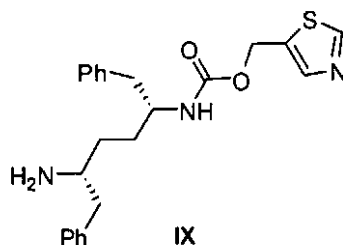
21. El método de acuerdo con la reivindicación 20 en donde la hidrogenación se lleva a cabo con un catalizador de hidrogenación que comprende paladio sobre carbono, platino sobre carbono, níquel Raney, catalizador de Wilkinson o hidróxido de paladio.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 20 o 21 en donde el solvente alcohólico comprende metanol, etanol, *i*-propanol, *n*-propanol, butanol, acetato de etilo, tolueno o anisol, o una mezcla de estos.
- 5 23. El método de acuerdo con la reivindicación 21 en donde el catalizador de hidrogenación comprende 10% de paladio sobre carbono y el solvente alcohólico comprende metanol.
24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-23 que comprende, además, convertir el compuesto de la fórmula **VII** a una sal correspondiente por tratamiento con un ácido en un solvente
10 orgánico a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 40 °C.
25. El método de acuerdo con la reivindicación 24 en donde el ácido es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico o ácido sulfúrico.
- 15 26. El método de acuerdo con la reivindicación 24 o 25 en donde el solvente orgánico comprende diclorometano, éter etílico, tetrahidrofurano, *t*-butil metil éter, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno o anisol, o una mezcla de estos.
27. El método de acuerdo con la reivindicación 24 en donde el compuesto de la fórmula **VII** se
20 convierte en una sal de la fórmula **VIIa**:



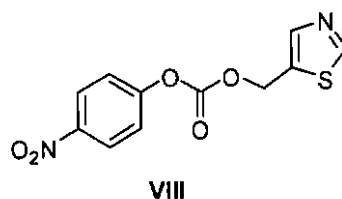
VIIa

- por tratamiento con HCl en dioxano, metanol, etanol, isopropanol o metil terc-butil éter, o una mezcla de estos a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 22 °C.
- 25 28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-27 que comprende, además, convertir el compuesto de la fórmula **VII** o la sal de este a un compuesto de la fórmula **IX**:



o una sal de este.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 28 en donde el compuesto de la fórmula **VII** o la sal de este se convierte al compuesto de la fórmula **IX** o la sal de este por tratamiento con un carbonato de la fórmula **VIII**:

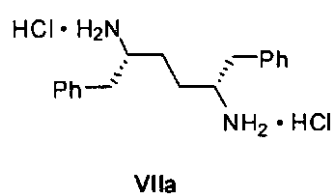


en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado.

10

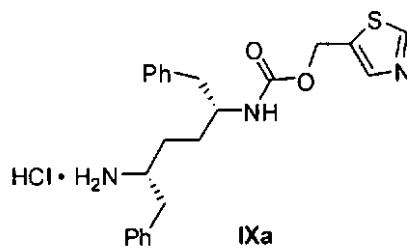
30. El método de acuerdo con la reivindicación 29 en donde la base es una base carbonato o una trialkil amina y el solvente comprende diclorometano, tetrahydrofurano, 1,2-dichloroetano o dietiléter, o una mezcla de estos.

- 15 31. El método de acuerdo con la reivindicación 29 en donde una sal de la fórmula **VIIa**:



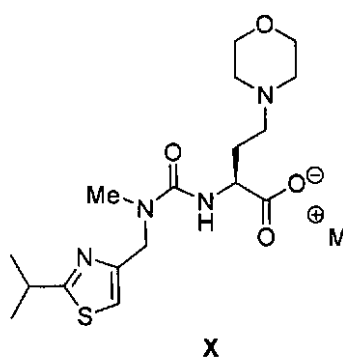
se trata con el carbonato de la fórmula **VIII** en diclorometano en presencia de una base (por ejemplo, carbonato potásico o hidróxido sódico) para proporcionar una sal de la fórmula **IXa**:

20

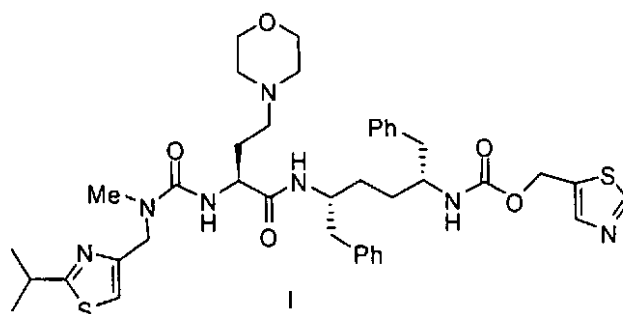


32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 28-31 que comprende, además, acoplar el compuesto de la fórmula **IX** o la sal de este con una sal de la fórmula **X**:

5



en donde M^+ es un contraión adecuado para proporcionar un compuesto de la fórmula **I**:

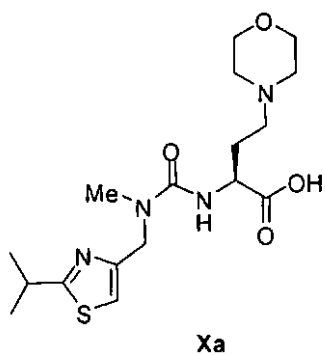


10

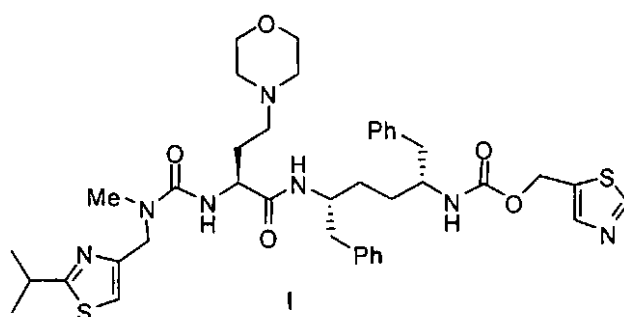
o una sal de este.

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 28-31 que comprende, además, acoplar el compuesto de la fórmula **IX** o la sal de este con un ácido de la fórmula **Xa**:

15



o una sal de este para proporcionar un compuesto de la fórmula **I**:



5

o una sal de este.

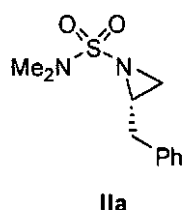
34. El método de acuerdo con la reivindicación 33 en donde el acoplamiento se lleva a cabo en diclorometano a una temperatura de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 20 °C en presencia
10 de un reactivo de acoplamiento (por ejemplo, EDC•HCl y HOBt o anhídrido cíclico del ácido n-propanofosfónico).

35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9-34 que comprende, además, preparar el compuesto de la fórmula **II** por reacción de (*S*)-2-bencilaziridina con un compuesto R₁-X, en donde
15 X es un grupo saliente en un solvente adecuado, en presencia de una base a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 40 °C.

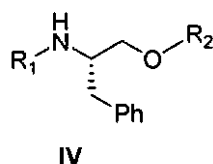
36. El método de acuerdo con la reivindicación 35 en donde R₁ es -S(=O)₂NR_aR_b en donde cada uno de R_a y R_b es independientemente (C₁-C₈)alquilo; o R_a y R_b junto con el nitrógeno al cual están

unidos forman un anillo saturado de 3 o 4 miembros o un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6 o 7 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 35 en donde la (*S*)-2-bencilaziridina reacciona con el compuesto R_1-X en un solvente comprende tetrahidrofurano, éter etílico, *tert*-butil metil éter, tetrahidropirano, 1,4-dioxano o 1,2-dicloroetano, o una mezcla de estos; la base se selecciona de una trialkilamina, carbonato potásico y bicarbonato sódico, y mezclas de estos; y la temperatura es de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 22 °C.
38. El método de acuerdo con la reivindicación 35 en donde (*S*)-2-bencilaziridina reacciona con $(CH_3)_2NS(O)_2-Cl$ en presencia de diisopropiletilamina en diclorometano a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 22 °C para proporcionar un compuesto de la fórmula IIa:



39. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9-34 que comprende, además, preparar el compuesto de la fórmula II por tratamiento de un compuesto correspondiente de la fórmula IV:

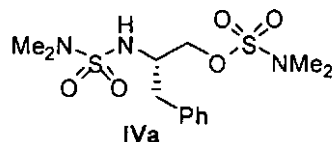


- en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente un grupo protector adecuado, o una sal de este con una base adecuada, en un solvente aprótico adecuado, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 22 °C.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 39 en donde la base se selecciona de un hidruro metálico, una tetrametilpiperidina, un alcóxido, una hexametildisilazida y una base carbonato, y mezclas de estos.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 39 o 40 en donde el solvente aprótico se selecciona de tetrahidrofurano y diclorometano, y mezclas de estos.

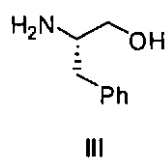
42. El método de acuerdo con la reivindicación 39 en donde un compuesto de la fórmula IVa:



5

o una sal de este se trata con hidruro sódico en 2-metiltetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 22 °C para proporcionar el compuesto correspondiente de la fórmula II.

10 43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 39-42 que comprende, además, preparar el compuesto de la fórmula IV o la sal de este por protección de un compuesto de la fórmula III:



o una sal de este para proporcionar el compuesto de la fórmula IV.

15

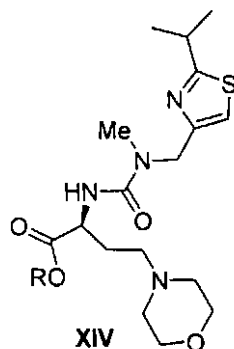
44. El método de acuerdo con la reivindicación 43 en donde el compuesto de la fórmula III se protege por tratamiento con un compuesto de la fórmula (CH₃)₂NS(O)₂Cl en un solvente seleccionado a partir de diclorometano, tetrahidrofurano y 2-metiltetrahidrofurano, y mezclas de estos, en presencia de una base.

20

45. El método de acuerdo con la reivindicación 44 en donde la base es una trialkilamina o un hidruro.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 44 en donde el compuesto de la fórmula **III** se protege por tratamiento con un compuesto de la fórmula $(\text{CH}_3)_2\text{NS}(\text{O})_2\text{Cl}$ en diclorometano en presencia de diisopropiletilamina a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

- 5 47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 32-46 que comprende, además, preparar la sal de la fórmula **X** por hidrólisis de un éster correspondiente de la fórmula **XIV**:



en donde R es $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo o una sal de este para proporcionar la sal de la fórmula **X**.

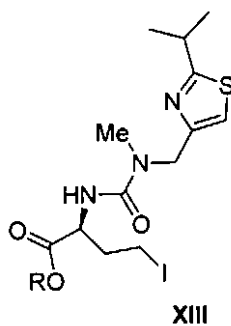
10

48. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en donde el etil éster de la sal de oxalato del compuesto de la fórmula **XIV** se hidroliza para proporcionar la sal de la fórmula **X**.

- 15 49. El método de acuerdo con la reivindicación 48 en donde el etil éster de la sal de oxalato del compuesto de la fórmula **XIV** se hidroliza por tratamiento con hidróxido potásico en cloruro de metileno y agua para proporcionar la sal de la fórmula **X**.

50. El método de acuerdo con la reivindicación 47 que comprende, además, preparar el éster de la fórmula **XIV** o la sal de este por tratamiento de un compuesto de la fórmula **XIII**:

20



en donde R es (C₁-C₈)alquilo con morfolina en presencia de un alcohol ROH para proporcionar el compuesto correspondiente de la fórmula **XIV** o la sal de este.

5

51. El método de acuerdo con la reivindicación 50 en donde el compuesto de la fórmula **XIII** se trata con morfolina en un solvente que comprende diclorometano y etanol absoluto.

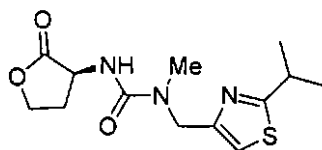
52. El método de acuerdo con la reivindicación 50 en donde el compuesto de la fórmula **XIII** se trata con morfolina a aproximadamente 10 °C en un solvente adecuado para proporcionar el compuesto de la fórmula **XIV**.

53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 50-52 que comprende formar una sal del compuesto de la fórmula **XIV** por tratamiento con un ácido en un solvente orgánico para proporcionar la sal de este.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 53 en donde una sal de oxalato del compuesto de la fórmula **XIV** se forma por tratamiento del compuesto de la fórmula **XIV** con ácido oxálico en acetona.

20

55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 50-54 que comprende, además, preparar el compuesto de la fórmula **XIII** por tratamiento de un compuesto correspondiente de la fórmula **XII**:



XII

o una sal de este con una fuente de yoduro adecuada en un solvente aprótico en presencia de un alcohol ROH para proporcionar el compuesto de la fórmula **XIII**.

5 56. El método de acuerdo con la reivindicación 55 en donde la fuente de yoduro es yoduro de trimetilsililo, yoduro de hidrógeno, o yoduro sódico y cloruro de trimetilsililo.

57. El método de acuerdo con la reivindicación 55 en donde la fuente de yoduro es yoduro de trimetilsililo.

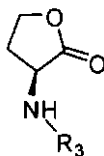
10

58. El método de cualquiera de las reivindicaciones 55-57 en donde el solvente aprótico comprende tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano o acetonitrilo, o una mezcla de estos.

15 59. El método de cualquiera de las reivindicaciones 55-57 en donde el solvente aprótico comprende diclorometano.

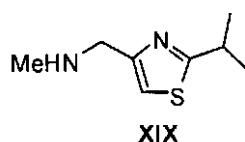
60. El método de cualquiera de las reivindicaciones 55-59 que comprende, además, preparar el compuesto de la fórmula **XII** o la sal de este por tratamiento de una amina de la fórmula **XI**:

20



XI

en donde R₃ es H o un grupo protector, con un compuesto de la fórmula **XIX**:



o una sal de este, y una base adecuada, en un solvente aprótico, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C, y opcionalmente eliminar cualquier grupo protector para proporcionar el compuesto de la fórmula **XII** o la sal de este.

5

61. El método de acuerdo con la reivindicación 60 en donde R_3 es H.

62. El método de acuerdo con la reivindicación 60 en donde R_3 es un grupo protector carbamato, amida o bencilo, y en donde R_3 se elimina a continuación de la reacción del compuesto de la fórmula **XI** y el compuesto de la fórmula **XIX** para proporcionar el compuesto de la fórmula **XII**.

10

63. El método de cualquiera de las reivindicaciones 60-62 en donde la base es un hidruro metálico o una trialkilamina.

15

64. El método de cualquiera de las reivindicaciones 60-63 en donde el solvente aprótico se selecciona de tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y diclorometano, y mezclas de estos.

65. El método de cualquiera de las reivindicaciones 60-64 en donde la base es diisopropiletil amina y el solvente comprende diclorometano.

20

66. El método de cualquiera de las reivindicaciones 60-65 que comprende, además, preparar el compuesto de la fórmula **XI** por tratamiento de L-metionina con un agente de alquilación correspondiente en presencia de agua y ácido acético y opcionalmente protegiendo la amina resultante.

25

67. El método de acuerdo con la reivindicación 66 en donde el agente de alquilación es un bromuro de alquilo, un yoduro de alquilo, un cloruro de alquilo o sulfato de dimetilo.

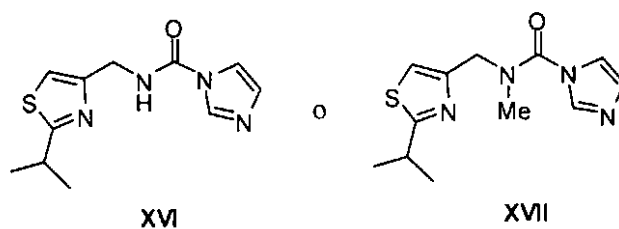
30

68. El método de acuerdo con la reivindicación 66 en donde el agente de alquilación es ácido bromoacético.

69. El método de cualquiera de las reivindicaciones 66-68 en donde la L-metionina se trata con el agente de alquilación en un solvente que comprende un alcohol, agua y ácido acético.

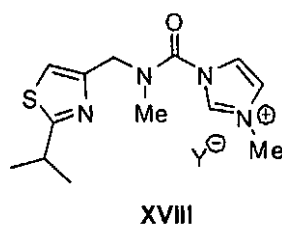
5 70. El método de acuerdo con la reivindicación 69 en donde el solvente comprende un isopropanol, agua y ácido acético.

71. Un compuesto de la fórmula **XVI** o **XVII**:



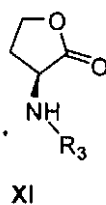
o una sal de este.

72. Una sal de la fórmula XVIII:



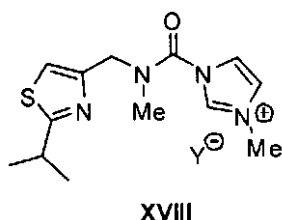
15 en donde Y^* es un contraíón adecuado.

73. El método de cualquiera de las reivindicaciones 55-59 que comprende, además, preparar el compuesto de la fórmula **XII** o la sal de este por tratamiento de una amina de la fórmula **XI**:



42

en donde R₃ es H o un grupo protector, con una sal de la fórmula XVIII:



5

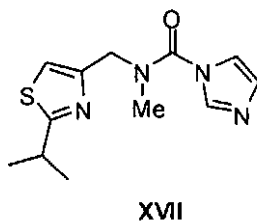
en donde Y⁻ es un contraión o una sal de este, con una base adecuada, en un solvente aprótico y opcionalmente eliminar cualquier grupo protector para proporcionar el compuesto de la fórmula XII o la sal de este.

10 74. El método de acuerdo con la reivindicación 73 en donde R₃ es H.

75. El método de acuerdo con la reivindicación 73 en donde R₃ es un grupo protector carbamato, amida o bencilo, y en donde R₃ se elimina a continuación de la reacción del compuesto de la fórmula XI y el compuesto de la fórmula XVIII para proporcionar el compuesto de la fórmula XII.

15

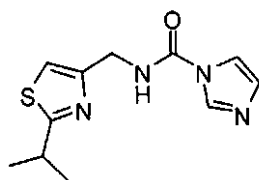
76. El método de cualquiera de las reivindicaciones 73-75 que comprende, además, preparar la sal de la fórmula XVIII por tratamiento de un compuesto de la fórmula XVII:



20

o una sal de este con un agente de metilación para proporcionar la sal de la fórmula XVIII.

77. El método de acuerdo con la reivindicación 76 que comprende, además, preparar el compuesto de la fórmula XVII por tratamiento de un compuesto de la fórmula XVI:

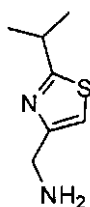


XVI

o una sal de este con un agente de metilación adecuado en presencia de una base para proporcionar la sal de la fórmula XVII.

5

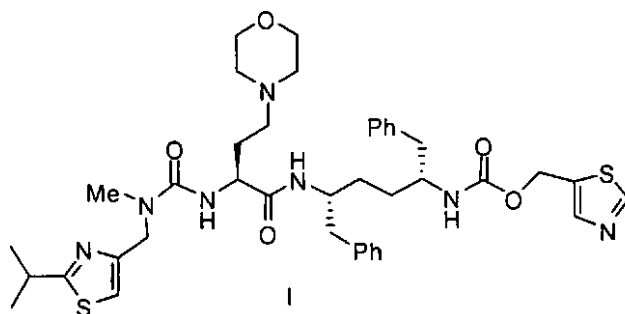
78. El método de acuerdo con la reivindicación 77 que comprende, además, preparar el compuesto de la fórmula XVI por tratamiento de un compuesto de la fórmula XV:



XV

10 o una sal de este con carbonildiimidazol, en presencia de una base, para proporcionar el compuesto de la fórmula XVI.

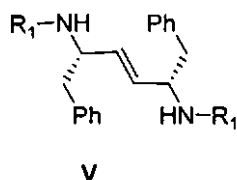
79. Un método para preparar un compuesto de la fórmula I:



15

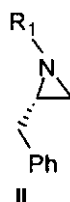
o una sal de este, en donde un compuesto de la fórmula V:

124



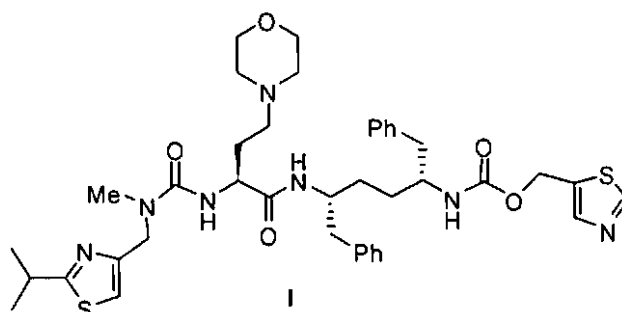
en donde R_1 es un grupo protector adecuado, o una sal de este se prepara y convierte en un compuesto de la fórmula I, caracterizado porque el compuesto de la fórmula V se prepara a partir del compuesto correspondiente de la fórmula II:

5



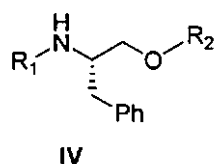
o una sal de este, mediante la dimerización del compuesto de la fórmula II.

80. Un método para preparar un compuesto de la fórmula I:



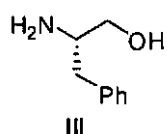
10

o una sal de este, en donde un compuesto de la fórmula IV:



en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente un grupo protector adecuado, o una sal de este se prepara y convierte en un compuesto de la fórmula I, caracterizado porque el compuesto de la fórmula IV se prepara a partir de un compuesto de la fórmula III:

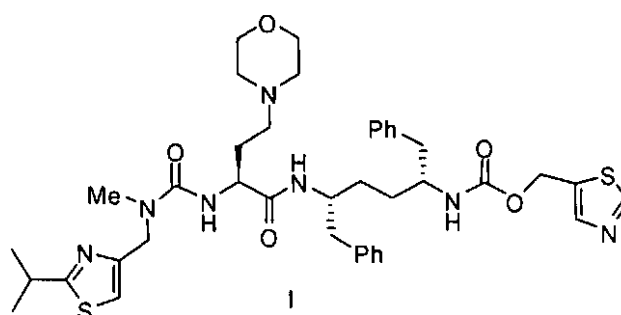
15



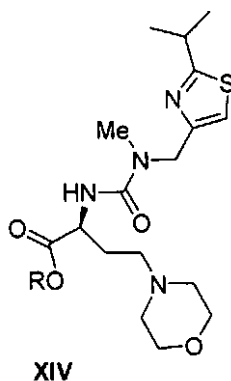
o una sal de este, mediante la protección del compuesto de la fórmula **III**.

81. Un método para preparar un compuesto de la fórmula **I**:

5

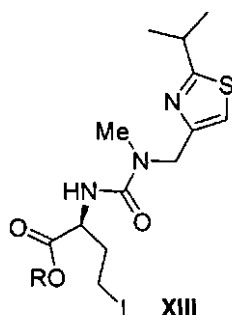


o una sal de este, en donde un compuesto de la fórmula **XIV**:



10

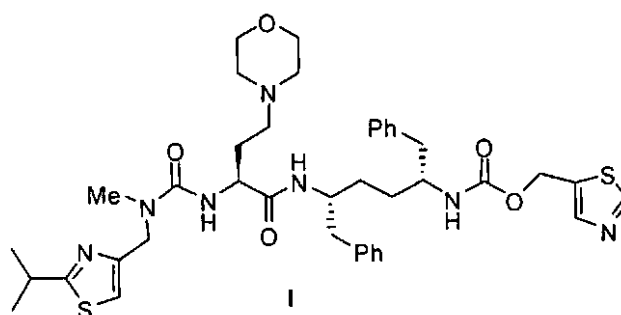
en donde R es (C₁-C₈)alquilo, o una sal de este se prepara y convierte en un compuesto de la fórmula **I**, caracterizado porque el compuesto de la fórmula **XIV** o la sal de este se prepara a partir del compuesto correspondiente de la fórmula **XIII**:



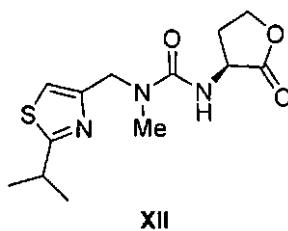
o una sal de este, por desplazamiento del yoduro con un reactivo de morfolina adecuado.

82. Un método para preparar un compuesto de la fórmula I:

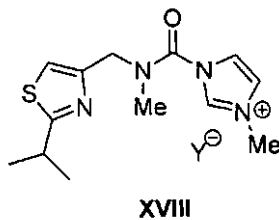
5



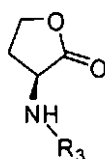
o una sal de este, en donde un compuesto de la fórmula XII:



- 10 o una sal de este se prepara y convierte en un compuesto de la fórmula I, caracterizado porque el compuesto de la fórmula XII se prepara a partir del compuesto correspondiente de la fórmula XVIII:



en donde Y⁻ es un contraión adecuado, por tratamiento con un compuesto de la fórmula XI:

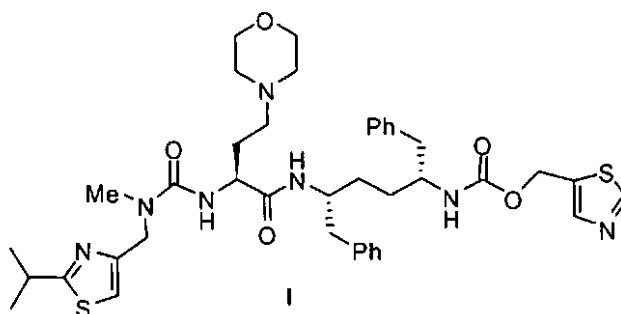


XI

en donde R_3 es H o un grupo protector en presencia de una base y opcionalmente eliminando R_3 si este es un grupo protector para proporcionar el compuesto de la fórmula XII.

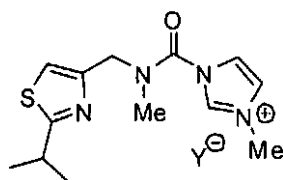
5

83. Un método para preparar un compuesto de la fórmula I:



I

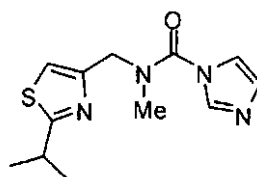
o una sal de este, en donde una sal de la fórmula XVIII:



XVIII

10

en donde Y^- es un contraión adecuado se prepara y convierte en un compuesto de la fórmula I, caracterizado porque la sal de la fórmula XVIII se prepara a partir del compuesto correspondiente de la fórmula XVII:

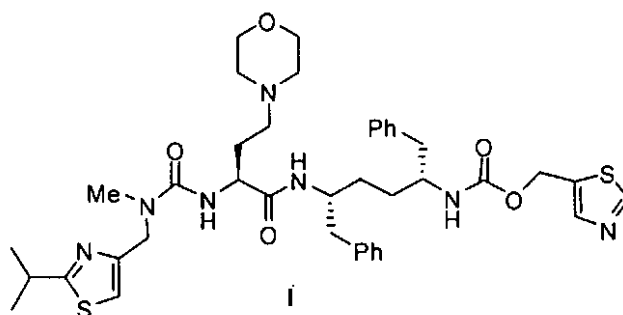


XVII

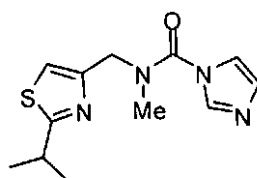
o una sal de este por tratamiento con un agente de metilación para proporcionar la sal de la fórmula XVIII.

84. Un método para preparar un compuesto de la fórmula I:

5



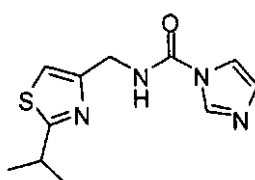
o una sal de este, en donde un compuesto de la fórmula XVII:



XVII

10

o una sal de este se prepara y convierte en un compuesto de la fórmula I, caracterizado porque el compuesto de la fórmula XII se prepara a partir del compuesto correspondiente de la fórmula XVI:



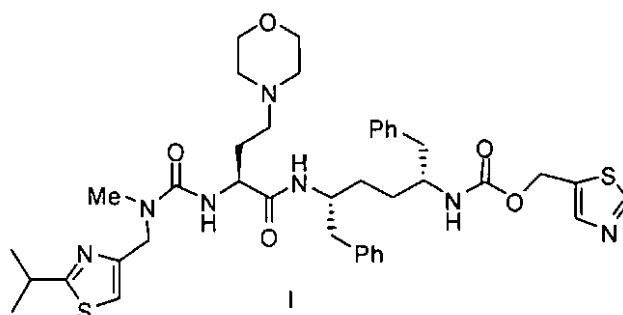
XVI

15

o una sal de este por tratamiento con un agente de metilación para proporcionar el compuesto de la fórmula XVII o la sal de este.

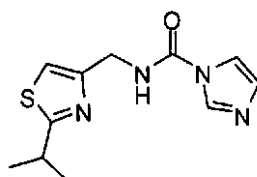
1109

85. Un método para preparar un compuesto de la fórmula I:

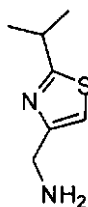


o una sal de este, en donde un compuesto de la fórmula XVI:

5



o una sal de este se prepara y convierte en un compuesto de la fórmula I, caracterizado porque el compuesto de la fórmula XVI se prepara a partir del compuesto correspondiente de la fórmula XV:



10

o una sal de este por tratamiento con carbonildiimidazol, en presencia de una base para proporcionar el compuesto de la fórmula XVI.

15



No. 11-114749- -00000-0000

Fecha: 2011-09-06 16:15:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que 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 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
 - (4) ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes.
 - (2) ☒ 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 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 ☐