

Q.F.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-128765

TITULO: METABOLITOS DE AMIDAS TRICICLICAS UTILES PARA LA
INHIBICIÓN DE LA FUNCIÓN DE LA PROTEINA G Y METODOS DE
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: C07D 401/14, A61K 31/4545, 31/435, A61P 35/00

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

DIRECCIÓN: 2000 galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530, E.U.A.

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Diciembre 22 de 2005

P2005/000160

OLARTE RAISBECK

1



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05128765 00000000 Folios: 153
 Fecha (AMD): 2005-12-22 09:35:24
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencias: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

25-01-06

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**S LICITANTE
 (71)**

Nombre: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ
 07033-0530 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Kenilworth E.U.A.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
 APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle
 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
 TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
 (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

Folio 3

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/020032

Fecha Junio 23, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/003120

Fecha Enero 13, 2005

6

**Título (54) METABOLITOS DE AMIDAS TRICICLICAS UTILES PARA LA
 INHIBICION DE LA FUNCION DE LA PROTEINA G Y METODOS DE TRATAMIENTO
 DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS**

7

**Clasificación Internacional (51) A61K 31/435
 C07D 401/14, A61K 31/4545, A61P 35/00, 3**

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 25, 2003

(31) Número de Solicitud

60/482.373

9

Comprobante de pago No. 96,846

Fecha

Diciembre 21, 2005

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.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ 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, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

ATTACHMENT A

CHOWDHURY, Swapan K.
Citizen of the United States
7 Sunny Slope Drive
Warren, New Jersey 07059
United States of America

GHOSAL, Anima
Citizen of India
5005 Hana Road
Edison, New Jersey 08817
United States of America

IANNUCCI, Robert M.
Citizen of the United States
66 Monarch Circle
Basking Ridge, New Jersey 07920
United States of America

FENG, Wenqing
Citizen of the United States
30 Westgate Drive
Edison, New Jersey 08820
United States of America

CHAN, Tze-Ming
Citizen of the United States
497 Juniper Lane
Bridgewater, New Jersey 08807
United States of America

ZBAIDA, Shmuel
Citizen of the United States
22 Livingston Court
East Brunswick, New Jersey 08816
United States of America

ALTON, Kevin B.
Citizen of the United States
70 Summit Avenue
Cedar Knolls, New Jersey 07927
United States of America

DOLL, Ronald J.
Citizen of the United States
8 Concord Lane
Convent Station, New Jersey 07960
United States of America

MINOR, Keith P.
Citizen of the United States
7916 Glenway Drive
Dallas, Texas 75249
United States of America

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 05120765 00000000 Folio: 153
Fecha (AMD): 2005-12-22 09:35:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176097-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 96,846
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEBR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27528266	21/12/2005	3,544,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

5

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del
Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION**

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 Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguerite La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

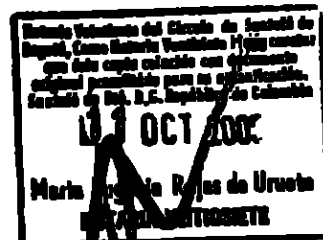
Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

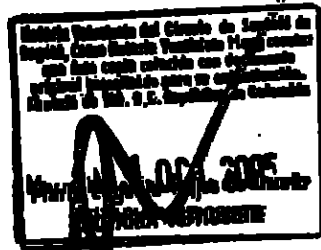
copia archivo, para
Marlén Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



APOSTILLE

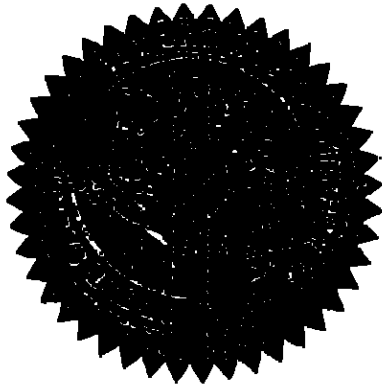
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY



CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



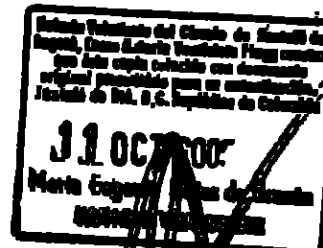
John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
FAX: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth,

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

New Jersey 07033-0532, U.S.A.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistír y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Edward H. Baker, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

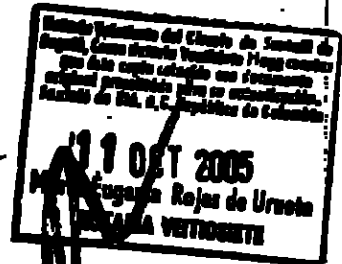
City/Country/Ciudad/Pais: **Kenilworth, New Jersey, U.S.A.**

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIER, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALL 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 838-8200
FAX +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com



Notarial Certification

On this date, August 7, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That Edward H. Maxer

of legal age and domiciled in

119 Stetsonwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Senior Legal Director
of SCHERING CORPORATION

3. That SCHERING CORPORATION
having its principal place of business located in
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth,
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Power of Attorney, dated
November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

maxer de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que

con sede principal ubicada en

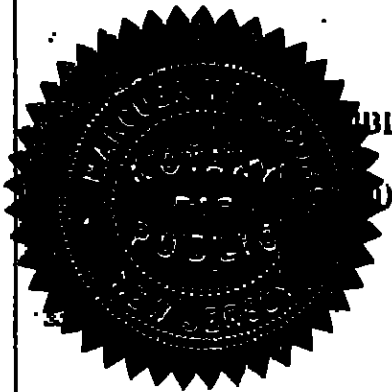
New Jersey 07033-0530, U.S.A..
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

PUBLIC (Signature):

Marguerita La Corte
Marguerita La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003



APOSTILLA**(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)**

1. **PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
2. **ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: LORRAINE L. SPOND**
3. **EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY**
4. **LLEVA EL SELLO DE: LORRAINE L. SPOND, NOTARIO PÚBLICO**

CERTIFICÓ

5. **EN TRENTON, NEW JERSEY**
6. **EL 30 DE NOVIEMBRE DE 2005**
7. **POR: John E. McCormac, CPA, Tesorero del Estado de New Jersey**
8. **No. A245264**
9. **SELLO: del estado de New Jersey**
10. **FIRMA: ilegible**

CASO IN06019

RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE MIDDLESEX .)

Aquí certifico que todos los anexos son copias del documento de cesión original de los inventores a **SCHERING CORPORATION**, de la solicitud de patente titulada **"METABOLITOS DE AMIDAS TRICICLICAS UTILES PARA LA INHIBICION DE LA FUNCION DE LA PROTEINA G Y METODOS DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS"**, dicha cesión ha sido ejecutada por Keith P. Minor el 26 de Mayo de 2004.

Fecha: 27 de octubre de 2005

(firmado: Lorraine L. Spond)
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 6 de mayo de 2010

Sello de Lorraine L. Spond
Notario Público de Nueva Jersey.

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración pagada a favor nuestro,

- | | |
|------------------------------|-------------------------|
| (1) ✓ Swapan K. Chowdhury, ✓ | (2) ✓ Anima Ghosal ✓ |
| (3) Robert M. Iannucci ✓ | (4) Wenqing Feng ✓ |
| (5) Tze-Ming Chan ✓ | (6) ✓ Shmuel Zbaida |
| (7) Kevin B. Alton ✓ | (8) Ronald J. Doll, y ✓ |
| (9) Keith P. Minor. ✓ | |

cada uno domiciliado, de manera respectiva, en:

- | | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| (1) Warren, Nueva Jersey | (2) Edison, Nueva Jersey |
| (3) Basking Ridge, Nueva Jersey | (4) Edison Nueva Jersey |
| (5) Bridgewater, Nueva Jersey | (6) East Brunswick, Nueva Jersey |
| (7) Cedar Knolls, Nueva York | (8) Convent Station, Nueva Jersey |
| (9) Dallas, Texas | |

por **SCHERING CORPORATION**, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con domicilio principal en 2000 Galloping, Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, Estados Unidos de América, (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO"), por la presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a dicho CESIONARIO la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada **"METABOLITOS DE AMIDAS TRICICLICAS UTILES PARA LA INHIBICION DE LA FUNCION DE LA PROTEINA G Y METODOS DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS"** y oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 10/874,556 presentada el 23 de junio de 2004, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2004/020032 presentada el 23 de junio de 2004, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan

entera como si hubiera sido poseída y usufrutuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Ejecutado el 26 de mayo de 2004.
Keith P. Minor (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de Texas)
Condado de Dallas) s.s.:

Compareció ante mi el 26 de mayo de 2004, Keith P. Minor, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Linda K. Landers)
Notario Público
LINDA L. LANDERS
Mi comisión vence el 29 de abril de 2008

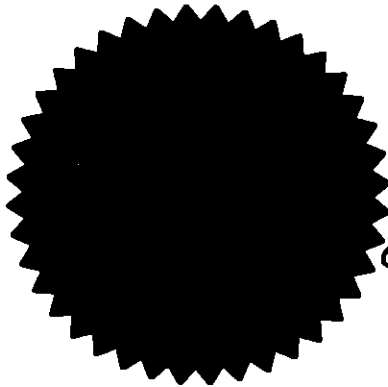
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
LORRAINE L SPOND
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
LORRAINE L SPOND, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 30TH DAY OF NOVEMBER 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A245264
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



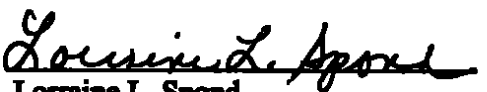
John E McCormac

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }
 }
County of Middlesex }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to **SCHERING CORPORATION**, of a patent application entitled, **"METABOLITES OF TRICYCLIC AMIDES USEFUL FOR INHIBITION OF G-PROTEIN FUNCTION AND METHODS OF TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASE"**, said Assignment having been executed by Keith P. Minor on May 26, 2004.

Date: October 27, 2005


Lorraine L. Spond
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 6, 2010

(Seal)

PATENT CASE: INQ6019US01**ASSIGNMENT**

For good and valuable consideration paid to us,

- | | |
|--------------------------------|---------------------------|
| (1) <u>SWAPAN K. CHOWDHURY</u> | (2) <u>ANIMA GHOSAL</u> |
| (3) <u>ROBERT M. IANNUCCI</u> | (4) <u>WENQING FENG</u> |
| (5) <u>TZE-MING CHAN</u> | (6) <u>SHMUEL ZBAIDA</u> |
| (7) <u>KEVIN B. ALTON</u> | (8) <u>RONALD J. DOLL</u> |
| (9) <u>KEITH P. MINOR</u> | |

and

respectively residing at :

- | | |
|--------------------------------------|--|
| (1) <u>Warren, New Jersey</u> | (2) <u>Edison, New Jersey</u> |
| (3) <u>Basking Ridge, New Jersey</u> | (4) <u>Edison, New Jersey</u> |
| (5) <u>Bridgewater, New Jersey</u> | (6) <u>East Brunswick, New Jersey</u> |
| (7) <u>Cedar Knolls, New Jersey</u> | (8) <u>Convent Station, New Jersey</u> |
| (9) <u>Dallas, Texas</u> | |

by SCHERING CORPORATION, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, United States of America, (hereinafter called "ASSIGNEE"), we each do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEE our entire rights, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled

METABOLITES OF TRICYCLIC AMIDES USEFUL FOR INHIBITION OF G-PROTEIN FUNCTION AND METHODS OF TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASE

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 10/874,556 filed on June 23, 2004, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US2004/020032 filed on June 23, 2004, in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEE, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that are granted from any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which all Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions thereof, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

"We hereby authorize ASSIGNEE to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this _____ day of _____, 20_____.

L.S.

Swapan K. Chowdhury

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me Swapan K. Chowdhury to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20_____.

L.S.

Anima Ghosal

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me Anima Ghosal to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Robert M. Iannucci L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Robert M. Iannucci to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Wenqing Feng L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Wenqing Feng to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Tze-Ming Chan L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____
County of _____ } s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Tze-Ming Chan to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Shmuel Zbaida L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____
County of _____ } s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Shmuel Zbaida to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Kevin B. Alton

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Kevin B. Alton to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Ronald J. Doll

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Ronald J. Doll to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

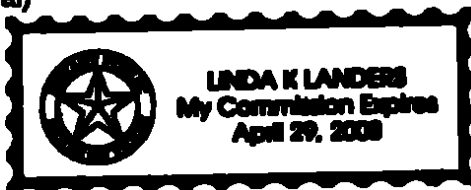
Executed this 26 day of May, 2004.
Keith P. Minor L.S.
Keith P. Minor

ACKNOWLEDGEMENT

State of TEXAS)
County of DALLAS) s.s.:

On this 26 day of May, 2004, personally appeared before me Keith P. Minor to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)



Linda K Landers
Notary Public

APOSTILLA

2/

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

- 1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
- 2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: LORRAINE L. SPOND**
- 3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY**
- 4. LLEVA EL SELLO DE: LORRAINE L. SPOND, NOTARIO PÚBLICO**

CERTIFICÓ

- 5. EN TRENTON, NEW JERSEY**
- 6. EL 30 DE NOVIEMBRE DE 2005**
- 7. POR: John E. McCormac, CPA, Tesorero del Estado de New Jersey**
- 8. No. A245265**
- 9. SELLO: del estado de New Jersey**
- 10. FIRMA: ilegible**

CASO IN06019

RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE MIDDLESEX)

Aquí certifico que todos los anexos son copias del documento de cesión original de los inventores a **SCHERING CORPORATION**, de la solicitud de patente titulada **"METABOLITOS DE AMIDAS TRICICLICAS UTILES PARA LA INHIBICION DE LA FUNCION DE LA PROTEINA G Y METODOS DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS"**, dicha cesión ha sido ejecutada por Shmuel Zbaida el 25 de Mayo de 2004.

Fecha: 27 de octubre de 2005

(firmado: Lorraine L. Spond)
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 6 de mayo de 2010

Sello de Lorraine L. Spond
Notario Público de Nueva Jersey.

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración pagada a favor nuestro,

- | | |
|--------------------------|-----------------------|
| (1) Swapan K. Chowdhury, | (2) Anima Ghosal |
| (3) Robert M. Iannucci | (4) Wenqing Feng |
| (5) Tze-Ming Chan | (6) Shmuel Zbaida |
| (7) Kevin B. Alton | (8) Ronald J. Doll, y |
| (9) Keith P. Minor. | |

cada uno domiciliado, de manera respectiva, en:

- | | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| (1) Warren, Nueva Jersey | (2) Edison, Nueva Jersey |
| (3) Basking Ridge, Nueva Jersey | (4) Edison Nueva Jersey |
| (5) Bridgewater, Nueva Jersey | (6) East Brunswick, Nueva Jersey |
| (7) Cedar Knolls, Nueva York | (8) Convent Station, Nueva Jersey |
| (9) Dallas, Texas | |

por **SCHERING CORPORATION**, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con domicilio principal en 2000 Galloping, Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, Estados Unidos de América, (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO"), por la presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a dicho CESIONARIO la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada **"METABOLITOS DE AMIDAS TRICICLICAS UTILES PARA LA INHIBICION DE LA FUNCION DE LA PROTEINA G Y METODOS DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS"** y oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 10/874,556 presentada el 23 de junio de 2004, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2004/020032 presentada el 23 de junio de 2004, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan

entera como si hubiera sido poseída y usufructuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

24

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Ejecutado el 25 de mayo de 2004.
Shmuel Zbaida (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Middlesex) s.s.:

Compareció ante mi el 25 de mayo de 2004, Shmuel Zbaida, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Lucy Calabro)
Notario Público de Nueva Jersey
LINDA L. LANDERS
Mi comisión vence el 27 de noviembre de 2007

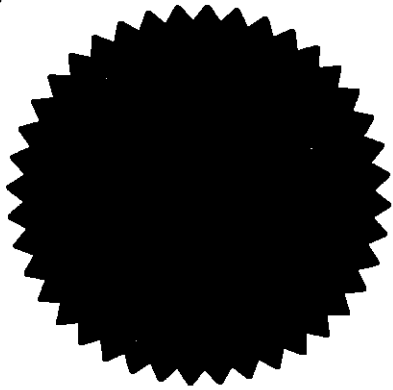
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- 1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
- 2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
LORRAINE L SPOND
- 3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
LORRAINE L SPOND, NOTARY

CERTIFIED

- 5. AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6. THE 30TH DAY OF NOVEMBER 2005
- 7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
- 8. NO. A245265
- 9. SEAL/STAMP:
- 10. SIGNATURE



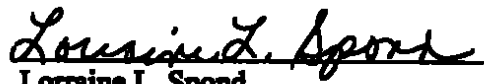
John E McCormac

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }
 }
County of Middlesex }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to **SCHERING CORPORATION**, of a patent application entitled, "**METABOLITES OF TRICYCLIC AMIDES USEFUL FOR INHIBITION OF G-PROTEIN FUNCTION AND METHODS OF TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASE**", said Assignment having been executed by Shmuel Zbaida on May 25, 2004.

Date: October 27, 2005


Lorraine L. Spond
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 6, 2010

(Seal)

PATENT CASE: INQ6019US01**ASSIGNMENT**

For good and valuable consideration paid to us,

- | | |
|--------------------------------|---------------------------|
| (1) <u>SWAPAN K. CHOWDHURY</u> | (2) <u>ANIMA GHOSAL</u> |
| (3) <u>ROBERT M. IANNUCCI</u> | (4) <u>WENQING FENG</u> |
| (5) <u>TZE-MING CHAN</u> | (6) <u>SHMUEL ZBAIDA</u> |
| (7) <u>KEVIN B. ALTON</u> | (8) <u>RONALD J. DOLL</u> |
| (9) <u>KEITH P. MINOR</u> | and |

respectively residing at :

- | | |
|--------------------------------------|--|
| (1) <u>Warren, New Jersey</u> | (2) <u>Edison, New Jersey</u> |
| (3) <u>Beaking Ridge, New Jersey</u> | (4) <u>Edison, New Jersey</u> |
| (5) <u>Bridgewater, New Jersey</u> | (6) <u>East Brunswick, New Jersey</u> |
| (7) <u>Cedar Knolls, New Jersey</u> | (8) <u>Convent Station, New Jersey</u> |
| (9) <u>Dallas, Texas</u> | |

by SCHERING CORPORATION, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, United States of America, (hereinafter called "ASSIGNEE"), we each do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEE our entire rights, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled

METABOLITES OF TRICYCLIC AMIDES USEFUL FOR INHIBITION OF G-PROTEIN FUNCTION AND METHODS OF TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASE

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 10/874,556 filed on June 23, 2004, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US2004/020032 filed on June 23, 2004, in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEE, its

designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that are granted from any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which all Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions thereof, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize ASSIGNEE to insert in this Instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Swapen K. Chowdhury

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Swapen K. Chowdhury to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Anima Ghosal

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Anima Ghosal to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Robert M. Iannucci L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Robert M. Iannucci to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Wenqing Feng L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Wenqing Feng to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Tze-Ming Chan L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Tze-Ming Chan to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 25 day of May, 2004.

Shmuel Zbaida L.S.
Shmuel Zbaida

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
County of Middlesex) s.s.:

On this 25th day of May, 2004, personally appeared before me Shmuel Zbaida to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Lucy Calabro
Notary Public

LUCY CALABRO
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Nov. 27, 2007

Executed this ____ day of _____, 20____.

L.S.
Kevin B. Alton

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this ____ day of _____, 20____, personally appeared before me Kevin B. Alton to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

L.S.
Ronald J. Doll

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this ____ day of _____, 20____, personally appeared before me Ronald J. Doll to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.
Keith P. Minor

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____
County of _____ } s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Keith P. Minor to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

APOSTILLA

33

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. **PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
2. **ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: LORRAINE L. SPOND**
3. **EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY**
4. **LLEVA EL SELLO DE: LORRAINE L. SPOND, NOTARIO PÚBLICO**

CERTIFICÓ

5. **EN TRENTON, NEW JERSEY**
6. **EL 30 DE NOVIEMBRE DE 2005**
7. **POR: John E. McCormac, CPA, Tesorero del Estado de New Jersey**
8. **No. A245266**
9. **SELLO: del estado de New Jersey**
10. **FIRMA: ilegible**

RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE MIDDLESEX)

Aquí certifico que todos los anexos son copias del documento de cesión original de los inventores a **SCHERING CORPORATION**, de la solicitud de patente titulada **"METABOLITOS DE AMIDAS TRICICLICAS UTILES PARA LA INHIBICION DE LA FUNCION DE LA PROTEINA G Y METODOS DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS"**, dicha cesión ha sido ejecutada por Swapan K. Chowdhury, Anima Ghosal, Wenqing Feng, Tze-Ming Chan, Kevin B. Alton y Ronald J. Doll el 28 de Mayo de 2004.

Fecha: 27 de octubre de 2005

(firmado: Lorraine L. Spond)
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 6 de mayo de 2010

Sello de Lorraine L. Spond
Notario Público de Nueva Jersey.

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración pagada a favor nuestro,

- | | |
|--------------------------|-----------------------|
| (1) Swapan K. Chowdhury, | (2) Anima Ghosal |
| (3) Robert M. Iannucci | (4) Wenqing Feng |
| (5) Tze-Ming Chan | (6) Shmuel Zbaida |
| (7) Kevin B. Alton | (8) Ronald J. Doll, y |
| (9) Keith P. Minor. | |

cada uno domiciliado, de manera respectiva, en:

- | | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| (1) Warren, Nueva Jersey | (2) Edison, Nueva Jersey |
| (3) Basking Ridge, Nueva Jersey | (4) Edison Nueva Jersey |
| (5) Bridgewater, Nueva Jersey | (6) East Brunswick, Nueva Jersey |
| (7) Cedar Knolls, Nueva York | (8) Convent Station, Nueva Jersey |
| (9) Dallas, Texas | |

por **SCHERING CORPORATION**, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con domicilio principal en 2000 Galloping, Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, Estados Unidos de América, (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO"), por la presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a dicho CESIONARIO la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada "**METABOLITOS DE AMIDAS TRICICLICAS UTILES PARA LA INHIBICION DE LA FUNCION DE LA PROTEINA G Y METODOS DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS**" y oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 10/874,556 presentada el 23 de junio de 2004, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2004/020032 presentada el 23 de junio de 2004, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan

entera como si hubiera sido poseída y usufrutuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Ejecutado el 28 de mayo de 2004.

Swapam K. Chowdhury (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)

Condado de Union) s.s.:

Compareció ante mi el 28 de mayo de 2004, Swapam K. Chowdhury, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.

(sello)

(firmado: Ashly M. Armstrong)

Notario Público de Nueva Jersey

ASHLY M. ARMSTRONG

Mi comisión vence el 26 de marzo de 2008

Ejecutado el 28 de mayo de 2004.

Anima Ghosal (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)

Condado de Union) s.s.:

Compareció ante mi el 28 de mayo de 2004, Anima Ghosal, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

37

(firmado: Ashly M. Armstrong)
Notario Público de Nueva Jersey
ASHLY M. ARMSTRONG
Mi comisión vence el 26 de marzo de 2008

Ejecutado el 28 de mayo de 2004.
Wenqing Feng (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Union) s.s.:

Compareció ante mi el 28 de mayo de 2004, Wenqing Feng, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Ashly M. Armstrong)
Notario Público de Nueva Jersey
ASHLY M. ARMSTRONG
Mi comisión vence el 26 de marzo de 2008

Ejecutado el 28 de mayo de 2004.
Tze-Ming Chan (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Union) s.s.:

Compareció ante mi el 28 de mayo de 2004, Tze-Ming Chan, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Ashly M. Armstrong)
Notario Público de Nueva Jersey
ASHLY M. ARMSTRONG
Mi comisión vence el 26 de marzo de 2008

Ejecutado el 28 de mayo de 2004.
Kevin B. Alton (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Union) s.s.:

Compareció ante mi el 28 de mayo de 2004, Kevin B. Alton, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Ashly M. Armstrong)
Notario Público de Nueva Jersey
ASHLY M. ARMSTRONG
Mi comisión vence el 26 de marzo de 2008

Ejecutado el 28 de mayo de 2004.
Ronald J. Doll (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Union) s.s.:

Compareció ante mi el 28 de mayo de 2004, Ronald J. Doll, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Ashly M. Armstrong)
Notario Público de Nueva Jersey
ASHLY M. ARMSTRONG
Mi comisión vence el 26 de marzo de 2008

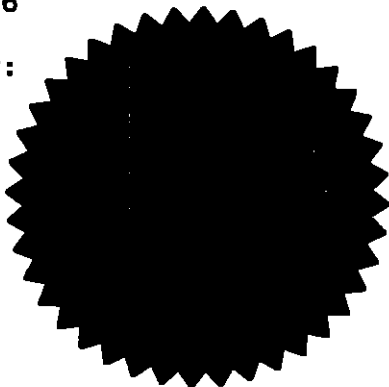
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
LORRAINE L SPOND
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
LORRAINE L SPOND, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 30TH DAY OF NOVEMBER 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A245266
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

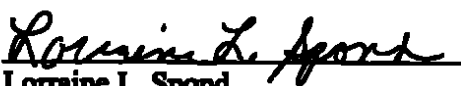


ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }
 }
County of Middlesex }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to SCHERING CORPORATION, of a patent application entitled, "METABOLITES OF TRICYCLIC AMIDES USEFUL FOR INHIBITION OF G-PROTEIN FUNCTION AND METHODS OF TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASE", said Assignment having been executed by Swapan K. Chowdhury, Anima Ghosal, Wenqing Feng, Tze-Ming Chan, Kevin B. Alton and Ronald J. Doll on May 28, 2004.

Date: October 27, 2005


Lorraine L. Spond
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 6, 2010

(Seal)

(Joint)

41

PATENT CASE: JNO8019US01

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,

(1) <u>SWAPAN K. CHOWDHURY</u>	(2) <u>ANIMA GHOSAL</u>
(3) <u>ROBERT M. IANNUCCI</u>	(4) <u>WENQING FENG</u>
(5) <u>TZE-MING CHAN</u>	(6) <u>SHMUEL ZBAIDA</u>
(7) <u>KEVIN B. ALTON</u>	(8) <u>RONALD J. DOLL</u>
(9) <u>KEITH P. MINOR</u>	

respectively residing at :

(1) <u>Warren, New Jersey</u>	(2) <u>Edison, New Jersey</u>
(3) <u>Basking Ridge, New Jersey</u>	(4) <u>Edison, New Jersey</u>
(5) <u>Bridgewater, New Jersey</u>	(6) <u>East Brunswick, New Jersey</u>
(7) <u>Cedar Knolls, New Jersey</u>	(8) <u>Convent Station, New Jersey</u>
(9) <u>Dallas, Texas</u>	

by **SCHERING CORPORATION**, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, United States of America, (hereinafter called "ASSIGNEE"), we each do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEE our entire rights, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled

METABOLITES OF TRICYCLIC AMIDES USEFUL FOR INHIBITION OF G-PROTEIN FUNCTION AND METHODS OF TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASE

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 10/874,556 filed on June 23, 2004, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US2004/020032 filed on June 23, 2004, in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEE, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that are granted from any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which all Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions therefor, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize ASSIGNEE to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this 28 day of May, 2004.

Swapan K. Chowdhury L.S.
Swapan K. Chowdhury

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey) s.s.:
County of Union

On this 28th day of May, 2004, personally appeared before me Swapan K. Chowdhury to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Ashly M. Armstrong
Notary Public
ASHLY M. ARMSTRONG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 3/26/2008

Executed this 28 day of May, 2004.

Anima Ghosal L.S.
Anima Ghosal

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey) s.s.:
County of Union

On this 28th day of May, 2004, personally appeared before me Anima Ghosal to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Ashly M. Armstrong
Notary Public
ASHLY M. ARMSTRONG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 3/26/2008

Executed this _____ day of _____, 20____.

Robert M. Iannucci L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____
County of _____ } s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Robert M. Iannucci to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his
(her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 28 day of May, 2004.

Wenqing Feng L.S.
Wenqing Feng

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey
County of Union } s.s.:

On this 28th day of May, 2004, personally appeared before me
Wenqing Feng to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Ashly M. Armstrong
Notary Public

ASHLY M. ARMSTRONG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 3/26/2008

Executed this 28 day of May, 2004.

Tze-Ming Chan L.S.
Tze-Ming Chan

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey
County of Union } s.s.:

On this 28th day of May, 2004, personally appeared before me Tze-Ming Chan to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Ashley M. Armstrong
Notary Public
ASHLEY M. ARMSTRONG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 3/26/2011

Executed this _____ day of _____, 20____.

Shmuel Zbalda L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____
County of _____ } s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Shmuel Zbalda to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 28 day of May, 2004.

Kevin B. Alton L.S.
Kevin B. Alton

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey
County of Union } s.s.:

On this 28th day of May, 2004, personally appeared before me Kevin B. Alton to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Ashly M. Armstrong
Notary Public

ASHLY M. ARMSTRONG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 3/26/2011

R.J.D.
Executed this 28 day of May, 2004.

Ronald J. Doll L.S.
Ronald J. Doll

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey
County of Union } s.s.:

On this 28th day of May, 2004, personally appeared before me Ronald J. Doll to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Ashly M. Armstrong
Notary Public

ASHLY M. ARMSTRONG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 3/26/2011

Executed this _____ day of _____, 20____.

Keith P. Minor L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Keith P. Minor to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

47

1. **PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
2. **ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: LORRAINE L. SPOND**
3. **EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY**
4. **LLEVA EL SELLO DE: LORRAINE L. SPOND, NOTARIO PÚBLICO**

CERTIFICÓ

5. **EN TRENTON, NEW JERSEY**
6. **EL 30 DE NOVIEMBRE DE 2005**
7. **POR: John E. McCormac, CPA, Tesorero del Estado de New Jersey**
8. **No. A245267**
9. **SELLO: del estado de New Jersey**
10. **FIRMA: ilegible**

RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE MIDDLESEX)

Aquí certifico que todos los anexos son copias del documento de cesión original de los inventores a **SCHERING CORPORATION**, de la solicitud de patente titulada **"METABOLITOS DE AMIDAS TRICICLICAS UTILES PARA LA INHIBICION DE LA FUNCION DE LA PROTEINA G Y METODOS DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS"**, dicha cesión ha sido ejecutada por Robert M. Iannucci el 11 de Junio de 2004.

Fecha: 27 de octubre de 2005

(firmado: Lorraine L. Spond)
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 6 de mayo de 2010

Sello de Lorraine L. Spond
Notario Público de Nueva Jersey.

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración pagada a favor nuestro,

- | | |
|--------------------------|-----------------------|
| (1) Swapan K. Chowdhury, | (2) Anima Ghosal |
| (3) Robert M. Iannucci | (4) Wenqing Feng |
| (5) Tze-Ming Chan | (6) Shmuel Zbaida |
| (7) Kevin B. Alton | (8) Ronald J. Doll, y |
| (9) Keith P. Minor. | |

cada uno domiciliado, de manera respectiva, en:

- | | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| (1) Warren, Nueva Jersey | (2) Edison, Nueva Jersey |
| (3) Basking Ridge, Nueva Jersey | (4) Edison Nueva Jersey |
| (5) Bridgewater, Nueva Jersey | (6) East Brunswick, Nueva Jersey |
| (7) Cedar Knolls, Nueva York | (8) Convent Station, Nueva Jersey |
| (9) Dallas, Texas | |

por **SCHERING CORPORATION**, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con domicilio principal en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, Estados Unidos de América, (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO"), por la presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a dicho CESIONARIO la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada **"METABOLITOS DE AMIDAS TRICICLICAS UTILES PARA LA INHIBICION DE LA FUNCION DE LA PROTEINA G Y METODOS DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS"** y oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 10/874,556 presentada el 23 de junio de 2004, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2004/020032 presentada el 23 de junio de 2004, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan

entera como si hubiera sido poseída y usufrutuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Ejecutado el 11 de junio de 2004.
Robert M. Iannucci (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Somerset) s.s.:

Compareció ante mí el 11 de junio de 2004, Robert M. Iannucci, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Valerie Stukes)
Notario Público de Nueva Jersey
VALERIE STUKES
Mi comisión vence el 17 de Septiembre de 2007

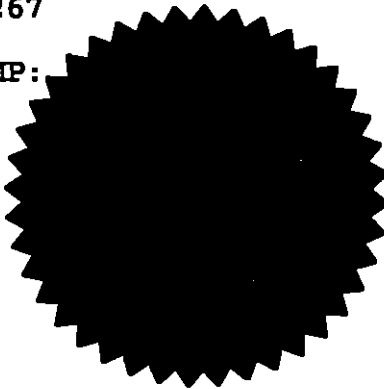
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- 1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
- 2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
LORRAINE L SPOND
- 3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
LORRAINE L SPOND, NOTARY

CERTIFIED

- 5. AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6. THE 30TH DAY OF NOVEMBER 2005
- 7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
- 8. NO. A245267
- 9. SEAL/STAMP:
- 10. SIGNATURE



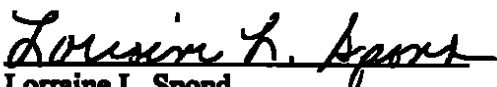
John E McCormac

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }
 }
County of Middlesex }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to SCHERING CORPORATION, of a patent application entitled, "METABOLITES OF TRICYCLIC AMIDES USEFUL FOR INHIBITION OF G-PROTEIN FUNCTION AND METHODS OF TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASE", said Assignment having been executed by Robert M. Iannucci on June 11, 2004.

Date: October 27, , 2005


Lorraine L. Spond
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 6, 2010

(Seal)

PATENT CASE: INO6019US01**ASSIGNMENT**

For good and valuable consideration paid to us,

(1) <u>SWAPAN K. CHOWDHURY</u>	(2) <u>ANIMA GHOSAL</u>
(3) <u>ROBERT M. IANNUCCI</u>	(4) <u>WENQING FENG</u>
(5) <u>TZE-MING CHAN</u>	(6) <u>SHMUEL ZBAIDA</u>
(7) <u>KEVIN B. ALTON</u>	(8) <u>RONALD J. DOLL</u>
(9) <u>KEITH P. MINOR</u>	

and

respectively residing at :

(1) <u>Warren, New Jersey</u>	(2) <u>Edison, New Jersey</u>
(3) <u>Basking Ridge, New Jersey</u>	(4) <u>Edison, New Jersey</u>
(5) <u>Bridgewater, New Jersey</u>	(6) <u>East Brunswick, New Jersey</u>
(7) <u>Cedar Knolls, New Jersey</u>	(8) <u>Convent Station, New Jersey</u>
(9) <u>Dallas, Texas</u>	

by **SCHERING CORPORATION**, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, United States of America, (hereinafter called "ASSIGNEE"), we each do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEE our entire rights, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled **METABOLITES OF TRICYCLIC AMIDES USEFUL FOR INHIBITION OF G-PROTEIN FUNCTION AND METHODS OF TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASE** and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 10/874,556 filed on June 23, 2004, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US2004/020032 filed on June 23, 2004, in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEE, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that are granted from any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which all Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions thereof, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

"We hereby authorize ASSIGNEE to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this ____ day of _____, 20____.

____ L.S.

Swapan K. Chowdhury

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this ____ day of _____, 20____, personally appeared before me Swapan K. Chowdhury to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

____ L.S.

Anima Ghosal

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this ____ day of _____, 20____, personally appeared before me Anima Ghosal to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

55

Executed this 11 day of June, 2004.

Robert M. Iannucci L.S.
Robert M. Iannucci

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey }
County of Somerset } s.s.:

On this 11 day of June, 2004, personally appeared before me Robert M. Iannucci to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

VALERIE STUKES
A NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 2017

Valerie Stukes
Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Wenqing Feng L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____ }
County of _____ } s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Wenqing Feng to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Tze-Ming Chan

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Tze-Ming Chan to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Shmuel Zbaida

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Shmuel Zbaida to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

57

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Kevin B. Alton

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Kevin B. Alton to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Ronald J. Doll

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Ronald J. Doll to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Keith P. Minor

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____
County of _____ } s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Keith P. Minor to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 January 2005 (13.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/003120 A2(51) International Patent Classification: C07D 401/14.
A61K 31/4545, A61P 35/00(21) International Application Number:
PCT/US2004/020032

(22) International Filing Date: 23 June 2004 (23.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/482,373 25 June 2003 (25.06.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING-CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHOWDHURY, Swapan, K. [US/US]; 7 Sunny Slope Drive, Warren, NJ 07059 (US); GHOSAL, Anima [IN/US]; 5005 Hana Road, Edison, NJ 08817 (US); IANNUCCI, Robert, M. [US/US]; 66 Monarch Circle, Basking Ridge, NJ 07920 (US); FENG, Wengling [US/US]; 30 Westgate Drive, Edison, NJ 08830 (US); CHAN, Tze-Ming [US/US];

497 Jupiter Lane, Bridgewater, NJ 08807 (US); ZBAIDA, Shmuel [US/US]; 22 Livingston Court, East Brunswick, NJ 08816 (US); ALTON, Kevin, B. [US/US]; 70 Summit Avenue, Cedar Knolls, NJ 07927 (US); DOLL, Ronald, J. [US/US]; 8 Concord Lane, Convent Station, NJ 07960 (US); MINOR, Keith, P. [US/US]; 7916 Glenway Drive, Dallas, TX 75249 (US).

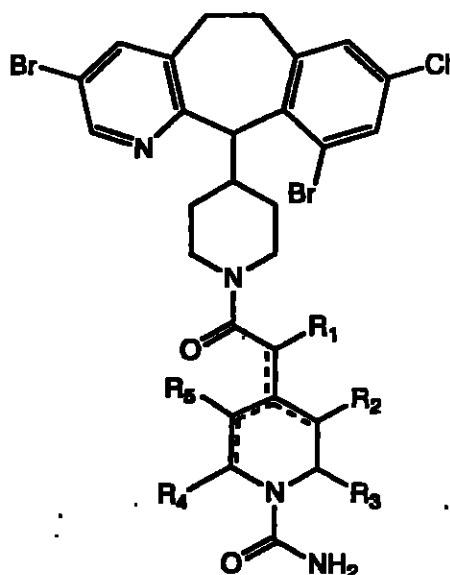
(74) Agent: REINHARDT, Gerard, E.; Schering-Plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

[Continued on next page]

(54) Title: METABOLITES OF TRICYCLIC AMIDES USEFUL FOR INHIBITION OF G-PROTEIN FUNCTION AND METHODS OF TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to metabolites of tricyclic amides, and structurally related compounds, represented by the structural formula (I) and pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates or esters of the compound of formula (I), wherein: R₁ is selected from the group consisting of H and =O; R₂-R₃ can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -OH, halide, -NH₂, and =O; and, the combination solid-dashed lines independently represent either single bonds or double bonds, wherein the number of combination solid-dashed lines that are double bonds is not greater than 2, and when 2, the double bonds are not adjacent, and when 0, one of R₁-R₃ is not H. Also disclosed are methods of treatment of proliferative diseases and methods for inhibiting the abnormal growth of cells, and for inhibiting farnesyl protein transferase using the novel compounds.

PATENT CASE NO. IN08019

60

**METABOLITES OF TRICYCLIC AMIDES USEFUL FOR INHIBITION OF
G-PROTEIN FUNCTION AND METHODS OF TREATMENT OF
PROLIFERATIVE DISEASES**

5

BACKGROUND

Field of the Invention

10

Some embodiments of the present invention relate to metabolites of tricyclic amides useful for inhibition of G-protein function, to related compounds and to methods of treatment of proliferative diseases.

15

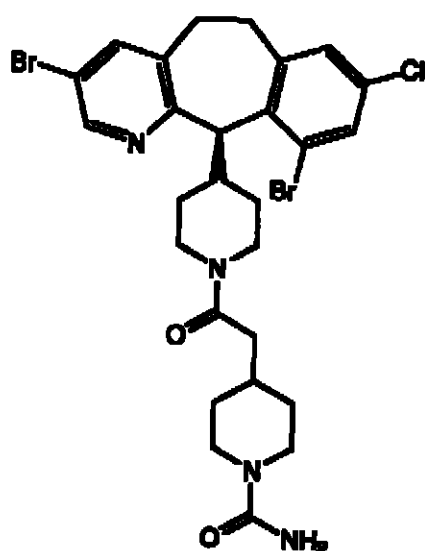
The biological significance of the rat sarcoma ("Ras") oncogene, and the roles of both Ras and the enzyme known as farnesyl protein transferase ("FPT") in the conversion of normal cells to cancer cells, are described in PCT International Publication Nos. WO95/00497 and WO95/10518. Each of those publications also describes a distinct class of compounds which inhibit the activity of the enzyme farnesyl protein transferase, and thereby the farnesylation of the Ras protein.

20

In U.S. patent number 5,874,442, which is incorporated by reference herein in its entirety, a number of tricyclic amide compounds useful in the inhibition of farnesyl protein transferase are disclosed. Among these compounds is the following, which is herein referred to as "Compound A":

25

- 2 -

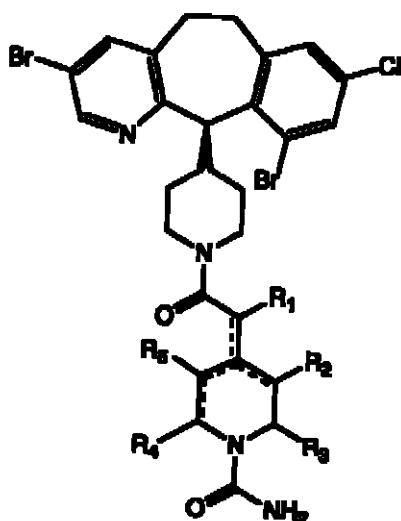
**A**

Compound A is particularly useful in the inhibition of farnesyl protein transferase. The administration of an effective amount of this compound provides a method for inhibiting the abnormal growth of cells, including transformed cells, and for treatment of cancers, as described in U.S. 5,874,442.

Summary of the Invention

In some embodiments, the present invention is directed to compounds represented by the structural formula (I):

- 3 -



(I).

and pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates or esters of the compound of formula (I),

wherein:

R₁ is selected from the group consisting of H and =O;

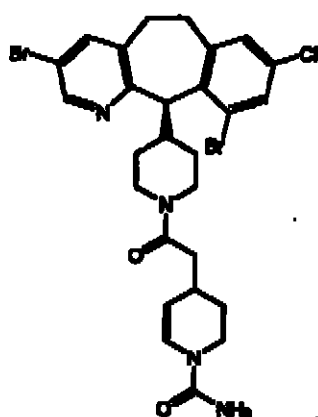
R₂-R₅ can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -OH, halide, -NH₂ and =O; and,

the combination solid-dashed lines independently represent either single bonds or double bonds, wherein the number of combination solid-dashed lines that are double bonds is not greater than 2, and when 2, the double bonds are not adjacent, and when 0, one of R₁-R₅ is not H.

In some embodiments, the present invention is directed to compounds represented by the structural formula (I), wherein R₁, R₂, R₃, and R₅ are each H, R₄ is selected from the group consisting of H and -OH, and the number of combination solid-dashed lines that are double bonds is not greater than 1.

In some embodiments, the present invention is directed to a compound represented by the structural formula

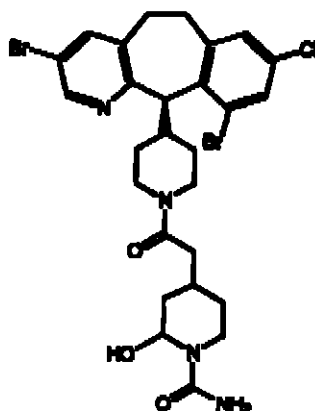
- 4 -



and pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates or esters thereof. In a further embodiment, the invention is directed to a pure and isolated form of the above compound.

5

In some embodiments, the present invention is directed to a compound represented by the structural formula



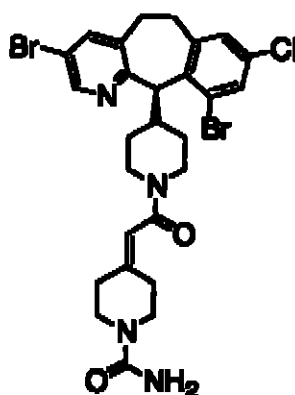
10

and pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates or esters thereof. In a further embodiment, the invention is directed to a pure and isolated form of the above compound.

15

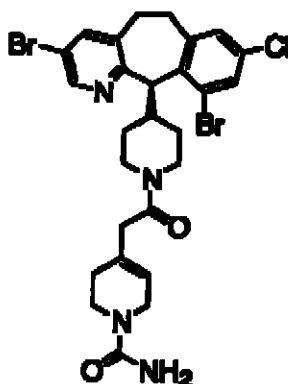
In some embodiments, the present invention is directed to a compound represented by the structural formula

- 5 -



and pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates or esters thereof. In a further embodiment, the invention is directed to a pure and isolated form of the above compound.

In some embodiments, the present invention is directed to a compound represented by the structural formula



and pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates or esters thereof. In a further embodiment, the invention is directed to a pure and isolated form of the above compound.

In some embodiments, the present invention is directed to a method of inhibiting farnesyl protein transferase in a patient in need of such inhibition comprising administering a therapeutically effective amount of at least one of a compound of formula (I).

- 6 -

In some embodiments, the present invention is directed to a method of treating pancreatic cancer, non-small cell lung cancer, myeloid leukemia, thyroid follicular cancer, myelodysplastic syndrome, epidermal carcinoma, bladder carcinoma, colon cancer, breast cancer or prostate cancer in a patient in need of such treatment comprising administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula (I).

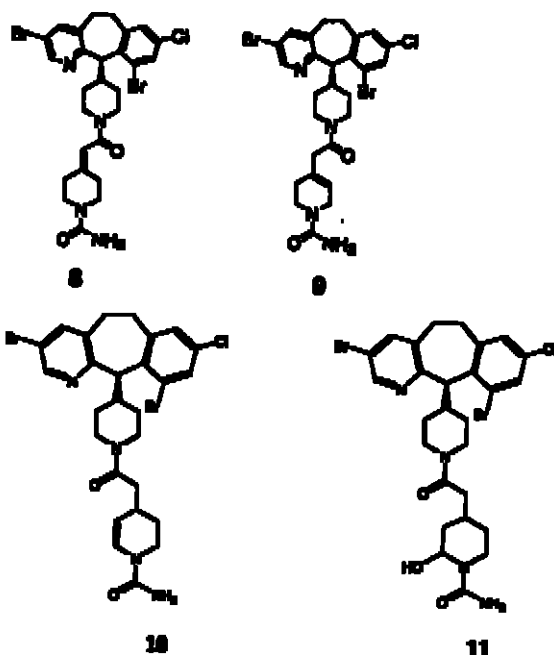
In some embodiments, the present invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of formula (I) in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

In some embodiments, the present invention is directed to pure and isolated forms of the compounds of formula (I).

Detailed Description of Invention

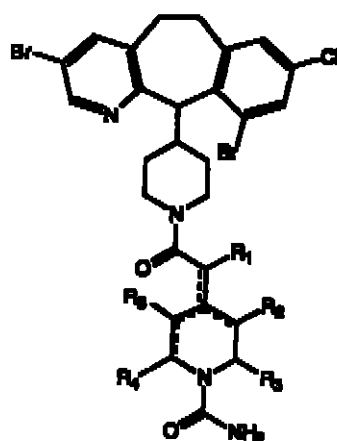
In certain embodiments, the present invention is directed to metabolites of the Compound A which can: (i) potently inhibit farnesyl protein transferase, but not geranylgeranyl protein transferase I, *in vitro*; (ii) block the phenotypic change induced by a form of transforming Ras which is a farnesyl acceptor but not by a form of transforming Ras engineered to be a geranylgeranyl acceptor; (lii) block intracellular processing of Ras which is a farnesyl acceptor but not of Ras engineered to be a geranylgeranyl acceptor; and/or (iv) block abnormal cell growth in culture induced by transforming Ras. The following four compounds (labeled Compounds 8 – 11) are metabolites of Compound A:

- 7 -



Compound A has been demonstrated to have anti-tumor activity in animal models, and thus its metabolites are of corresponding utility.

The present invention is further directed to compounds that are structurally similar to the metabolites of the Compound A, and are believed to have corresponding utility. Such structurally related compounds are represented by the structural formula (I):



(I).

wherein:

R_1 is selected from the group consisting of H and =O;

R_2 - R_5 can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -OH, halide, -NH₂ and =O;

and,

- 8 -

the combination solid-dashed lines independently represent either single bonds or double bonds, wherein the number of combination solid-dashed lines that are double bonds is not greater than 2, and when 2, the double bonds are not adjacent, and when 0, one of R_1 - R_5 is not H.

5 This invention includes the above compounds in the amorphous state or in the crystalline state.

10 This invention provides a method for inhibiting the abnormal growth of cells, including transformed cells, by administration of a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of formula (I), to a mammal (e.g., a human) in need of such treatment. Abnormal growth of cells refers to cell growth independent of normal regulatory mechanisms (e.g., loss of contact inhibition). This includes the abnormal growth of: (1) tumor cells (tumors) expressing an activated Ras oncogene; (2) tumor cells in which the Ras protein is activated as a result of oncogenic mutation in another gene; and (3) benign and malignant cells of other proliferative diseases in which aberrant Ras activation occurs.

15 This invention also provides a method for inhibiting tumor growth by administration of a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of formula (I), to a mammal (e.g., a human) in need of such treatment. In particular, this invention provides a method for inhibiting the growth of tumors expressing an activated Ras oncogene by the administration of an effective amount of one of the above-described metabolites. Examples of tumors which may be inhibited include, but are not limited to, lung cancer (e.g., lung adenocarcinoma and non-small cell lung cancer), pancreatic cancers (e.g., pancreatic carcinoma such as, for example, exocrine pancreatic carcinoma), colon cancers (e.g., colorectal carcinomas, such as, for example, colon adenocarcinoma and colon adenoma), myeloid leukemias (e.g., acute myelogenous leukemia (AML)), thyroid follicular cancer, myelodysplastic syndrome (MDS), bladder carcinoma, epidermal carcinoma, breast cancers and prostate cancers.

25
30 This invention also provides a method for inhibiting proliferative diseases, both benign and malignant, wherein Ras proteins are aberrantly activated as a result of oncogenic mutation in other genes—i.e., the Ras gene itself is not activated by mutation to an oncogenic form—with said inhibition being

- 9 -

accomplished by the administration of a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of formula (I) to a mammal (e.g., a human) in need of such treatment. For example, the benign proliferative disorder neurofibromatosis, or tumors in which Ras is activated due to mutation or overexpression of tyrosine kinase oncogenes (e.g., neu, src, abl, lck, and fyn) may be inhibited by the metabolites of the invention.

The metabolites of this invention inhibit farnesyl protein transferase and the farnesylation of the oncogene protein Ras. This invention further provides a method of inhibiting Ras farnesyl protein transferase in mammals, especially humans, in need of such treatment by the administration of an effective amount of at least one of the compounds of formula (I). The administration of at least one of the compounds of formula (I) to patients to inhibit farnesyl protein transferase can be useful in the treatment of the cancers described above.

The compounds useful in the methods of this invention inhibit the abnormal growth of cells. Without wishing to be bound by theory, it is believed that these compounds may function through the inhibition of G-protein function, such as Ras p21, by blocking G-protein isoprenylation, thus making them useful in the treatment of proliferative diseases such as tumor growth and cancer. Without wishing to be bound by theory, it is believed that these compounds inhibit Ras farnesyl protein transferase, and thus show antiproliferative activity against Ras transformed cells.

Also, the compounds of formula (I) can have utility in other methods of treatment by that involve the inhibition of farnesyl protein transferase. Additional conditions and diseases treatable by the administration of compounds that inhibit farnesyl protein transferase are disclosed in U.S. provisional application 60/498,509, which is herein incorporated by reference as if fully set forth.

Salts of the compounds of formula (I) are also within the scope of this invention. Reference to a compound of formula (I) herein is understood to include reference to salts thereof, unless otherwise indicated. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic salts formed with inorganic and/or organic acids, as well as basic salts formed with inorganic and/or organic bases. In addition, when a compound of formula (I) contains both a basic moiety, such as, but not limited to a pyridine or imidazole, and an acidic moiety, such as, but not limited to

- 10 -

a carboxylic acid, zwitterions ("inner salts") may be formed and are included within the term "salt(s)" as used herein. Pharmaceutically acceptable (*i.e.*, non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful. Salts of the compounds of the formula (I) may be formed, for example, by reacting a compound of formula (I) with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization. Salt-forming acids within the scope of the present invention include hydrochloride, sulfate, hydrobromide, tartrate, mesylate, maleate, citrate, phosphate, acetate, pantoate/embonate, hydroiodide, nitrate, lactate, methylsulfate and fumarate. Salt-forming bases within the scope of the present invention include sodium, calcium, potassium, magnesium, meglumine, ammonium, aluminum, zinc, piperazine, tromethamine, lithium, choline, diethylamine, 4-phenylcyclohexylamine and benzathine.

All isomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the like) of the present compounds (including those of the salts, solvates, esters and prodrugs of the compounds as well as the salts, solvates and esters of the prodrugs), such as those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents, including enantiomeric forms (which may exist even in the absence of asymmetric carbons), rotameric forms, atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention. Individual isomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the IUPAC 1974 Recommendations. The use of the terms "salt", "solvate", "prodrug" and the like, is intended to equally apply to the salt, solvate and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

It should also be noted that any carbon as well as heteroatom with unsatisfied valences in the text, schemes, examples and Tables herein is assumed to have the sufficient number of hydrogen atom(s) to satisfy the valences.

As used above, and throughout the specification, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

- 11 -

"Patient" includes both human and animals.

"Mammal" means humans and other mammalian animals.

"Halogen" means fluorine, chlorine, bromine, or iodine. "Halo" or "halide" means fluoro, chloro, bromo, or iodo groups.

5 Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. The term "prodrug", as employed herein, denotes a compound that is a drug precursor which, upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of Formula (I) or a salt and/or solvate thereof. A discussion of
10 prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Volume 14 of the A.C.S. Symposium Series (1987) and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987), both of which are incorporated herein by reference thereto.

15 "Solvate" means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules is incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid.
20 "Solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of suitable solvates include ethanولات, methanولات, and the like. "Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H₂O.

"Effective amount" or "therapeutically effective amount" is meant to describe an amount of compound or a composition of the present invention
25 effective in inhibiting farnesyl protein transferase, and thus producing the desired therapeutic effect.

The term "isolated" or "in isolated form" for a compound refers to the physical state of said compound after being isolated from a synthetic process or natural source or combination thereof. The term "purified" or "in purified form" for
30 a compound refers to the physical state of said compound after being obtained from a purification process or processes described herein or well known to the skilled artisan, in sufficient purity to be characterizable by standard analytical techniques described herein or well known to the skilled artisan.

- 12 -

With reference to the number of moieties (*e.g.*, substituents, groups or rings) in a compound, unless otherwise defined, the phrase "not greater than two" means 0, 1 or 2. The phrase "not greater than one" means 0 or 1.

The above statements wherein, for example, " R_2 - R_5 can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -OH, halide, -NH₂ and =O" mean that the selection of each named substituent, *i.e.*, R_2 , R_3 , R_4 and R_5 , is independent from the selection of any other substituent in the group. Thus, for example the selection of R_2 to be H would be independent of the selection of R_3 , which could be -OH, in the same molecule.

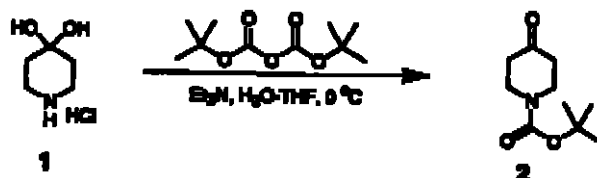
The following solvents and reagents are referred to herein by the abbreviations indicated: tetrahydrofuran (THF); ethanol (EtOH); methanol (MeOH); acetic acid (HOAc or AcOH); ethyl acetate (EtOAc); N,N-dimethylformamide (DMF); trifluoroacetic acid (TFA); trifluoroacetic anhydride (TFAA); 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT); m-chloroperbenzoic acid (MCPBA); triethylamine (Et₃N); diethyl ether (Et₂O); ethyl chloroformate (ClCO₂Et); 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride (DEC); diisobutylaluminum hydride (DIBAL); isopropanol (iPrOH); dimethylsulfoxide (DMSO); sodium dodecyl sulfate (SDS); trichloroacetic acid (TCA); dithiothreitol (DTT); tris(hydroxymethyl)aminomethane (tris); and ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA).

Unless otherwise indicated, all quantitative measures of physical parameters stated herein, *e.g.*, temperature, mass, volume, concentration, are understood to include a reasonable scope of variation from the stated quantity.

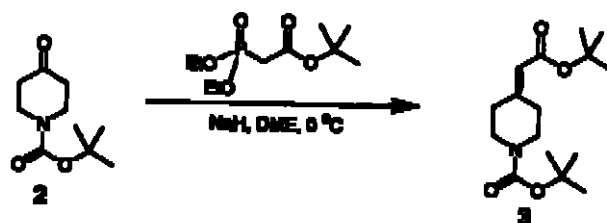
The compounds of the present invention can be prepared by the procedures described below.

Example 1 – Preparation of Compounds 8 and 9

- 13 -

Step 1

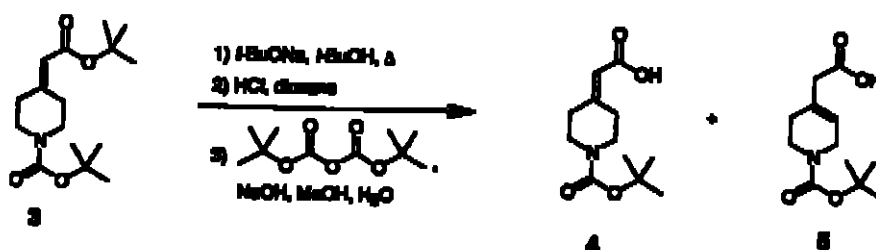
According to a procedure by Labouta *et al.* (Labouta, A. M. *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.-Chem. Therm.*, vol. 17, no. 6, pp.531-535, (1982)), 4-piperidone hydrate hydrochloride, 1, (20.0 g, 130 mmol), was dissolved in H_2O (100 mL). Triethylamine (58 mL, 417 mmol, 3.2 equiv) was added, followed by a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (39.8 g, 182 mmol, 1.4 equiv) in THF (100 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was stirred overnight ($0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$). The reaction mixture was then concentrated under vacuum, and the residue was purified by silica gel chromatography (10:1 hexanes-ethyl acetate) to afford 24.0 g (93%) of *tert*-Butyl 4-piperidone-1-carboxylate (078483-141-26; CAS 79099-07-3), Compound 2, as a colorless oil. A small amount of di-*tert*-butyl dicarbonate remained in the product (by ^1H NMR), but the material was of suitable purity to carry to the following step.

Step 2

Also according to the procedure by Labouta *et al.*, *tert*-butyl diethylphosphonoacetate (15.0 g, 59.6 mmol, 1.2 equiv) in dry 1,2-dimethoxyethane (50 mL) was added dropwise to a suspension of NaH (80% dispersion in mineral oil, unwashed, 2.38 g, 59.6 mmol, 1.2 equiv) in dry 1,2-dimethoxyethane (150 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring Compound 2 for 0.5 h, *tert*-butyl 4-piperidone-1-carboxylate (9.9 g, 49.7 mmol) in dry 1,2-dimethoxyethane (20 mL) was added dropwise to the mixture at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and then stirred overnight ($0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$). The reaction was then quenched with NaHCO_3 (100 mL, saturated aqueous), and the layers were separated. The aqueous phase was extracted

- 14 -

with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), and the combined organic phase was dried (MgSO_4), filtered, then concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography (95:5 hexanes-ethyl acetate) to afford 10.2 g (59%) of *tert*-Butyl 1-*tert*-butoxycarbonylpiperidin-4-ylideneacetate (076483-143-32; CAS 84839-55-4), Compound 3, as a colorless oil.

Step 3:

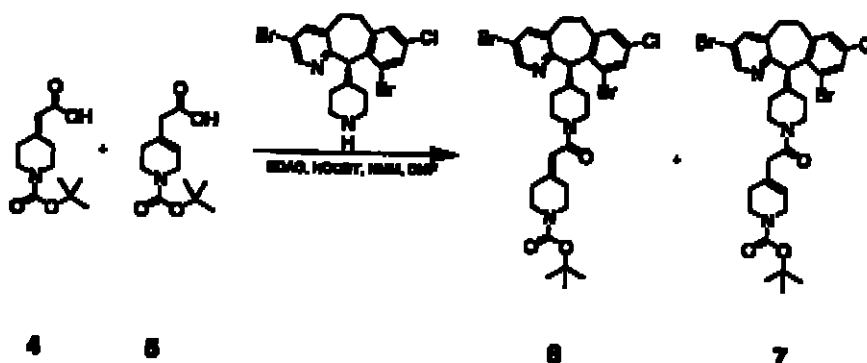
Tert-Butyl 1-*tert*-butoxycarbonylpiperidin-4-ylideneacetate, Compound 3, (10.2 g, 34.2 mmol) was dissolved in a solution of $t\text{-BuONa}$ (1.6 g, 0.5 equiv) in dry $t\text{-BuOH}$ (150 mL). The equilibration was carried at 100 °C for 0.5 h, then at RT overnight. NH_4Cl (saturated aqueous) was then added to pH = 7, and the solution was extracted with hexanes (2 x 20 mL), followed by extraction with CH_2Cl_2 (4 x 20 mL). The combined organic phase was dried (MgSO_4), filtered, then concentrated under vacuum. The residue, a mixture of Compounds 4 and 5, 1-*tert*-butoxycarbonylpiperidin-4-ylideneacetic Acid and 1-*tert*-butoxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridineacetic Acid (076483-149-30, respectively), was taken to the next step without further purification.

The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL) and a solution of HCl in 1,4-dioxane (4.0 M, 17 mL, 68 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise at 0 °C. The reaction was allowed to stir 1 hr (0 °C → RT), then the sample was concentrated under vacuum and taken to the next step without further purification.

The residue was then dissolved in 3:1 $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (150 mL), and the solution was adjusted to pH = 10 with NaOH (1.0 N aqueous). Then di-*tert*-butyl dicarbonate (11.2 g, 51.4 mmol, 1.5 equiv) was added, and the reaction was stirred overnight at RT. After concentrating the sample under vacuum, H_2O (50 mL) was added, followed by citric acid (5% aqueous) to pH = 3. The product was extracted with Et_2O (3 x 50 mL), and the combined organic phase was dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to give 2.6 g (32% over three steps) of

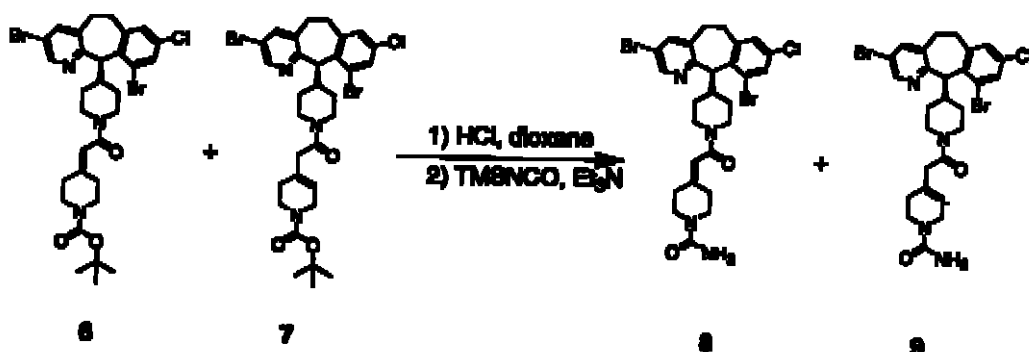
- 15 -

product as a 1:1 mixture of α,β - and β,γ -unsaturated acids. The material was taken on to the next step without further purification.

Step 4:

(+)-4-(3,10-Dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]-pyridin-11(R)-yl)-piperidine (3.8 g, 8.1 mmol), a 1:1 mixture of Compound 4, 1-*tert*-butoxycarbonylpiperidin-4-ylideneacetic acid, and Compound 5, 1-*tert*-butoxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridineacetic acid, (2.61 g, 10.8 mmol, 1.3 equiv), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDAC, 2.69 g, 14.1 mmol, 1.7 equiv), and 3-hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (HOOBT, 2.29 g, 1.7 equiv) were dissolved in DMF (100 mL). N-Methylmorpholine (9.5 mL, 8.8 g, 87 mmol, 10.7 equiv) was added and the mixture was stirred 50 hr at RT. NaHCO₃ (50 mL, saturated aqueous) was added, followed by ethyl acetate (100 mL) and H₂O (100 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (6 x 30 mL), and the combined organic phase was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography (75:25 hexanes-ethyl acetate → 25:75 hexanes-ethyl acetate) to give 3.66 g (65%) of coupled product as an off-white foamy solid. The material was carried into the next step as a 9:1 mixture of α,β - and β,γ -unsaturated amides, Compound 6, *tert*-Butyl(+)-4-[2-[4-(3,10-dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11(R)-yl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylidene]-1-piperidinecarboxylate, and Compound 7, *tert*-butyl (+)-4-[2-[4-(3,10-dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11(R)-yl)-1-piperidinyl]-2-oxoethyl]-3,4-didehydro-1-piperidinecarboxylate (076483-151-29). Mp = 112–125 °C.

- 16 -

Step 5:

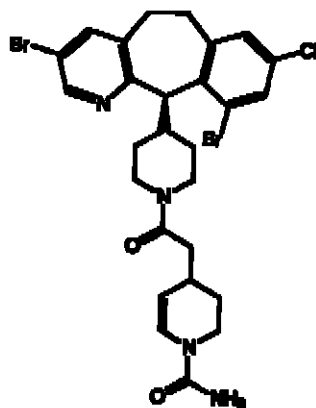
A 9:1 mixture of Compound 8, *tert*-Butyl (+)-4-[2-[4-(3,10-dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11(R)-yl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylidene]-1-piperidinecarboxylate and Compound 7, *tert*-butyl (+)-4-[2-[4-(3,10-dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11(R)-yl)-1-piperidinyl]-2-oxoethyl]-3,4-didehydro-1-piperidinecarboxylate was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL), and a solution of HCl in 1,4-dioxane (4.0 M, 4.6 mL, 18.4 mmol, 4.0 equiv) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred for 1 hr (0 °C → RT), and then concentrated under vacuum and taken to the next step without further purification.

The material was then dissolved in CH_2Cl_2 (25 mL), and Et_3N (2.6 mL, 18.4 mmol, 4.0 equiv) was added. Trimethylethyl isocyanate (2.1 g, 18.4 mmol, 4.0 equiv) was added dropwise to the solution at RT, and the reaction mixture was stirred for 1 hr. The reaction mixture was then concentrated under vacuum to give a white solid. The residue was purified by preparative TLC (85:15 CH_2Cl_2 -MeOH) to give 900 mg (31%) of β,γ -unsaturated amide, (+)-4-[2-[4-(3,10-Dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11(R)-yl)-1-piperidinyl]-2-oxoethylidene]-1-piperidinecarboxamide, Compound 9, (078017-013-22; major isomer) as an off-white foamy solid and 122 mg (4.2%) of α,β -unsaturated amide, (+)-4-[2-[4-(3,10-dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11(R)-yl)-1-piperidinyl]-2-oxoethyl]-3,4-didehydro-1-piperidine-carboxamide, Compound 8, (078017-015-33; minor isomer) as a yellow solid. Mp (Compound 9, major isomer) = 157–162 °C; mp (Compound 8, minor isomer) = 167–171 °C. HRMS (7.4:1 mix of Compound 9, major and Compound 8, minor isomers) m/z = 637.0404.

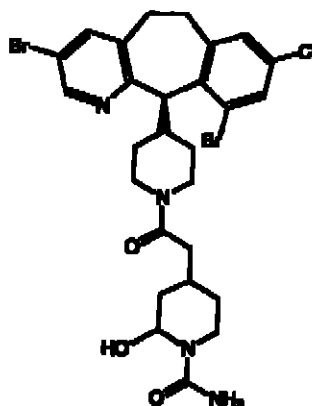
- 17 -

Incubations Used to Prepare Compounds 10 and 11

Metabolites of Compound A having the structures of Compounds 10 and 11 were prepared in accordance with the procedures described in Examples 2-6 below.



10



11

Example 2

In vitro incubations of Compound A with hepatocytes from mouse, rat, monkey, and human were performed in 25-mL Erlenmeyer flasks containing 2 mL Waymouth Medium, either 2.54 μg (2 μM) or 63.8 μg (50 μM) Compound A (~20 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$), and 2×10^6 cells under a blanket of oxygen:carbon dioxide 95:5 (v/v). Flasks were capped with rubber stoppers to maintain the composition of gases and placed in a 37°C waterbath. Incubations were allowed to proceed for 5 hr with gentle shaking. Reactions were terminated by rapid freezing (-80°C). Heat-inactivated hepatocytes were incubated in parallel with Compound A as the control.

Example 3

Scaled-up production of Compound A metabolites was performed using rat liver microsomes from uninduced animals. Microsomes were incubated in a solution containing 1 nmol P450 per mL of 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4). The incubation mixture also contained 10 mM MgCl_2 , 5 mM glucose-6-phosphate,

- 18 -

1.5 units/mL glucose-6-phosphate dehydrogenase, 0.5 mM β -NADP (β -Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) and 25 μ M Compound A (~20 μ g/mg). Incubations were performed in four flasks, each containing 49.4 mL of the above mixture, and pre-incubated for 2 min at 37°C without NADP.

5 The reaction was initiated by the addition of NADP, incubated for 2 hr, and terminated by cooling the mixture in ice water. Solid phase extraction (SPE) was then performed on the combined incubation mixture that was directly applied in equally divided volumes to each of ten solid phase cartridges (tC18, 10 g absorbent). These cartridges had been pre-washed with methanol and water.

10 Drug-derived material was eluted with a total volume of 670 mL methanol (~70 mL per cartridge). Eluent was then evaporated under a nitrogen stream at 37°C in a TurboVap LV workstation and the extract residue reconstituted in methanol for subsequent HPLC isolation.

15 Example 4

An *in vitro* incubation was performed with human liver microsomes in the presence of a NADPH-generating system (5 mM glucose-6-phosphate, 1.5 units/ml glucose 6-phosphate dehydrogenase, 0.5 mM β -NADP) and 3 mM magnesium chloride for 30 min at 25 μ M Compound A and 1 nmol/mL CYP450. 20 Botted microsomes were incubated under the same conditions as a control. After 30 min incubation, the samples were placed on ice and subjected to SPE. The methanol elutes were divided into 3 sets and one set of sample was analyzed by HPLC and the other 2 sets were analyzed by LC/MS and NMR. Afterward, methanol was replaced by acetonitrile to avoid a chemical reaction between the 25 Compounds 10 or 11 and methanol.

The results of NMR analysis confirmed that Compound 10 had a double bond in the pendent piperidine ring. The structure of Compound 10 was completely identified by NMR following large-scale incubations with rat liver 30 microsomes.

Example 5

- 19 -

An *in vitro* incubation was performed with human CYP3A4 SUPERSOMES® in the presence of 3 mM magnesium chloride and an NADPH-generating system for 30 min at 25 µM of compound A, and 0.2 nmol/mL CYP450. Control insect microsomes were incubated under the same conditions as a control. After 30 min incubation, the samples were placed on ice and subjected to SPE. The methanol elutes were divided into two sets and one set of sample was analyzed by HPLC and other set by LC/MS.

The results of LC/MS analysis showed that the m/z of metabolite Compound 11 (RT ~51.9 min) and metabolite Compound 10 (RT ~ 61.6) were 653 and 635, respectively.

Example 6

Recombinant human CYP3A4 enzymes (from Gentest and SPRI) were incubated separately using a constant amount of cytochrome P450 ("CYP") (0.2 nmol/mL) and 25 µM of Compound A. Incubations were performed in 60 mL potassium phosphate buffer (0.05 M, pH 7.4) for 30 min at 37°C in air in the presence of 3 mM magnesium chloride and an NADPH-generating system. Reactions were initiated by addition of drug and terminated by cooling the incubation samples in a mixture of ice and water and immediately subjected to SPE (eluted with acetonitrile). Each sample was separately evaporated to dryness and analyzed by mass spectrometry (LC/MS and LC/MS/MS) and NMR.

Using appropriate starting materials and procedures as described above, and others known in the art, other compounds of formula (I) can be made.

Compound isolation

The following isolations and purifications were performed and are illustrative of the types of isolation processes and purification processes that are applicable to the compounds of this invention. The following isolations are non-limiting examples of isolations that can be used to isolate the compounds of this invention. Other isolation processes that are known by those skilled in the art are equally applicable to isolate the compounds of this invention.

- 20 -

Isolation of Compound 10

Metabolites obtained from scaled-up production with rat liver microsomes were concentrated after SPE and separated by HPLC. The HPLC gradient elution method was optimized as shown in Table 1 below. The mobile phase consisted of 20 mM ammonium acetate adjusted to pH 6.0 using acetic acid and acetonitrile. The flow rate was set at 1.0 mL/min and the column temperature was maintained at 40°C. The eluent was monitored at 278 nm.

Table 1

Time (min)	% 20mM Ammonium Acetate (pH 6)	% Acetonitrile
0	65	35
5	65	35
24	51	49
50	51	49

HPLC elution peaks of Compound 10 were manually collected from 39.2 - 41.2 min according to their UV absorption at 278 nm. The Compound 10 fraction was examined by LC-MS, where the molecular ions were detected as (M-2). The column collection was pooled and made into an NMR sample for analysis.

NMR Analysis of Metabolite Compound 10

The proton assignments of Compound A and Compound 10 are listed in Table 2. Most resonance assignments remained unchanged from the parent compound A except for two new resonances that were observed at 4.73 and 6.71 ppm. Their cross peak was observed in the proton-proton correlation spectrum. These two resonances are assigned to the olefinic protons at positions H-19' and H-20'. Protons at positions H-18, H-19, and H-20 were shifted downfield, due to formation of the double bond between C-19' and C-20'.

- 21 -

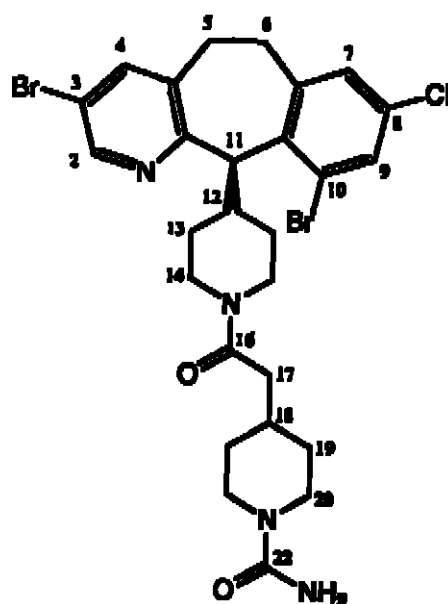
Table 2

The Proton NMR Chemical Shift Assignments for Compound A and Compound 10 in acetonitrile- d_3 at 20 °C		
Proton Position ^a	Compound A δ (ppm)	Compound 10 δ (ppm)
2	8.41	8.41
4	7.69	7.69
5	3.31, 2.95	3.30, 2.95
6	3.65, 2.86	3.65, 2.85
7	7.29	7.28
9	7.56	7.56
11	4.81	4.81
12	2.52	2.52
13	1.49, 1.33, 1.21, 1.08	1.48, 1.33, 1.23, 1.13
14	4.45, 3.84, 2.86, 2.38	4.45, 3.84, 2.85, 2.38
17	2.23	2.28
18	1.87	2.59
19	1.68, 1.07	1.94, 1.49
20	3.85, 2.72	3.53, 3.36
19'	— ^b	4.73
20'	—	6.71

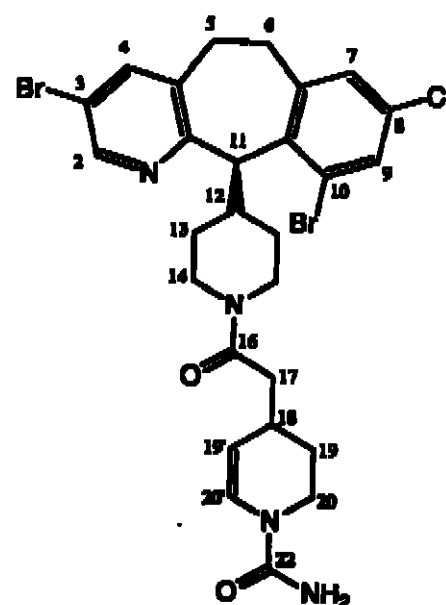
a - The proton positions are labeled on the structures shown below.

b - Not applicable.

- 22 -



A



10

Isolation of Compound 11

Metabolite Compound 11 obtained from scaled-up incubation with recombinant CYP3A4 enzyme from BD Gentest (1E) were eluted by SPE and isolated by HPLC. The mobile phase consisted of 20 mM ammonium acetate adjusted to pH 6.0 using acetic acid and acetonitrile. The HPLC gradient elution method is shown in Table 3 using a Luna Phenyl-hexyl semi-preparative column (5 μ m, 250 x 10 mm i.d., Phenomenex, Inc., Torrance, CA). The flow rate was set at 4.0 mL/min and the column temperature at room temperature. The metabolite fraction was collected according to its UV absorbance at 278 nm. The fractions were pooled and made into an NMR sample in DMSO- d_6 for NMR data collection at 25°C.

Table 3

Time (min)	% 20mM Ammonium Acetate (pH 6)	% Acetonitrile
0	65	35
10	65	35
20	54	46
30	51	49
50	51	49
52	5	95

- 23 -

80	5	95
----	---	----

NMR Analysis of Compound 11

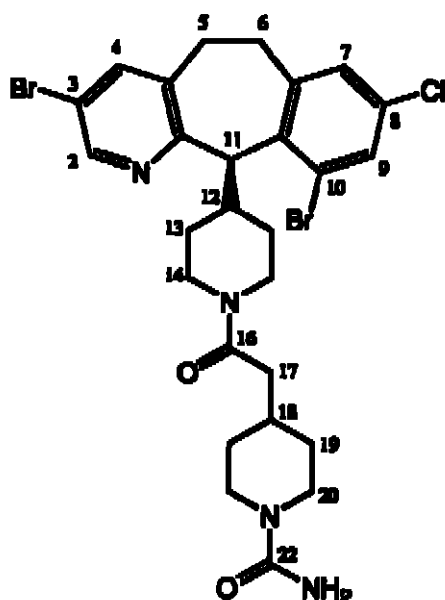
The proton NMR assignments of Compound A and Compound 11 are listed in the following table. Most of the resonance assignments of Compound 11 remained unchanged from those of Compound A, except for the new proton resonance at 5.54 ppm. The cross peaks of this resonance with H-19 and H-19' were observed in the proton-proton correlation spectrum. Its carbon chemical shift is found at 72.7 ppm, which is consistent with the formation of the secondary alcohol at position C-20'. Therefore the structure of Compound 11 is assigned as shown below, with a proton at H-20' substituted by a hydroxy on the pendent piperidine ring of Compound A.

Table 4

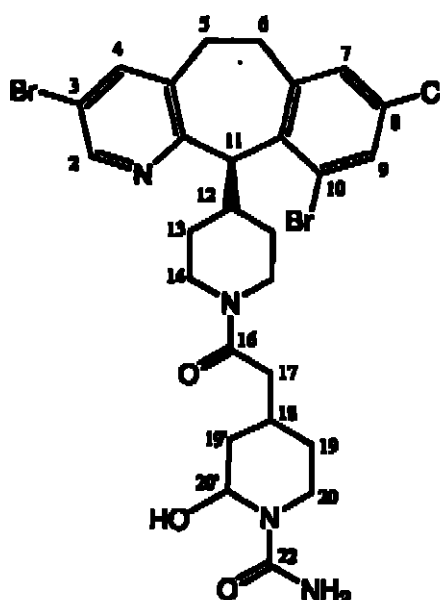
The Proton Chemical Shift Assignments for Compound A and its Major Metabolite Compound 11 in DMSO-d ₆ at 25°C		
Proton position ^a	Compound A δ (ppm)	Compound 11 δ (ppm)
2	8.45	8.45
4	7.83	7.83
5	3.33, 2.94	3.33, 2.94
6	3.58, 2.93	3.58, 2.93
7	7.44	7.43
9	7.63	7.63
11	4.74	4.74
12	2.52	2.52
13	1.43, 1.00; 1.24, 1.00; 1.42, 1.21; 1.28, 1.10	1.41, 0.98; 1.24, 1.02; 1.43, 1.23; 1.25, 1.12
14	4.33, 2.39; 3.83, 2.87	4.34, 2.40; 3.82, 2.88
17	2.21	2.15
18	1.80	2.19
19	1.57, 0.99	1.61, 0.98
20	3.66, 2.61	3.60, 2.93
22-NH ₂	5.83	5.90
19'	- ^b	1.68, 1.11

- 24 -

20'	—	5.54
a. The proton positions are labeled on the structures shown below.		
b. Not applicable.		



A



11

5 ASSAYS

Activities in the (H-Ras) Farnesyl Transferase Inhibition Assay

10 In order to examine the pharmacological activity of Compound 10 and Compound 11, Compound A was incubated with high levels of recombinant expression of human CYP3A4 and human oxidoreductase in *E.coli* in 30-liter fermentors. Compound A was converted to Compound 11 and Compound 10 in 15-20% overall yield on a 1-liter scale. The metabolites were isolated following solid phase resin adsorption and purified by HPLC. The identities of both metabolites were confirmed by LC-MS/MS. A total of 4.45 mg of Compound 10 and 2.2 mg of Compound 11 were provided for biological activity evaluation.

15 The metabolites were examined by LC-MS (under conditions used for the pharmacological assay). The Compound 11 mixture was found to contain ~75% pure Compound 11 and ~25% pure Compound 10. The Compound 10 mixture was found to contain ~5% pure Compound 11 and ~95% pure Compound 10.

- 25 -

All of the above compounds exhibited the following IC_{50} activity in the (H-Ras) Farnesyl Transferase Inhibition assay:

5	Compound 8	2.6 nM
	Compound 9	23.3 nM
	Compound 11 (mixture)	22.5 nM
10	Compound 10 (mixture)	4.1 nM
	Compound A (Control)	2.4 nM

Assay Conditions for (H-Ras) FPT

15 FPT activity was determined by measuring the transfer of [^3H] farnesyl from [^3H] farnesyl pyrophosphate to a biotinylated peptide derived from the C-terminus of H-Ras (biotin-CVLS). The reaction mixture contained 50 mM Tris pH 7.7, 5 mM $MgCl_2$, 5 μM Zn^{++} , 5 mM DTT, 0.1% Triton-X, 0.05 μM peptide, 0.03 nM purified human farnesyl protein transferase, 0.180 μM [^3H] farnesyl
20 pyrophosphate, plus the indicated concentration of tricyclic compound or vehicle control in a total volume of 100 μL . The reaction mixture was incubated in a Vortemp shaking incubator at 37°C, 45 RPM for 60 minutes and stopped with 150 μL of 0.25 M EDTA containing 0.5% BSA and 1.3 mg/ml Streptavidin SPA
25 beads. Radioactivity was measured in a Wallach 1450 Microbeta liquid scintillation counter. Percent inhibition was calculated relative to the vehicle control.

Pharmaceutical Preparations

30 For preparing pharmaceutical compositions from the compounds described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be

- 26 -

comprised of from about 5 to about 70 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art, e.g., magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, and lactose. Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

5 For preparing suppositories, a low melting wax such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter is first melted, and the active ingredient is dispersed homogeneously therein as by stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool and thereby solidify.

10 Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. Water or water-propylene glycol solutions may be used for parenteral injection.

Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

15 Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas.

Also included are solid form preparations that are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

20 The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal compositions can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

25 Preferably, the compound is administered orally.

Preferably, the pharmaceutical preparation is in unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component, e.g., an effective amount to achieve the desired purpose.

30 The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 0.1 mg to 1000 mg, more preferably from about 1 mg. to 300 mg, according to the particular application.

- 27 -

The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the art. Generally, treatment is initiated with smaller dosages, which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day if desired.

The amount and frequency of administration of the compounds of the invention and the pharmaceutically acceptable salts thereof will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being treated. A typical recommended dosage regimen is oral administration of from 10 mg to 2000 mg/day preferably 10 to 1000 mg/day, in two to four divided doses to block tumor growth. The compounds are non-toxic when administered within this dosage range.

The following are examples of pharmaceutical dosage forms, which contain a compound of the invention. The scope of the invention in its pharmaceutical composition aspect is not to be limited by the examples provided.

Pharmaceutical Dosage Form Examples

Table 5. EXAMPLE A Tablets

No.	Ingredients	mg/tablet	mg/tablet
1.	Active compound	100	500
2.	Lactose USP	122	113
3.	Corn Starch, Food Grade, as a 10% paste in Purified Water	30	40
4.	Corn Starch, Food Grade	45	40
5.	Magnesium Stearate	3	7
Total		300	700

Method of Manufacture

Mix Item Nos. 1 and 2 in a suitable mixer for 10-15 minutes. Granulate the mixture with Item No. 3. Mill the damp granules through a coarse screen (e.g., 1/4", 0.63 cm) if necessary. Dry the damp granules. Screen the dried

- 28 -

granules if necessary and mix with Item No. 4 and mix for 10–15 minutes. Add Item No. 5 and mix for 1–3 minutes. Compress the mixture to appropriate size and weigh on a suitable tablet machine.

5 Table 6. EXAMPLE B Capsules

No.	Ingredient	mg/capsule	mg/capsule
1.	Active compound	100	500
2.	Lactose USP	106	123
3.	Corn Starch, Food Grade	40	70
4.	Magnesium Stearate NF	<u>7</u>	<u>7</u>
Total		253	700

Method of Manufacture

Mix Item Nos. 1, 2 and 3 in a suitable blender for 10-15 minutes. Add Item No. 4 and mix for 1-3 minutes. Fill the mixture into suitable two-piece hard gelatin capsules on a suitable encapsulating machine.

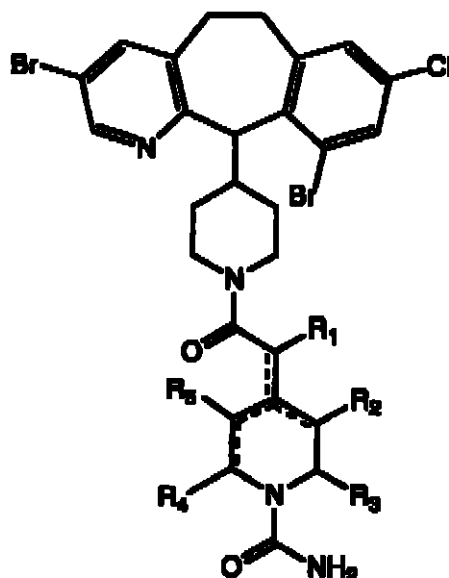
Additional formulations, combinations of compounds that inhibit farnesyl protein transferase with other compounds (including anti-cancer agents), and methods of treatment using such formulations and/or combinations are disclosed in U.S. provisional application 60/498,509, which is herein incorporated as if fully set forth.

While the present invention has been described in conjunction with the specific embodiments set forth above, many alternatives, modifications and variations thereof will be apparent to those of ordinary skill in the art. All such alternatives, modifications and variations are intended to fall within the spirit and scope of the present invention.

- 29 -

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound represented by the structural formula (I):



(I),

and pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates or esters of the compound of formula (I),

wherein:

R₁ is selected from the group consisting of H and =O;

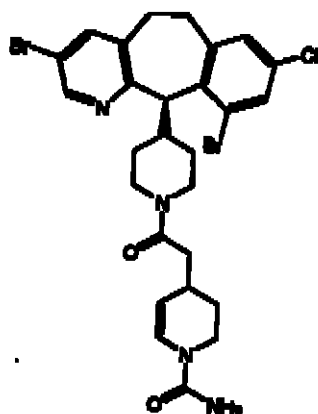
R₂-R₅ can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -OH, halide, -NH₂ and =O; and,

the combination solid-dashed lines independently represent either single bonds or double bonds, wherein the number of combination solid-dashed lines that are double bonds is not greater than 2, and when 2, the double bonds are not adjacent, and when 0, one of R₁-R₅ is not H.

2. The compound of Claim 1 wherein R₁, R₂, R₃, and R₅ are each H, R₄ is selected from the group consisting of H and -OH, and the number of combination solid-dashed lines that are double bonds is not greater than 1.

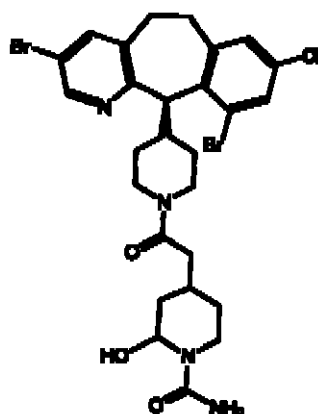
- 30 -

3. The compound of Claim 1 represented by the formula



and pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates or esters thereof.

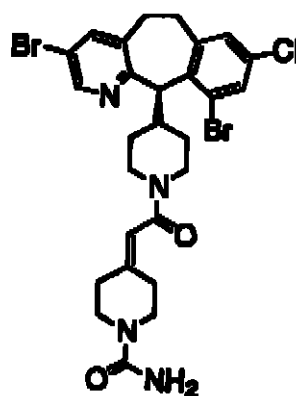
4. The compound of Claim 1 represented by the formula



and pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates or esters thereof.

5. The compound of Claim 1 represented by the formula

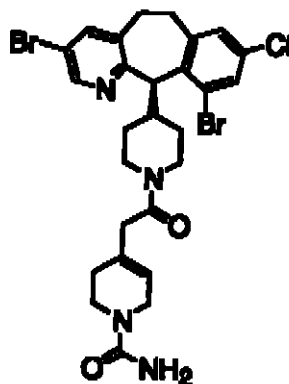
- 31 -



and pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates or esters thereof.

5

6. The compound of Claim 1 represented by the formula



and pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates or esters thereof.

10

7. A method of inhibiting farnesyl protein transferase in a patient in need of such inhibition comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.
8. A method of treating pancreatic cancer, non-small cell lung cancer, myeloid leukemia, thyroid follicular cancer, myelodysplastic syndrome, epidermal carcinoma, bladder carcinoma, colon cancer, breast cancer or prostate cancer in a patient in need of such

15

- 32 -

treatment comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

- 5 9. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 10 10. A pure and isolated form of a compound of Claim 1.
- 10 11. A pure and isolated form of the compound of Claim 3.
12. A pure and isolated form of the compound of Claim 4.
- 15 13. A pure and isolated form of the compound of Claim 5.
14. A pure and isolated form of the compound of Claim 6.

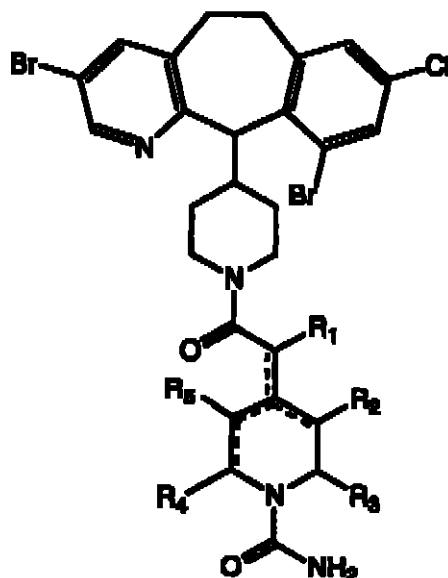
- 33 -

**METABOLITES OF TRICYCLIC AMIDES USEFUL FOR INHIBITION OF
G-PROTEIN FUNCTION AND METHODS OF TREATMENT OF
PROLIFERATIVE DISEASES**

5

ABSTRACT

The present invention relates to metabolites of tricyclic amides, and structurally related compounds, represented by the structural formula (I):



10

(I),

and pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates or esters of the compound of formula (I),

wherein:

R_1 is selected from the group consisting of H and =O;

R_2 - R_5 can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -OH, halide, -NH₂ and =O; and,

the combination solid-dashed lines independently represent either single bonds or double bonds, wherein the number of combination solid-dashed lines that are double bonds is not greater than 2, and when 2, the double bonds are not adjacent, and when 0, one of R_1 - R_5 is not H.

15

20

- 34 -

Also disclosed are methods of treatment of proliferative diseases and methods for inhibiting the abnormal growth of cells, and for inhibiting farnesyl protein transferase using the novel compounds.

5

43485_1

Memoria Descriptiva

de la

Patente de Invención

Sobre

**"METABOLITOS DE AMIDAS TRICICLICAS UTILES PARA LA INHIBICION
DE LA FUNCION DE LA PROTEINA G Y METODOS DE TRATAMIENTO
DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS"**

Solicitada por:

**SCHERING CORPORATION, residente en 2000
Galloping Hill Road Kenilworth, Nueva Jersey
07033-0530, E. U. DE NORTEAMERICA.**

**METABOLITOS DE AMIDAS TRICÍCLICAS ÚTILES PARA LA INHIBICIÓN DE
LA FUNCIÓN DE LA PROTEÍNA G Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS**

ANTECEDENTES

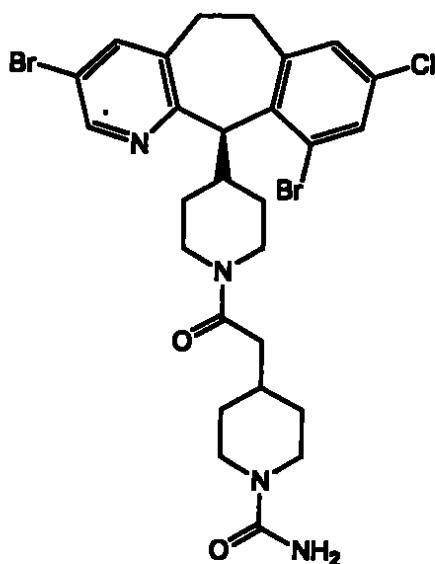
Campo de la Invención

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a metabolitos de amidas tricíclicas útiles para la inhibición de la función de la proteína G, a compuestos relacionados y a los métodos de tratamiento de enfermedades proliferativas.

El significado biológico del oncogen del sarcoma de rata ("Ras") y la importancia tanto del Ras como de la enzima que se conoce como transferasa de la proteína farnesilo ("FPT") en la conversión de células normales a células cancerosas, han sido descritas en las Publicaciones Internacionales Números: WO95/10516. Cada una de estas publicaciones describe también una clase distinta de compuestos que inhiben la actividad de la enzima transferasa de proteína farnesilo, y por lo tanto la farnesilación de la proteína Ras.

En la patente norteamericana número: 5.874.442, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad, se han descrito una variedad de compuestos de amidas tricíclicas que son útiles para la inhibición de la transferasa de la proteína farnesilo. Entre estos compuestos está el siguiente, al cual nos referimos aquí como "Compuesto A":

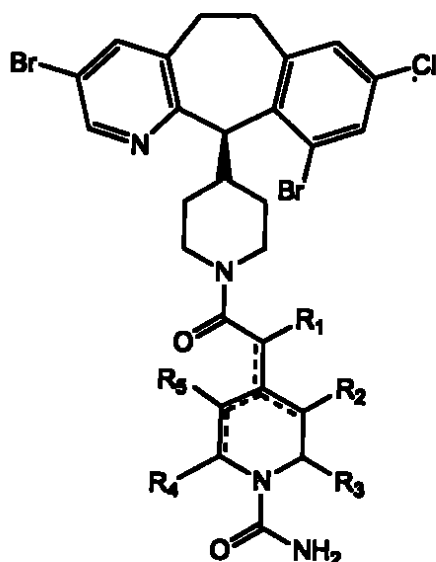
A.F
211117

**A**

El Compuesto A es particularmente útil en la inhibición de la transferasa de la proteína farnesilo. La administración de una cantidad eficaz de este compuesto provee un método para inhibir la proliferación anormal de células, incluyendo células transformadas, y para el tratamiento de cánceres, tal como ha sido descrito en la patente norteamericana nº 5.874.442.

Compendio de la Invención

En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a compuestos representados por la fórmula estructural (I):



(I)

y a los isómeros, sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I):

en la cual:

R₁ está seleccionado del grupo que consiste en H y =O;

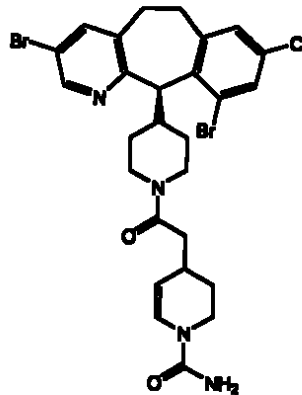
R₂-R₅ pueden ser iguales o diferentes, y cada uno está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -OH, haluro, -NH₂ y =O;

y,

la combinación de líneas llenas y líneas de trazos representa independientemente enlaces simples o bien enlaces dobles, donde la cantidad de combinaciones de líneas llenas y líneas de trazos que son enlaces dobles, no es superior a 2, y cuando es 2, los enlaces dobles no son adyacentes, y cuando es 0, uno de R₁-R₅ no es H.

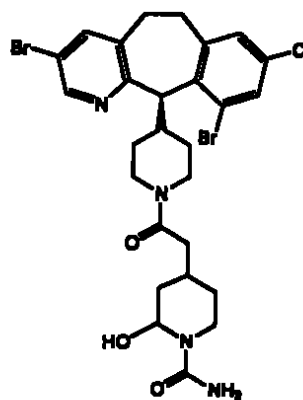
En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a compuestos representados por la fórmula estructural (I), en la cual R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son cada una H, R_4 está seleccionado del grupo que consiste en H y $-OH$, y la cantidad de combinaciones de líneas llenas y líneas de trazos que son enlaces dobles no es superior a 1.

En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la fórmula estructural

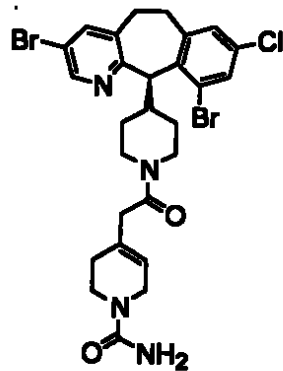
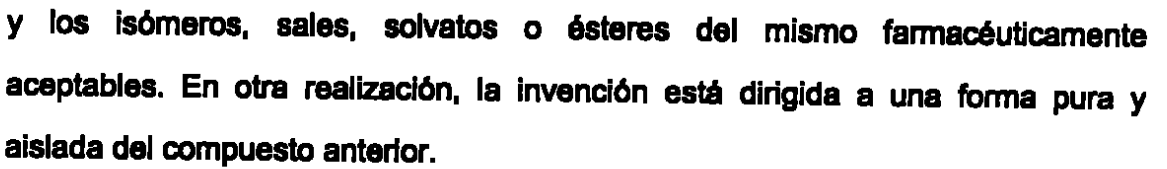


y los isómeros, sales, solvatos o ésteres del mismo farmacéuticamente aceptables. En una realización adicional, la invención está dirigida a una forma pura y aislada del compuesto anterior.

En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la fórmula estructural



En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la fórmula estructural



y los isómeros, sales, solvatos o ésteres del mismo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la invención está dirigida a una forma pura y aislada del compuesto anterior.

En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a un método para inhibir la transferasa de la proteína farnesilo en un paciente que necesita dicha inhibición, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I).

En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a un método para tratar cáncer pancreático, cánceres pulmonares amicrocíticos, leucemia mieloide, cáncer folicular de tiroides, síndrome mielodisplásico, carcinoma epidérmico, carcinoma vesical, carcinoma de colon, cáncer de mama o cáncer de próstata en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I).

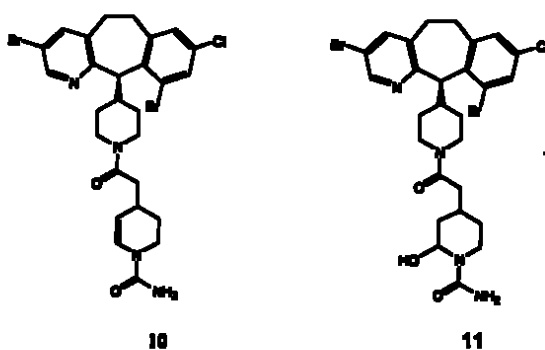
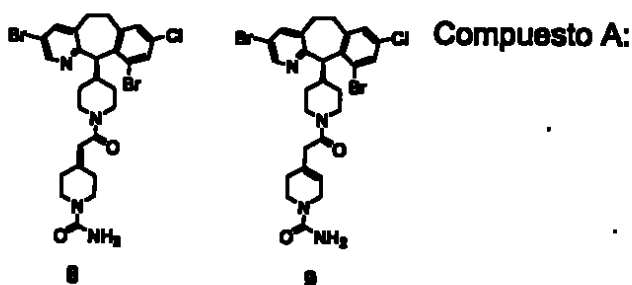
En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I) en combinaciones con un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a las formas puras y aisladas de los compuestos de fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a metabolitos del compuesto A que puede: (i) inhibir potentemente la transferasa de la proteína de farnesilo, pero no la transferasa (I) de la proteína de geranil geranilo, *in vitro*; (ii) bloquear el cambio fenotípico inducido por una forma de Ras transformante que

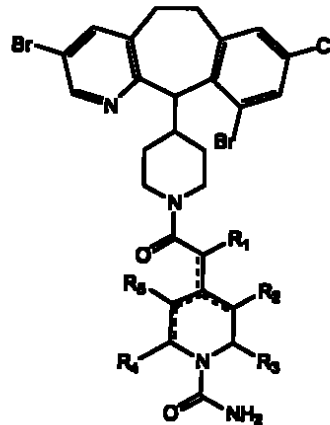
es un aceptador de farnesilo pero no por una forma de Ras transformante manipulada para que sea un aceptador de geranil geranilo; (iii) bloquear el proceso intracelular de Ras que es un aceptador de farnesilo pero no de Ras manipulado para ser un aceptador de geranil geranilo; y/o (iv) bloquear la proliferación anormal de células en cultivos inducidos por Ras transformante. Los siguientes cuatro compuestos (rotulados Compuestos 8 – 11) son metabolitos del



Se ha demostrado que el Compuesto A tiene actividad anti-tumoral en modelos de animales, y por lo tanto sus metabolitos son de utilidad correspondiente.

La presente invención está además dirigida a compuestos que son estructuralmente similares a los metabolitos del Compuesto A, y que se

consideran que tienen la correspondiente utilidad. Dichos compuestos estructuralmente relacionados están representados por la fórmula estructural (I):



en la cual:

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en H y =O;

R_2 - R_5 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -OH, haluro, -NH₂ y =O;

y,

la combinación de líneas llenas y líneas de trazos representa independientemente enlaces simples o bien enlaces dobles, donde la cantidad de combinaciones de líneas llenas y líneas de trazos forman enlaces dobles no superior a 2, y cuando es 2, los enlaces dobles no son adyacentes, y cuando es 0, uno de R_1 - R_5 no es H.

Esta invención incluye los compuestos anteriores en estado amorfo o en estado cristalino.

Esta invención provee un método para inhibir la proliferación anormal de células, incluyendo células transformadas, durante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos uno de los compuestos de la

fórmula (I), a un mamífero (por ejemplo, a un ser humano) que necesita dicho tratamiento. Proliferación anormal de células se refiere a la proliferación de células independientemente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye la proliferación anormal de: (1) células tumorales (tumores) que expresan un oncogen Ras activado; (2) células tumorales en las cuales la proteína Ras es activada como resultado de la mutación oncogénica en otro gen; y (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las cuales ocurre una activación Ras aberrante.

Esta invención provee también un método para inhibir la proliferación oncogénica mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos uno de los compuestos de fórmula (I) a un mamífero (por ejemplo a un ser humano) que necesita dicho tratamiento. En particular, esta invención provee un método para inhibir el crecimiento de tumores que expresan un oncogen Ras activado mediante la administración de una cantidad eficaz de uno de los metabolitos anteriormente descritos. Entre los ejemplos de tumores que pueden ser inhibidos, se incluyen, pero no están limitados a, cáncer de pulmón (por ejemplo adenocarcinoma de pulmón y cánceres pulmonares amicrocíticos), cánceres pancreáticos (por ejemplo carcinoma pancreático, tal como por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), cánceres de colon (por ejemplo carcinomas colorectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), leucemias mieloides (por ejemplo leucemia mielógena aguda (AML)), cáncer folicular de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma vesicular, carcinoma epidérmico, cánceres de mama y cánceres de próstata.

La invención provee también un método para inhibir enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, en las cuales las proteínas Ras son aberrantemente activadas, como resultado de la mutación oncogénica en otros genes – es decir, el gen Ras por sí mismo no es activado por mutación a una

forma oncogénica – llevándose a cabo dicha inhibición mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos uno de los compuestos de fórmula (I) a un mamífero (por ejemplo a un ser humano) que necesite dicho tratamiento. Por ejemplo, el desorden proliferativo benigno denominado neurofibromatosis, o los tumores en los cuales el Ras es activado, debido a la mutación o hiperexpresión de los oncogenes de tirosina quinasa (por ejemplo, neu, src, abl, lck y fyn) puede ser inhibidos por los metabolitos de la invención.

Los metabolitos de esta invención inhiben la transferasa de la proteína farnesilo y la farnesilación de la proteína oncogénica Ras. Esta invención provee además un método para inhibir la transferasa de la proteína farnesilo Ras en mamíferos, especialmente en seres humanos que necesitan dicho tratamiento, mediante la administración de una cantidad eficaz de por lo menos uno de los compuestos de fórmula (I). La administración de por lo menos uno de los compuestos de fórmula (I) a pacientes, para inhibir la transferasa de la proteína farnesilo puede ser útil en el tratamiento de los cánceres anteriormente descritos.

Los compuestos útiles en los métodos de esta invención, inhiben la proliferación anormal de células. Sin atarnos a ninguna teoría, creemos que estos compuestos pueden funcionar a través de la inhibición de la función de la proteína G, tal como Ras p21, mediante el bloqueo de la isoprenilación de la proteína G, lo cual los convierte en útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como proliferación oncogénica y cáncer. Sin atarnos a ninguna teoría, creemos que estos compuestos inhiben la transferasa de la proteína farnesilo Ras, y que por lo tanto muestran actividad antiproliferativa contra las células transformadas por Ras.

Asimismo, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles en otros métodos de tratamiento que involucran la inhibición de la transferasa de la

proteína farnesilo. Las enfermedades y trastornos adicionales que pueden tratarse mediante la administración de los compuestos que inhiben la transferasa de la proteína farnesilo han sido descritos en la solicitud de patente norteamericana provisional 60/498.509 que se incorpora aquí como referencia de la misma manera que si fuera incorporada en su totalidad.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) están también dentro del alcance de esta invención. La referencia que se hace aquí, a un compuesto de fórmula (I), incluye referencia a las sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. El término "sal(es)", tal como se emplea aquí, denota sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos, y/u orgánicos así como también sales básicas formadas con bases inorgánicas, y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto una porción básica, tal como pero sin limitarlo a una piridina o un imidazol, como una porción ácida, tal como, pero sin limitarlo a un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)" tal como se usa aquí. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Pueden formarse sales de los compuestos de la Fórmula I, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de Fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como aquel en el cual la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización. Los ácidos formadores de sales dentro del alcance de la presente invención incluyen clorhidrato, sulfato, bromhidrato, tartrato, mesilato, maleato, citrato, fosfato, acetato, pamoato/embonato, yodhidrato, nitrato, lactato, metilsulfato y fumarato. Las bases formadoras de sales dentro del alcance de la presente invención incluyen sodio, calcio, potasio, magnesio, meglumina, amonio, aluminio, zinc, piperazina, trometamina, litio, colina, dietilamina, 4-fenilciclohexilamina y benztatina.

Todos los isómeros (por ejemplo isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo aquellos de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos) así como también las sales, solvatos, y ésteres de los profármacos) tal como los que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en varios sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotaméricas, los atropisómeros, y las formas diaestereoméricas, están contemplados dentro del alcance de esta invención. Los isómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos, o con todos los otros, o con otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R que ha sido definida en las Recomendaciones *IUPAC* 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "profármacos" y similares, pueden aplicarse igualmente a la sal, solvato y profármaco de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

Cabe observar que cualquier carbono así como también cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas que se proveen aquí, se considera que tienen la cantidad suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Tal como se usó anteriormente, y a través de toda la memoria, los siguientes términos a menos que se indique lo contrario, se interpretarán con los siguientes significados:

"Paciente" incluye tanto a los seres humanos como a los animales.

"Mamíferos" se refiere a seres humanos y a otros animales mamíferos.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. "Halo" o "haluro" significa grupos flúor, cloro, bromo o yodo.

Los profármacos y los solvatos de los compuestos de la invención están también contemplados aquí. El término "profármaco", tal como se emplea aquí, denota un compuesto que es un precursor de un fármaco, el cual, cuando es administrado a un sujeto, sufre una conversión química por procesos metabólicos o químicos que provee un compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato del mismo. Una discusión de los profármacos se provee en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* Volumen 14 de A.C.S. Symposium Series (1987), y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987), los cuales se incorporan aquí como referencia.

"Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física involucra varios grados de unión iónica y covalente, que incluyen unión de hidrógeno. En algunos casos, el solvato será capaz de aislación, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de solvente en el retículo cristalino del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto los solvatos en fase de solución como los aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos apropiados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato en el cual la molécula de solvente es H₂O.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" describe una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención, que son eficaces para inhibir la transferasa de la proteína farnesilo, y por lo tanto para producir el efecto terapéutico deseado.

El término "aislado" o "en forma aislada", para un compuesto, se refiere al estado físico de dicho compuesto después de ser aislado a partir de un procedimiento de síntesis o una fuente natural o combinación de los mismos. El término "purificada" o "en forma purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de haber sido obtenido por un procedimiento o

procedimientos de purificación aquí descriptos o que son bien conocidos por el experto en la materia, con una pureza suficiente para que pueda ser caracterizable por técnicas analíticas convencionales que se describen aquí o que son bien conocidos por los expertos en la materia.

Cuando se hace referencia a la cantidad de porciones (por ejemplo sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se defina lo contrario, la frase "no más de dos" significa 0, 1 ó 2. La frase "no más de uno" significa 0 ó 1.

Las precedentes manifestaciones, por ejemplo, " R_2 - R_5 pueden ser iguales o diferentes, estando cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -OH, haluro, - NH_2 y =O" significa que la selección de cada sustituyente nombrado, es decir, R_2 , R_3 , R_4 y R_5 es independiente de la selección de cualquier otro sustituyente en el grupo. Por lo tanto, por ejemplo, la selección de R_2 para que sea H, sería independiente de la selección de R_3 , que podría ser -OH, en la misma molécula.

Se hace referencia a los siguientes solventes y reactivos mediante las abreviaturas que se indican a continuación: tetrahidrofurano (THF); etanol (EtOH); metanol (MeOH); ácido acético (HOAC o AcOH); acetato de etilo (EtOAc); N,N-dimetilformamida (DMF); ácido trifluoracético (TFA); anhídrido trifluoracético (TFAA); 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT); ácido m-clorobenzoico (MCPBA); trietilamina (Et_3N); éter dietílico (Et_2O); cloroformiato de etilo ($ClCO_2Et$); clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (DEC); hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL); isopropanol (iPrOH); sulfóxido de dimetilo (DMSO); dodecil sulfato de sodio (SDS); ácido tricloroacético (TCA); ditiotreitól (DTT); tris(hidroximetil)aminometano (tris); y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

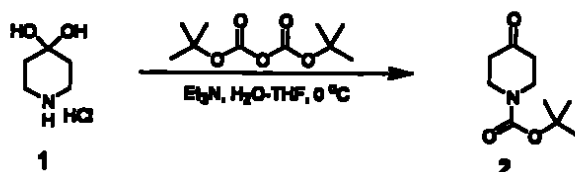
A menos que se indique lo contrario, todas las mediciones cuantitativas de los parámetros físicos manifestados aquí, por ejemplo la temperatura, la masa, el

volumen, la concentración, incluirán un alcance de variación razonable de la cantidad manifestada.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante los procedimientos que se describen a continuación.

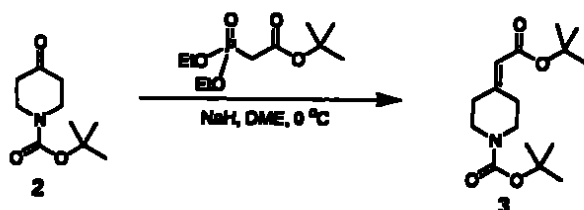
Ejemplo 1 – Preparación de los Compuestos 8 y 9.

Etapas 1:



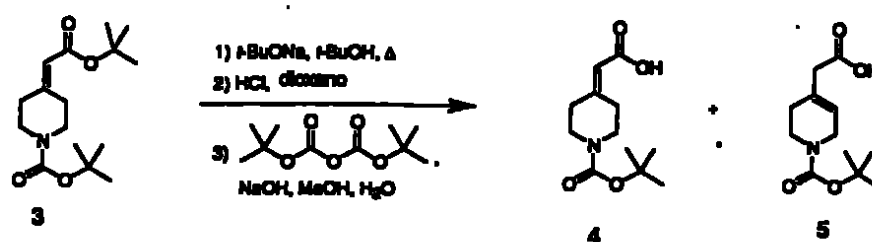
De acuerdo con un procedimiento de Labouta *et al.* (Labouta, A. M. et al., *Eur. J. Med. Chem.-Chem. Therm.*, vol. 17, no. 6, p.531–535, (1982)), se disolvió clorhidrato de hidrato de 4-piperidona 1, (20,0 g, 130 mmoles), en H_2O (100 mL). Se agregó trietilamina (58 mL, 417 mmol, 3,2 equiv), seguido de una solución de dicarbonato de di-*ter*-butilo (39,8 g, 182 mmol, 1,4 equiv) en THF (100 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La solución se agitó durante la noche ($0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$). Luego la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (10:1 hexanos–acetato de etilo) para proporcionar 24,0 g (93%) de 4-piperidona-1-carboxilato de *ter*-butilo (076483-141-26; CAS 79099-07-3), Compuesto 2, en forma de un aceite incoloro. Una pequeña cantidad de bicarbonato de di-*ter*butilo permaneció en el producto (por ^1H RMN), pero el material era de una pureza apropiada para llevar a cabo la etapa siguiente.

Etapas 2



Asimismo, de acuerdo con el procedimiento de Labouta *et al.*, se agregó por goteo, dietilfosfonoacetato de *ter*-butilo (15,0 g, 59,6 mmol, 1,2 equiv) en dimetoxietano seco (50 mL), a una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, sin lavar, 2,38 g, 59,6 mmol, 1,2 equiv) en 1,2-dimetoxietano seco (150 mL) a 0 °C. Después de agitar el Compuesto 2 durante 0,5 horas, se agregó por goteo a la mezcla a 0°C, 4-piperidona-1-carboxilato de *ter*-butilo (9,9 g, 49,7 mmoles) en 1,2-dimetoxietano seco (20 mL) y luego se agitó durante la noche a 0 °C (0 °C → RT). Luego se apagó la reacción con NaHCO₃ (100 mL, saturado, acuoso), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), y la fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (95:5 hexanos-acetato de etilo) para proporcionar 10,2 g (69%) de 1-*ter*-butoxicarbonilpiperidin-4-ilidenoacetato de *ter*-butilo (076483-143-32; CAS 84839-55-4), Compuesto 3, en forma de un aceite incoloro.

Etapas 3:



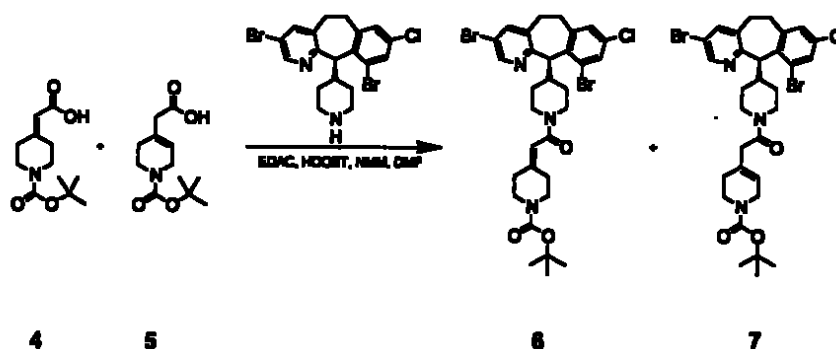
Se disolvió 1-*ter*-butoxicarbonilpiperidin-4-ilidenoacetato de *ter*-butilo, Compuesto 3, (10,2 g, 34,2 mmoles) en una solución de *t*-BuONa (1,6 g, 0,5 equiv) en *t*-BuOH seco (150 mL). La equilibración se llevó a cabo a 100 °C durante 0,5 h, y luego a RT durante la noche. Luego se agregó NH₄Cl (acuoso saturado) a pH = 7, y la solución se extrajo con hexanos (2 x 20 mL), seguido de

extracción con CH_2Cl_2 (4 x 20 mL). La fase orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró, luego se concentró al vacío. El residuo, una mezcla de los Compuestos 4 y 5, que consistía en ácido 1-*ter*-Butoxicarbonilpiperidin-4-ilidenoacético y ácido 1-*ter*-butoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahipiridinacético (076483-149-30, respectivamente), se recogió para la etapa siguiente sin purificación adicional.

El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (20 mL) y se agregó por goteo a 0°C una solución de HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 17 mL, 68 mmol, 2,0 equiv). La reacción se dejó bajo agitación durante 1 hora ($0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$), y luego la muestra se concentró al vacío y se recogió para la etapa siguiente sin purificación adicional.

El residuo se disolvió luego en 3:1 de $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ (150 mL), y la solución se ajustó a $\text{pH} = 10$ con NaOH (1,0 N acuoso). Luego se agregó dicarbonato de di-*ter*-butilo (11,2 g, 51,4 mmol, 1,5 equiv), y la reacción se agitó durante la noche a RT. Después de concentrar la muestra al vacío se agregó H_2O (50 mL), seguido de ácido cítrico (acuoso al 5%) a $\text{pH} = 3$. El producto se extrajo con Et_2O (3 x 50 mL), y la fase orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar 2,6 g (32% en tres etapas) del producto en forma de una mezcla de 1:1 y ácidos α,β - y β,γ -insaturados. El material se recogió para la etapa siguiente sin purificación adicional.

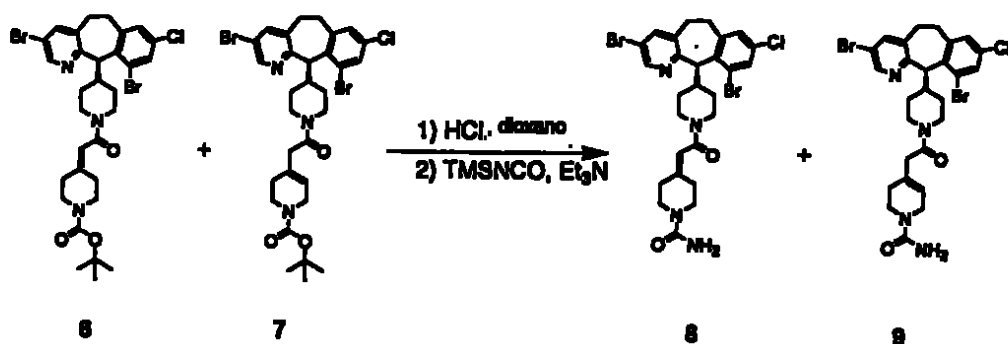
Etapa 4:



(+)-4-(3,10-Dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]clclohepta[1,2-b]-piridin-11(R)-il)-piperidina (3,8 g, 8,1 mmol), una mezcla de 1:1 del Compuesto 4,

ácido 1-*ter*-butoxicarbonilpiperidin-4-ilidenacético, y el Compuesto 5, ácido 1-*ter*-butoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidropiridinacético, (2,61 g, 10,8 mmol, 1,3 equiv), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC, 2,69 g, 14,1 mmol, 1,7 equiv), y 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (HOBT, 2,29 g, 1,7 equiv) se disolvieron en DMF (100 mL). Se agregó N-metilmorfolina (9,5 mL, 8,8 g, 87 mmol, 10,7 equiv) y la mezcla se agitó durante 50 hr a RT. Se agregó NaHCO₃ (50 mL, acuoso saturado), seguido de acetato de etilo (100 mL) y H₂O (100 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (6 x 30 mL), y la fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (75:25 hexanos-acetato de etilo → 25:75 hexanos-acetato de etilo) para proporcionar 3,66 g (65%) del producto acoplado en forma de un sólido espumoso blancuzco. El material se pasó a la etapa siguiente en forma de una mezcla de 9:1, de amidas α,β - y β,γ -insaturadas, Compuesto 6, y Butil(+)-4-[2-[4-(3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta [1,2-b]piridin-11(R)-il)-1-piperidinil]-2-oxoetiliden]-1-piperidincarboxilato de *ter*-butilo, y Compuesto 7, (+)-4-[2-[4-(3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11(R)-il)-1-piperidinil]-2-oxoetil]-3,4-didehidro-1-piperidincarboxilato de *ter*-butilo (076483-151-29; SCH 530874). P.f. = 112–125 °C.

Etapas 5:

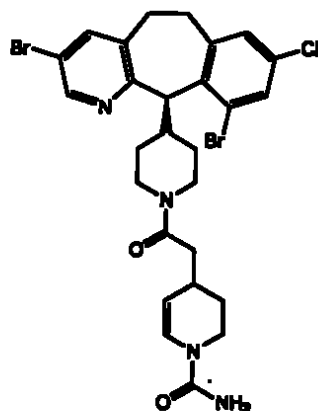


Una mezcla de 9:1 del Compuesto 6, (+)-4-[2-[4-(3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11(R)-il)-1-piperidinil]-2-oxoetiliden]-1-piperidincarboxilato de ter-butilo y del Compuesto 7, (+)-4-[2-[4-(3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11(R)-il)-1-piperidinil]-2-oxoetil]-3,4-didehidro-1-piperidincarboxilato de ter-butilo, se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL), y una solución de HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 4,6 mL, 18,4 mmol, 4,0 equiv) se agregó por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora (0 °C → RT), y luego se concentró al vacío y se recogió para la etapa siguiente sin purificación adicional.

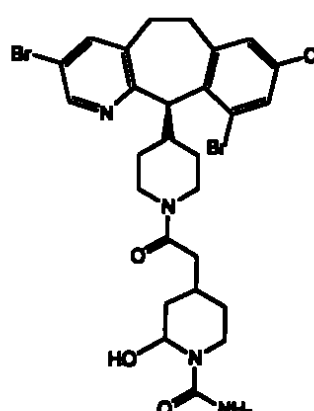
Luego se disolvió el material en CH₂Cl₂ (25 mL), y se agregó Et₃N (2,6 mL, 18,4 mmoles, 4,0 equiv). Se agregó por goteo, isocianato de trimetilsililo (2,1 g, 18,4 mmol, 4,0 equiv) a la solución a RT, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío para proporcionar un sólido blanco. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (85:15 CH₂Cl₂-MeOH) para proporcionar 900 mg (31%) de β,γ-amida insaturada, (+)-4-[2-[4-(3,10-Dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11(R)-il)-1-piperidinil]-2-oxoetiliden]-1-piperidincarboxamida, Compuesto 9, (078017-013-22; isómero principal) en forma de un sólido espumoso blancuzco y 122 mg (4,2%) de una amida α,β insaturada, (+)-4-[2-[4-(3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11(R)-il)-1-piperidinil]-2-oxoetil]-3,4-didehidro-1-piperidina-carboxamida, Compuesto 8, (078017-015-33; isómero menor) en forma de un sólido amarillo. P.f. (Compuesto 9, isómero mayor) = 157–162 °C; p.f. (Compuesto 8, isómero menor) = 167–171 °C. HRMS (mezcla de 7,4:1 del Compuesto 9, isómero mayor y Compuesto 8, isómero menor) m/z = 637,0404.

Incubaciones usadas para preparar los Compuestos 10 y 11.

Se prepararon los metabolitos del Compuesto A que tienen las estructuras de los Compuestos 10 y 11, de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 2-6 siguientes:



10



11

Ejemplo 2

Se llevaron a cabo incubaciones *in vitro* del Compuesto A con hepatocitos de ratón, rata, mono y seres humanos, en frascos Erlenmeyer de 25 mL que contenían 2 mL de medio de Waymouth, del Compuesto A 2,54 µg (2 µM) o 63,8 µg (50 µM) (~20 µCi/mg), y 2×10^6 células bajo un manto de oxígeno: dióxido de carbono de 95:5 (v/v). Los frascos se taparon con tapones de caucho para mantener la composición de los gases y se colocaron en un baño de agua a 37°C. Se dejaron proseguir las incubaciones durante 5 horas con suave agitación. Se terminaron las reacciones mediante congelación rápida (-80°C). Se incubaron los hepatocitos inactivados por calor en paralelo con el Compuesto A como control.

Ejemplo 3

Se llevó a cabo una producción a escala de los metabolitos del Compuesto A usando microsomas de hígado de rata proveniente de animales no inducidos. Los microsomas se incubaron en una solución que contenía 1 nmol de P450 por mL de buffer de fosfato 0,1 M (pH 7,4). La mezcla de incubación contenía también

10 nM de MgCl_2 , 5 mM de glucosa-6-fosfato, 1,5 unidades/mL de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, 0,5 mM de β -NADP (β -Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida Adenina) y 25 μM del Compuesto A ($\sim 20\mu\text{Cl/mg}$). Las incubaciones se llevaron a cabo en 4 frascos, cada uno de los cuales contenía 49,4 mL de la mezcla anterior, y se pre-incubaron durante 2 minutos a 37°C sin NADP. La reacción se inició mediante la adición de NADP, se incubó durante 2 horas y se terminó por enfriamiento de la mezcla en agua helada. Luego se llevó a cabo una extracción de fase sólida (SPE) en la mezcla de incubación combinada, la cual se aplicó directamente en volúmenes igualmente divididos a cada uno de 10 cartuchos de fase sólida (tC18, 10 g de absorbente). Estos cartuchos habían sido pre-lavados con metanol y agua. El material derivado del fármaco fue eluido con un volumen total de 670 mL de metanol (~ 70 mL por cartucho). El eluyente se evaporó luego bajo una corriente de nitrógeno a 37°C en una estación de trabajo TurboVap LV y el residuo extraído se reconstituyó en metanol para la subsiguiente aislación por HPLC.

Ejemplo 4

Se llevó a cabo una incubación *in vitro* con microsomas hepáticos humanos en presencia de un sistema generador de NADPH (5 mM de glucosa-6-fosfato, 1,5 unidades/ml de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, 0,5 mM β -NADP) y 3 mM de cloruro de magnesio durante 30 min, en 25 μM de Compuesto A y 1 nmol/mL de CYP450. Se incubaron los microsomas hervidos bajo las mismas condiciones que un control. Después de 30 min de incubación, las muestras se colocaron sobre hielo y se sometieron a SPE. Los eluidos de metanol se dividieron en tres grupos y un grupo de muestra fue analizado por HPLC y los otros dos grupos fueron analizados por LC/MS y RMN. Después, el metanol fue reemplazado por acetonitrilo para evitar una reacción química entre los Compuestos 10 u 11 y metanol.

Los resultados del análisis de la RMN confirmaron que el Compuesto 10 tenía un enlace doble en el anillo piperidina pendiente. La estructura del Compuesto 10 fue completamente identificada por RMN, después de las incubaciones a gran escala con microsomas de hígado de rata.

Ejemplo 5

Se llevó a cabo una incubación *in vitro* con CYP3A4 SUPERSOMES® humanos en presencia de 3 mM de cloruro de magnesio y un sistema generador de NADPH durante 30 min, en 25 µM de Compuesto A, y 0,2 nmol/mL de CYP450. Se incubaron microsomas de insecto como control, bajo las mismas condiciones que un control. Después de 30 min de incubación, las muestras se colocaron en hielo y se sometieron a SPE. Los eluidos de metanol se dividieron en dos grupos y un grupo de muestra fue analizado por HPLC y otro grupo por LC/EM.

Los resultados del análisis de LC/EM mostraron que el m/z del Compuesto 11 del metabolito (RT ~51,9 min) y el Compuesto 10 del metabolito (RT ~ 61,6) eran de 653 y 635, respectivamente.

Ejemplo 6

Enzimas CYP3A4 humanas recombinantes (de Gentest y SPRI) fueron incubados por separado usando una cantidad constante de citocroma P450 ("CYP") (0,2 nmol/mL) y 25 µM del Compuesto A. Las incubaciones se llevaron a cabo en 60 mL en buffer de fosfato de potasio (0,05 M, pH 7,4) durante 30 min a 37°C al aire en presencia de 3 mM de cloruro de magnesio y un sistema generador de NADPH. Las reacciones se iniciaron mediante agregado del fármaco y terminaron por enfriamiento de las muestras de incubación en una mezcla de hielo y agua y se sometieron inmediatamente a SPE (eluido con acetonitrilo). Cada una de las muestras se evaporó por separado hasta sequedad y se analizó por espectrometría de masa (LC/EM y LC/EM/EM) y RMN.

Usando los materiales de partida y los procedimientos apropiados descritos anteriormente y otros conocidos en el arte, pueden prepararse otros compuestos de fórmula (I).

Aislación del Compuesto

Se llevaron a cabo las siguientes aislaciones y purificaciones y son ilustrativas de los tipos de procedimientos de aislación y procedimientos de purificación que son aplicables a los compuestos de esta invención. Las siguientes aislaciones son ejemplos no limitativos de aislaciones que pueden usarse para aislar los compuestos de esta invención. Otros procesos de aislación que son conocidos por los expertos en la materia son igualmente aplicables para aislar los compuestos de esta invención.

Aislación del Compuesto 10

Los metabolitos obtenidos a partir de la producción a escala progresiva con microsomas de hígado de rata, se concentraron después de SPE y se separaron por HPLC. El método de elución con gradiente de HPLC se optimizó tal como se muestra en la tabla 1 siguiente. La fase móvil consistía en 20 mM de acetato de amonio ajustado a pH 6,0 usando ácido acético y acetonitrilo. El régimen de flujo se fijó a 1,0 mL/min y la temperatura de la columna se mantuvo a 40°C. El eluyente se monitoreó a 278 nm.

Tabla 1

Tiempo (min)	% 20mM de Acetato de Amonio (pH 6)	% de Acetonitrilo
0	65	35
5	65	35
24	51	49
50	51	49

Los picos de elución de HPLC del Compuesto 10 fueron recogidos en forma manual en 39,2-41,2 min de acuerdo a su absorción de UV a 278 nm. Se

examinó la fracción del Compuesto 10 por LC-EM, en la cual se detectaron los iones moleculares como (M-2). La recolección de columna se recogió y se convirtió en una muestra de RMN para el análisis.

Análisis de RMN del Metabolito del Compuesto 10

Las asignaciones de protones del Compuesto A y el Compuesto 10 se enumeran en la Tabla 2. La mayor parte de las asignaciones de resonancia permanecieron sin cambios con respecto al Compuesto principal A, excepto por dos nuevas resonancias que se observaron a 4,73 y 6,71 ppm. Su pico de cruce se observó en el espectro de correlación de protón-protón. Estas dos resonancias fueron asignadas a los protones olefínicos en las posiciones H-19' y H-20'. Los protones en las posiciones H-18, H-19, y H-20 fueron desplazados hacia abajo, debido a la formación del enlace doble entre C-19' y C-20'.

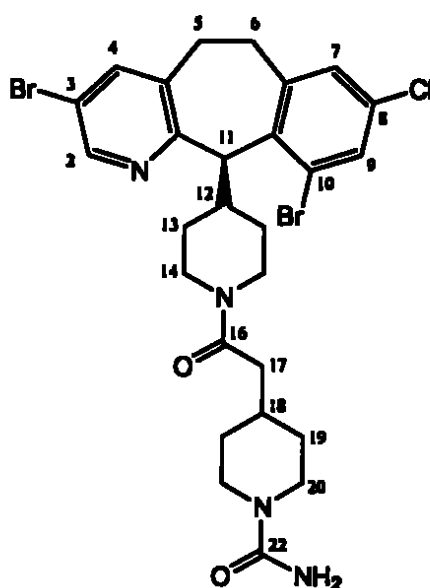
Tabla 2

Las Asignaciones de Desplazamiento Químico de la RMN Protónica para el Compuesto A y el Compuesto 10 en acetonitrilo- d_3 a 20°C.		
Posición del Protón ^a	Compuesto A δ (ppm)	Compuesto 10 δ (ppm)
2	8,41	8,41
4	7,69	7,69
5	3,31, 2,95	3,30, 2,95
6	3,65, 2,86	3,65, 2,85
7	7,29	7,28
9	7,56	7,56
11	4,81	4,81
12	2,52	2,52
13	1,49, 1,33, 1,21, 1,08	1,48, 1,33, 1,23, 1,13
14	4,45, 3,84, 2,86, 2,38	4,45, 3,84, 2,85, 2,38
17	2,23	2,28
18	1,87	2,59
19	1,66, 1,07	1,94, 1,49
20	3,85, 2,72	3,53, 3,36
19'	— ^b	4,73
20'	—	6,71

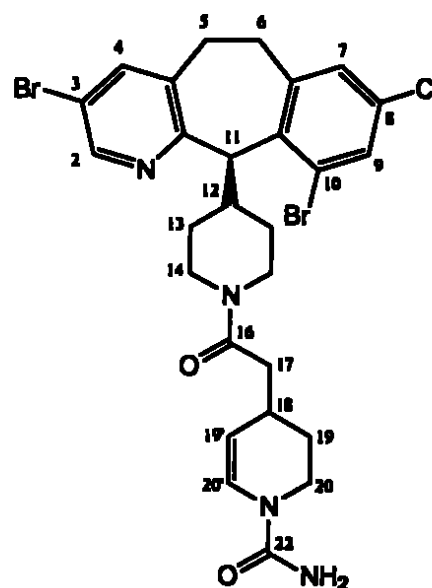
a — Las posiciones del protón están rotuladas en las estructuras que se muestran

a continuación.

b - No aplicable.



A



10

Aislación del Compuesto 11

El metabolito del Compuesto 11 obtenido a partir de incubación de escala progresiva con la enzima CYP3A4 recombinante de BD Gentest (1E) fueron eluidos mediante SPE y aislados por HPLC. La fase móvil consistía en 20 mM de acetato de amonio ajustado a pH 6,0 usando ácido acético y acetonitrilo. El método de elución de gradiente HPLC se muestra en la Tabla 3 donde se usó una columna semi-preparativa de Luna Fenil-hexilo (5 μ m, 250 x 10 mm i.d., Phenomenex, Inc., Torrance, CA). El caudal de flujo se fijó a 4,0 mL/min y la temperatura de la columna a temperatura ambiente. La fracción del metabolito fue recogida de acuerdo con su absorbancia de UV a 278 nm. Se reunieron las fracciones y se convirtieron en una muestra de RMN en DMSO- d_6 para la recolección de datos de RMN a 25°C.

Tabla 3

Tiempo (min)	% de Acetato de Amonio 20mM (pH 6)	% de Acetonitrilo
0	65	35
10	65	35
20	54	46
30	51	49
50	51	49
52	5	95
60	5	95

Análisis de RMN del Compuesto 11

Las asignaciones de RMN protónica del Compuesto A y del Compuesto 11 están enumeradas en la tabla siguiente. La mayoría de las asignaciones de resonancia del Compuesto 11 permanecieron sin cambios en comparación con los del Compuesto A, excepto por la nueva resonancia protónica a 5,54 ppm. Los picos de cruce de esta resonancia con H-19 y H-19' se observaron en el espectro de correlación de protón-protón. Su desplazamiento químico en carbono se halló a 72,7 ppm, lo cual coincide con la formación del alcohol secundario en la posición C-20'. Por lo tanto la estructura del Compuesto 11 es asignada tal como se muestra a continuación, con un protón en H-20' sustituido con un hidroxil en el anillo piperidina pendiente del Compuesto A.

Tabla 4

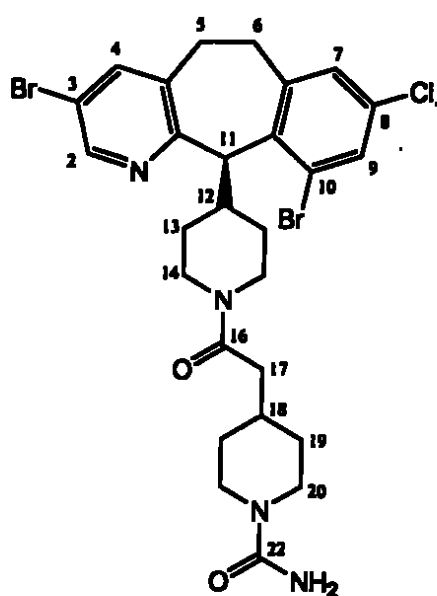
Asignaciones de desplazamiento químico protónico para el Compuesto A y su Compuesto 11 del Metabolito Principal en DMSO- d_6 a 25°C,

Posición del Protón ^a	Compuesto A δ (ppm)	Compuesto 11 δ (ppm)
2	8,45	8,45
4	7,83	7,83
5	3,33, 2,94	3,33, 2,94
6	3,58, 2,93	3,58, 2,93
7	7,44	7,43
9	7,63	7,63
11	4,74	4,74
12	2,52	2,52
13	1,43, 1,00;	1,41, 0,98;
	1,24, 1,00;	1,24, 1,02;
	1,42, 1,21;	1,43, 1,23;
	1,26, 1,10	1,25, 1,12
14	4,33, 2,39;	4,34, 2,40;
	3,83, 2,87	3,82, 2,88
17	2,21	2,15
18	1,80	2,19
19	1,57, 0,99	1,61, 0,98
20	3,88, 2,61	3,60, 2,93

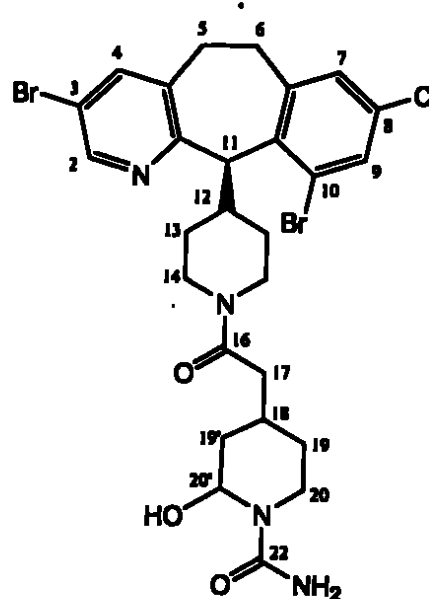
22-NH ₂	5,83	5,90
19'	— ^b	1,68, 1,11
20'	—	5,54

a. Las posiciones de los protones están rotuladas en las estructuras que se muestran a continuación.

b. No aplicable.



A



11

ENSAYO

Actividades en el Ensayo de la Inhibición de la Transferasa de Farnesilo (H-Ras)

Para examinar la actividad farmacológica del Compuesto 10 y el Compuesto 11, el Compuesto A fue incubado con elevados niveles de expresión recombinante de CYP3A4 humano y de oxidoreductasa humana en *E.coli* en fermentadores de 30 litros. El Compuesto A se convirtió al Compuesto 11 y al Compuesto 10, con un rendimiento general de 15-20% a escala de un litro. Se

aislaron los metabolitos a continuación de la absorción de resina en fase sólida y se purificaron por HPLC. Las identidades de ambos metabolitos se confirmaron por LC-EM/EM. Se proporciona un total de 4,45 mg del Compuesto 10 y 2,2 mg del Compuesto 11 para la actividad biológica.

Los metabolitos fueron examinados mediante LC-EM (bajo condiciones usadas para el ensayo farmacológico). La mezcla del Compuesto 11 demostró que contenía ~75% de Compuesto 11 puro y ~25% de Compuesto 10 puro. La mezcla del Compuesto 10 demostró que contenía ~5% de Compuesto 11 puro y ~95% de Compuesto 10 puro.

Todos los compuestos anteriores exhibieron la siguiente actividad de IC_{50} en el ensayo de inhibición de transferasa (H-Ras) Farnesilo:

Compuesto 8	2,6 nM
Compuesto 9	23,3 nM
Compuesto 11 (mezcla)	22,5 nM
Compuesto 10 (mezcla)	4,1 nM
Compuesto A (Control)	2,4 nM

Condiciones de Ensayo para (H-Ras) FPT

Se determinó la actividad de FPT midiendo la transferencia de la [^3H] farnesilo a partir de pirofosfato de [^3H] farnesilo, a un péptido biotinilado derivado del término C de H-Ras (biotina-CVLS). La mezcla de reacción contenía 50 mM de Tris pH 7,7, 5 mM $MgCl_2$, 5 μM Zn^{++} , 5 mM DTT, 0.1% Triton-X, péptido de

0,05 μ M, transferasa de farnesilo humana purificada 0,03 nM, pirofosfato de [^{3} H] farnesilo 0,180 μ M, además de la concentración indicada de compuesto tricíclico o vehículo de control en un volumen total de 100 μ L. La mezcla de reacción se incubó en un incubador con agitación Vortemp, a 37°C, a 45 RPM durante 60 minutos y se interrumpió con 150 μ L de EDTA 0,25 M que contenía 0,5% de BSA y 1,3 mg/ml de gránulos de Streptavidin SPA. Se midió la radioactividad en un contador de centelleo líquido Wallach 1450 Microbeta. Se calculó el porcentaje de inhibición en relación al vehículo de control.

Preparaciones farmacéuticas

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos en esta invención, los portadores inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y tabletas pueden estar constituidos por desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 70% de ingrediente activo. Los portadores sólidos apropiados son conocidos en el arte, por ejemplo carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar y lactosa. Las tabletas, polvos, sellos y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólida apropiadas para administración oral.

Para preparar los supositorios, se funde primero una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de diglicéridos de ácido graso o manteca de cacao, y el ingrediente activo se dispersa homogéneamente en los mismos, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de un tamaño conveniente, se deja enfriar y por lo tanto solidificar.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Las soluciones de agua o agua-propilenglicol pueden usarse para inyección parenteral.

Las preparaciones de forma líquida pueden incluir también soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol apropiadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, las cuales pueden estar en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como gas comprimido inerte.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida que se convertirán, poco tiempo antes de su uso a preparaciones en forma líquida, para administración oral o bien parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones.

Los compuestos de la invención pueden ser también liberables transdérmicamente. Las composiciones transdérmicas pueden tener la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo de matriz o de reservorio, que son convencionales en la técnica para este propósito.

Preferiblemente, el compuesto se administra por vía oral.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variar o puede ajustarse a desde aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 1 mg hasta 300 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

La dosificación real empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. La determinación de la dosis apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia en el arte. En general, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación, la dosis se incrementa en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo bajo las circunstancias. Por razones de conveniencia, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día si se desea.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y de sus sales farmacéuticamente aceptables, será regulada de acuerdo con la opinión del médico de cabecera considerando factores tales como la edad, el estado y el peso del paciente, así como también la gravedad de los síntomas que se están tratando. Un régimen de dosificación típico recomendado, es una administración oral de desde 10 mg a 2000 mg/día, preferiblemente 10 a 1000 mg/día, dividido en 2 a 4 dosis para bloquear la proliferación tumoral. Los compuestos son no tóxicos cuando se administran dentro de este rango de dosificación.

Los ejemplos siguientes son ejemplos de formas de dosificación farmacéutica, que comprenden un compuesto de la invención. El alcance de la invención en su aspecto de composición farmacéutica no está limitado por los ejemplos que se proveen.

Ejemplos de Forma de Dosificación Farmacéutica

Tabla 5. Tabletas del EJEMPLO A

No.	Ingredientes	mg/tableta	mg/tableta
1.	Compuesto Activo	100	500
2.	Lactosa USP	122	113

3.	Almidón de maíz, Calidad Alimenticia, en forma de una pasta al 10% en agua purificada.	30	40
4.	Almidón de maíz, calidad alimenticia.	45	40
5.	Estearato de magnesio	<u>3</u>	<u>7</u>
Total		300	700

Método de Manufactura

Se mezclan los productos Nos. 1 y 2 en una mezcladora apropiada durante 10–15 minutos. Se granulá la mezcla con el producto No. 3. Se trituran los gránulos húmedos a través de un tamiz grueso (e.g., 1/4", 0.63 cm) si es necesario. Se secan los gránulos húmedos. Se tamizan los gránulos secos si es necesario y se mezclan con el producto No. 4 y se mezclan durante 10–15 minutos. Se agrega el producto No. 5 y se mezcla durante 1–3 minutos. La mezcla se comprime hasta el tamaño apropiado y se pesa en una máquina para tabletas apropiada.

Tabla 6. Cápsulas del EJEMPLO B

No.	Ingrediente	mg/cápsula	mg/cápsula
1.	Compuesto Activo	100	500
2.	Lactosa USP	106	123
3.	Almidón de maíz, calidad alimenticia.	40	70
4.	Estearato de magnesio, NF	<u>7</u>	<u>7</u>
Total		253	700

Método de Manufactura

Se mezclan los productos Nos. 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 10-15 minutos. Se agrega el producto No. 4 y se mezcla durante 1-3 minutos. Se introduce la mezcla en cápsulas de gelatina dura de dos partes en una máquina encapsuladora apropiada.

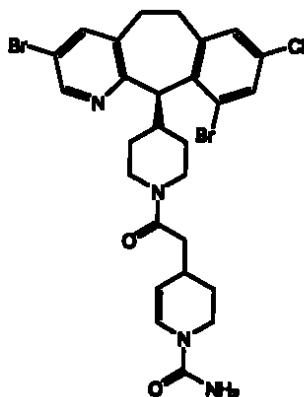
Las formulaciones, combinaciones y compuestos adicionales que inhiben la transferasa de la proteína farnesilo con otros compuestos (incluyendo agentes anti-cancerígenos), y los métodos de tratamiento usando dichas formulaciones y/o combinaciones, han sido descritas en la solicitud de patente norteamericana provisional 60/498.509, la cual se incorpora aquí de la misma manera que si estuviera incorporada en su totalidad.

Aunque la presente invención ha sido descrita conjuntamente con las realizaciones específicas establecidas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y variaciones de la misma resultarán aparentes para los expertos en la materia. Todas dichas alternativas, modificaciones y variaciones entran dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

combinaciones de líneas llenas y líneas de trazos que son enlaces dobles no es superior a 2, y cuando es 2, los enlaces dobles no son adyacentes, y cuando es 0, uno de R_1 - R_5 no es H.

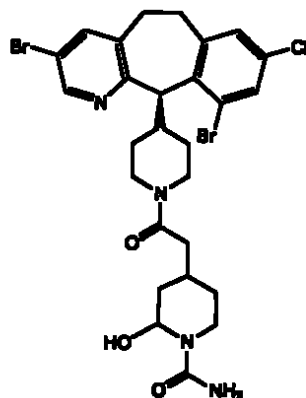
2. El compuesto de la reivindicación 1 en el cual: R_1 , R_2 , R_3 , y R_5 , son cada uno H, R_4 está seleccionado del grupo que consiste en H y $-OH$, y la cantidad de combinaciones de líneas llenas y líneas de trazos que son enlaces dobles no es superior a 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la fórmula



y los isómeros, sales, solvatos o ésteres del mismo farmacéuticamente aceptables.

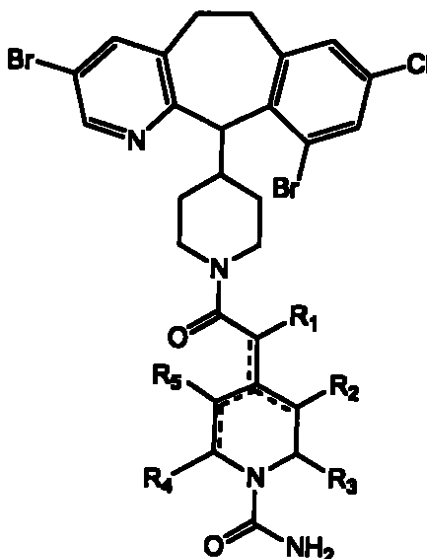
4. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la fórmula



REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural (I):



y los isómeros, sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I):

en la cual:

R₁ está seleccionado del grupo que consiste en H y =O;

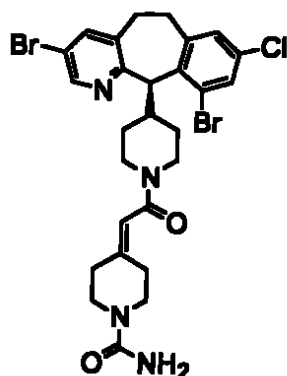
R₂-R₅ pueden ser iguales o diferentes, y cada uno está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -OH, haluro, -NH₂ y =O;

y,

la combinación de líneas llenas y líneas de trazos representa independientemente, enlaces simples o bien enlaces dobles, donde la cantidad de

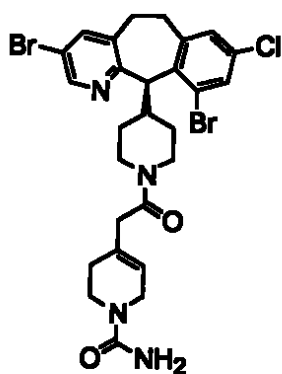
y los isómeros, sales, solvatos o ésteres del mismo farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la fórmula



y los isómeros, sales, solvatos o ésteres del mismo farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la fórmula



y los isómeros, sales, solvatos o ésteres del mismo farmacéuticamente aceptables.

7. Un método para inhibir la transferasa de la proteína farnesilo en un paciente que necesita dicha inhibición, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

8. Un método para el tratamiento de cáncer pancreático, cánceres pulmonares amicrocíticos, leucemia mieloide, cáncer folicular de tiroides, síndrome mielodisplásico, carcinoma epidérmico, carcinoma vesical, cáncer de colon, cáncer de mama o cáncer de próstata, en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

10. Una forma pura y aislada de un compuesto de la reivindicación 1.

11. Una forma pura y aislada de un compuesto de la reivindicación 3.

12. Una forma pura y aislada de un compuesto de la reivindicación 4.

13. Una forma pura y aislada de un compuesto de la reivindicación 5.

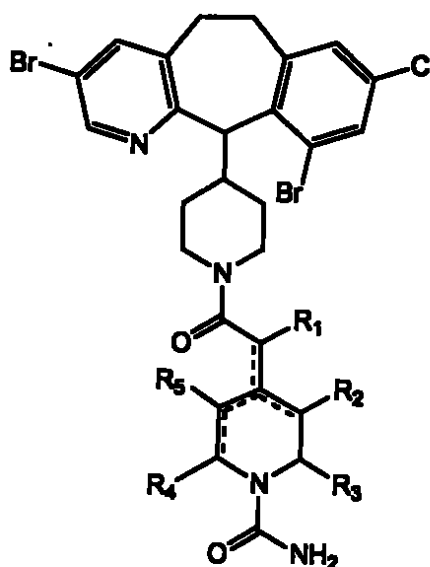
14. Una forma pura y aislada de un compuesto de la reivindicación 6.

p: SCHERING CORPORATION.

**METABOLITOS DE AMIDAS TRICÍCLICAS ÚTILES PARA LA INHIBICIÓN DE
LA FUNCIÓN DE LA PROTEÍNA G Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS**

RESUMEN

La presente invención se refiere a metabolitos de amidas tricíclicas, y a los compuestos estructuralmente relacionados, representados por la fórmula estructural (I):



y a los isómeros, sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I):

en la cual:

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en H y =O;

R_2 - R_5 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, -OH, haluro, -NH₂ y =O;

y,

la combinación de líneas llenas y líneas de trazos representa independientemente enlaces simples o bien enlaces dobles, donde la cantidad de combinaciones de líneas llenas y líneas de trazos que son enlaces dobles no es superior a 2, y cuando es 2, los enlaces dobles no son adyacentes, y cuando es 0, uno de R_1 - R_5 no es H.

También se describen métodos de tratamiento de enfermedades proliferativas y los métodos para inhibir el crecimiento anormal de células, y para inhibir la transferasa de la proteína farnesilo usando los nuevos compuestos.

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Para:

**REINHARDT, Gerard, E
Schering-Plough Corporation
Patent Department, K-6-1 1990
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, NJ 07033-0530
Estados Unidos de América.**

Sello de recibido Departamento de Patentes de fecha 6 de julio de 2005.

Fecha de expedición: 30.06.2005

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: IN06019

Solicitud Internacional No.: PCT/US2004/020032

Fecha de presentación internacional: 23.06.2004

Fecha de prioridad: 25.06.2003

Solicitante: SCHERING CORPORATION et. al.

- 1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.**
- 2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.**
- 3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.**

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada.

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Hebert, W

Tel: + 49 89 2399-2152

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: IN06019

Solicitud Internacional No.: PCT/US2004/020032

Fecha de presentación internacional: 23.06.2004

Fecha de prioridad: 25.06.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 401/14, A61K 31/4545, A61P 35/00.

Solicitante: SCHERING CORPORATION et. al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 6 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

☒	Recuadro I	Base de este informe
☐	Recuadro II	Prioridad
☒	Recuadro III	Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de Invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☐	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☐	Recuadro VII	Defectos en la Solicitud Internacional
☐	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 19.01.2005

Fecha de elaboración de este reporte: 30.06.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen

Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Helps, I

Tel: + 49 89 2399-8209

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☐ a las reivindicaciones Nos.

debido a que:

- ☐ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):
- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel ☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

**Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración**

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-14
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-14
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-6, 9-14
	No:	Reivindicaciones 7,8 ver abajo

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/020032

V. CITACIONES Y EXPLICACIONES

Los siguientes documentos son mencionados en esta opinión escrita.

US-B1-6,576,639	(A)
US-B1-6,358,968	(B)
US-A1-2001 039283	(C)
US-A-5,874,442	(D)
Cancer Research, vol.58, p.4947-56 (1998)	(E)

La nueva forma estructural de los compuestos de la reivindicación 1 esta en presencia de al menos un sustituyente seleccionado de halogeno, OH, oxo ó NH₂ a la posición R1 – R5, o la presencia de al menos un endo o exo enlaces dobles en los anillos sustituidos de aminocarbonil piperidina. La dependencia de la reivindicaciones 2-6 y 10-14, así como también las reivindicaciones 7 y 8 refieren a métodos de tratamiento usando el compuestos de la reivindicación 1, y reivindicación 9 se refieren a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la reivindicación 1 son novedosos por consiguiente. Las reivindicaciones 1 a 14 sin embargo reconocen los requisitos de novedad Art. 33(2) del PCT.

Documento (E) describe el uso de SCH-66336, un compuesto correspondiente al ejemplo 8 del documento (D), como un inhibidor de la transferasa proteína farnesilo para el tratamiento del cáncer. Los presentes compuestos reivindicados son modificaciones estructurales de estos compuestos, con sustituyentes o enlaces dobles que son introducidos a los radicales sustituidos de aminocarbonil piperidina. Se observa que varias modificaciones estructurales de SCH-66336 ya se han investigado. El Documento (A) describe compuestos con patrones alternativos de la substitución en el anillo triciclito, o con un anillo de piridina en lugar de un anillo de un aminocarbonil sustituido en el anillo piperidin. Documento (B) revela derivados sustituidos en el radical aminocarbonil. Documento (C) revela derivados habiendo un grupo limite de tertiaril hidroxí al radical del anillo triciclito. Un experto al observar la alternativa del inhibidor de la transferasa proteína farnesilo por lo tanto habría considerado reivindicado actualmente las modificaciones a la estructura de SCH-66336 con menos posibilidades.

Por consiguiente, el nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT) no puede ser reconocido porque el problema previsto mas lejos del inhibidor de la transferasa proteína farnesilo parece haber sido solucionado de una manera obvia. El nivel inventivo de los compuestos actualmente reivindicados puede ser reconocido si el solicitante pudiera demostrar un efecto inesperado en comparación con el compuesto más cercano del

arte previo, i.e. SCH 66336 en el documento (E), o ejemplo 8 del documento (D). El solicitante se requiere para someter toda la información y argumentos disponibles con el fin de hacer creíble la implicación del nivel inventivo para los compuestos actualmente reivindicados.

Para la evaluación de las reivindicaciones 7 y 8 de la presente, sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia que reivindique el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero permite, sin embargo, reivindicar sobre un compuesto conocido para primero uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To: REINHARDT, Gerard, E. Schering-Plough Corporation Patent Department, K-6-1 1990 2000 Galloping Hill Road Kenilworth, NJ 07033-0530 ETATS-UNIS D'AMERIQUE	PATENT DEPARTMENT RECEIVED JUL 06 2005 Computer Review <u>glt</u> Data Entry Date _____ PA _____ Attny <u>Glt</u> ☐ FILE ☐ CHECK FILE	PCT NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (PCT Rule 71.1) Date of mailing (day/month/year) 30.06.2005
Applicant's or agent's file reference IN06019		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2004/020032	International filing date (day/month/year) 23.06.2004	Priority date (day/month/year) 25.06.2003
Applicant SCHERING CORPORATION et al.		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

 The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/2001).

 Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

 For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

 The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 623858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Hebert, W Tel. +49 89 2399-2152 
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference IN06019	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/16	
International application No. PCT/US2004/020032	International filing date (day/month/year) 23.06.2004	Priority date (day/month/year) 25.06.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D401/14, A61K31/4545, A61P35/00		
Applicant SCHERING CORPORATION et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 19.01.2005	Date of completion of this report 30.06.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399- 3209 Helps, J. 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2004/020032

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-28 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2004/020032

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 7,8 (part)
because:
 - ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 7,8 (part)
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
 - ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**International application No.
PCT/US2004/020032

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-14
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-6,9-14
	No: Claims	7,8 see below

2. Citations and explanations (Rule 70.7):**see separate sheet**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/020032

V. CITATIONS AND EXPLANATIONS

The following documents are cited in this Written Opinion

US-B1-6,576,639	(A)
US-B1-6,358,968	(B)
US-A1-2001 039283	(C)
US-A-5,874,442	(D)
Cancer Research, vol.58, p.4947-56 (1998)	(E)

The novel structural feature of the compounds of claim 1 is the presence of at least one substituent chosen from halogen, OH, oxo or NH₂ at the positions R1-R5, or the presence of at least one endo or exo double bond in the aminocarbonyl substituted piperidine ring. The dependent claims 2-6 and 10-14, as well as claims 7 and 8 drawn to methods of treatment using compounds of claim 1, and claim 9 drawn to pharmaceutical compositions containing compounds of claim 1 are novel by consequence. Claims 1 to 14 therefore meet the Novelty requirements of Article 33(2) PCT.

Document (E) describes the use of SCH-66336, a compound corresponding to example 8 of document (D), as a farnesyl protein transferase inhibitor for the treatment of cancer. The presently claimed compounds are structural modifications of this compound, with substituents or double bonds being introduced to the aminocarbonyl substituted piperidine moiety. It is noted that several structural modifications of SCH-66336 have already been investigated. Document (A) describes compounds with alternative substitution patterns on the tricyclic ring, or with a pyridine ring instead of an aminocarbonyl substituted piperidine ring. Document (B) discloses derivatives substituted on the aminocarbonyl moiety. Document (C) discloses derivatives having a tertiary hydroxy group bound to the tricyclic ring moiety. The skilled man looking for alternative farnesyl protein transferase inhibitors would therefore have considered the presently claimed structural modifications of SCH-66336 as further possibilities.

Consequently, inventive step (Article 33(3) PCT) cannot be recognised because the problem of providing further farnesyl protein transferase inhibitors appears to have been solved in an obvious manner. Inventive step for the presently claimed compounds

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/020032

could be recognised if the Applicant could demonstrate an unexpected effect in comparison with the closest prior art compound, i.e. SCH 66336 in document (E), or example 8 of document (D). The applicant is requested to submit all available information and argumentation in order to make credible the involvement of inventive step for the presently claimed compounds.

For the assessment of the present claims 7 and 8 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 January 2005 (13.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/003120 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/14,
A61K 31/4545, A61P 35/00

(US). MINOR, Keith, P. [US/US]: 7916 Glenway Drive,
Dallas, TX 75249 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2004/020032

(74) Agent: REINHARDT, Gerard, E.; Schering-Plough Cor-
poration, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping
Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(22) International Filing Date: 23 June 2004 (23.06.2004)

(25) Filing Language: English

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

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60482,373 25 June 2003 (25.06.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHER-
ING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill
Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHOWDHURY,
Swapn, K. [US/US]; 7 Sunny Slope Drive, Warren,
NJ 07059 (US). GHOSAL, Anilma [IN/US]; 5005 Hana
Road, Edison, NJ 08817 (US). IANNUCCI, Robert, M.
[US/US]; 66 Monarch Circle, Basking Ridge, NJ 07920
(US). FENG, Wenqing [US/US]; 30 Westgate Drive,
Edison, NJ 08820 (US). CHAN, Tze-Ming [US/US];
497 Jupiter Lane, Bridgewater, NJ 08807 (US). ZBAIDA,
Shmuel [US/US]; 22 Livingston Court, East Brunswick,
NJ 08816 (US). ALTON, Kevin, B. [US/US]; 70 Summit
Avenue, Cedar Knolls, NJ 07927 (US). DOLL, Ronald,
J. [US/US]; 8 Concord Lane, Convent Station, NJ 07960

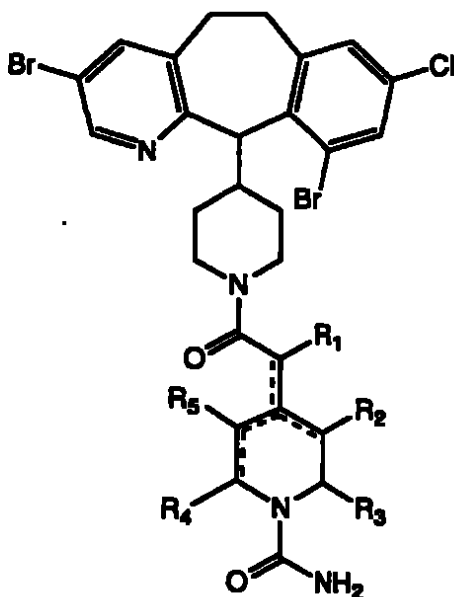
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,

[Continued on next page]

(54) Title: METABOLITES OF TRICYCLIC AMIDES USEFUL FOR INHIBITION OF G-PROTEIN FUNCTION AND METH-
ODS OF TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to
metabolites of tricyclic amides, and structurally related
compounds, represented by the structural formula (I) and
pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates or
esters of the compound of formula (I), wherein: R₁ is
selected from the group consisting of H and =O; R₂-R₃ can
be the same or different, each being independently selected
from the group consisting of H, -OH, halide, -NH₂ and
=O; and, the combination solid-dashed lines independently
represent either single bonds or double bonds, wherein the
number of combination solid-dashed lines that are double
bonds is not greater than 2, and when 2, the double bonds
are not adjacent, and when 0, one of R₁-R₃ is not H. Also
disclosed are methods of treatment of proliferative diseases
and methods for inhibiting the abnormal growth of cells,
and for inhibiting farnesyl protein transferase using the
novel compounds.



CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, HA, HE, HO, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:

17 March 2005

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/14 A61K31/4545 A61P35/00

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)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 576 639 B1 (DOLL ET. AL.) 10 June 2003 (2003-06-10) column 16, line 35 - column 17, line 42; claims; examples	1-14
Y	US 6 358 968 B1 (REMISZEWSKI ET. AL.) 19 March 2002 (2002-03-19) column 2, line 65 - column 4, line 4; claims; examples	1-14
Y	US 2001/039283 A1 (COOPER ET. AL.) 8 November 2001 (2001-11-08) paragraph '0013! - paragraph '0018!; claims; examples	1-14
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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

9 December 2004

Date of mailing of the international search report

16/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patenlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Helps, I

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 874 442 A (DOLL ET. AL.) 23 February 1999 (1999-02-23) cited in the application claims; examples	1-14
Y	MING LIU ET. AL.: "Antitumor Activity of SCH 66336, an Orally Bioavailable Tricyclic Inhibitor of Farnesyl Protein Transferase, in Human Tumor Xenograft Models and Wap-ras Transgenic Mice." CANCER RESEARCH, vol. 58, 1 November 1998 (1998-11-01), pages 4947-4950, XP002096891 tables 1-5	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/020032

183

Box 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.: 7, 8 (part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 7 and 8 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box 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:

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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2004/020032

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6576639	B1	10-06-2003	NONE	
US 6358968	B1	19-03-2002	US 2002119981 A1	29-08-2002
US 2001039283	A1	08-11-2001	US 6239140 B1	29-05-2001
			US 2003092726 A1	15-05-2003
			US 2004157872 A1	12-08-2004
US 5874442	A	23-02-1999	US 6143758 A	07-11-2000
			US 6214828 B1	10-04-2001

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

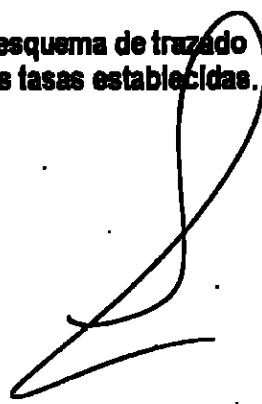
	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION PCT MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA (X)	INCOMPLETA ()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:



REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 155

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	05 128765
	Solicitud internacional	US2004/020032
	Fecha inicio fase nacional	25/01/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	515
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

29 ABR 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa1