

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

06-22836

54. TÍTULO

"PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE 3-(3-FLUORO-4-HIDROXIFENIL)-7-HIDROXINAFTONITRILO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C 41/30, 41/24, 39/38, 253/30, 255/

A61K 31/03, A61P 29/00

71. SOLICITANTE

WYETH

DOMICILIO

MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

7 MAR 2006

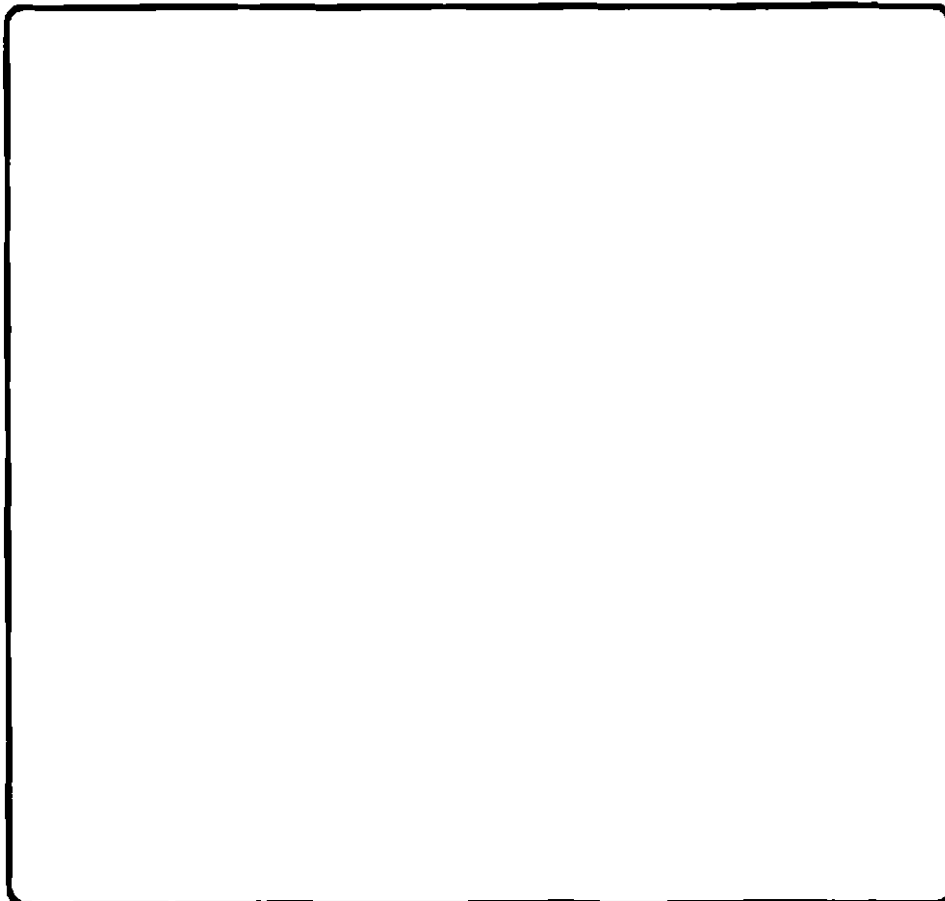
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del 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.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: [Firma manuscrita]

C.C. 39.890.713 Usaquén T.P. 63.215

SUPERINTENDENCIA : 00000000
Radicación : 00000000
Fecha (ano) : 2006-02-27 17:22:52
Trámite : 001 PCT-PROMOT 200 FOLIO 0001 411 PREGUNTAS
Dependencia : 0000 DIVISION DE MANEJO DE RECURSOS

SUPERINTENDENCIA DE ECONOMIA Y COMERCIO

RIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 04 - 14,344
FECHA : FEBRERO 21 DE 2006

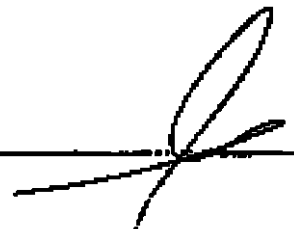
1998 COMBINACION 12002

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PÁGINA	FECHA PAGO	Gr. PAGO
LLINERA Y CIA S. A	COMBINACION	BANCO POPULAR	050-00110-1	35309442	21/02/2006	13,533,000.00

1998 CONCEPTO 12001

CANT. RECIBIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRÁMITES DE SOL. DE PATENTE DE TM	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

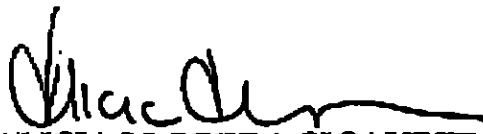
999: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

3

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-582
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en Inglés y en español.

Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Marilyn L. Mitchell
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario

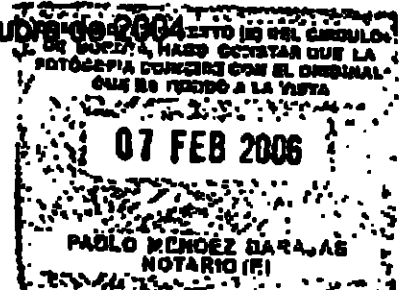
CERTIFICADO

- | | |
|---|--------------------------------|
| 5. en Trenton, New Jersey | 6. el día 7 de octubre de 2004 |
| 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey | |
| 8. No. A210247 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
| Hay un sello dorado. | |

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



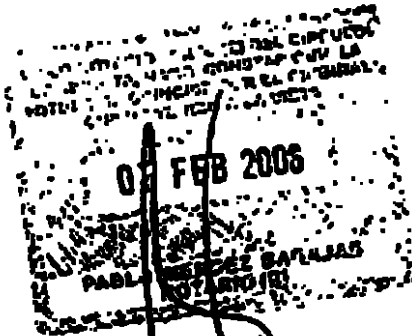
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

283161
An: Fr Escobar
GUTA FIRMA ADEBECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 NOV 10 12:40

1003
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



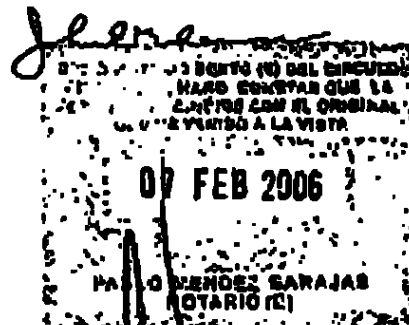
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210247
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Los abajo firmados, WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en Five Giraldi Farms, Madison,
Estado de New Jersey 07940,
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

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

Dado y firmado

The undersigned, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

domiciled at Five Giraldi Farms, Madison,
State of New Jersey 07940,
United States of America

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

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

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

Given and signed this 6th day of October 2004
Wyeth


William H. Canan
Assistant Secretary

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

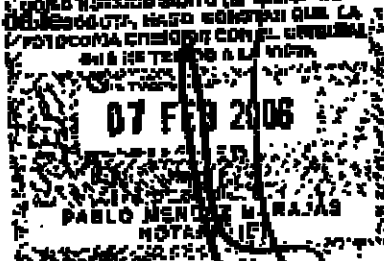
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de WYETH la compañía nombrada en el documento
que antecede, una sociedad debidamente organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este
poder; que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Madison, Estado de New
Jersey, con fecha 4 Febrero, 1926, y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre los que
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey (ss
County of Morris

On this 6th day of October 2004, personally
came, William H. Calnan
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Assistant Secretary of WYETH the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of State of Delaware, United States of
America, domiciled at the City of Madison, County of
Morris, State of New Jersey, United States of
America, legally constituted for a period of tenure not
yet expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of State of Delaware, United
States of America; that the deponent is authorized by
said Company to confer this power of attorney; that
the seal affixed hereunto by the deponent in the
name and on behalf of said Corporation is the
corporate seal thereof; and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company:

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of
February 4, 1926, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true which he attests.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 8, 2005

- FOLIO 7 PUBLICACION
- FOLIOS 8 y 9 TARJETERO

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTÉ DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 13 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante en su país AM101188	PARA FUTURAS ACCIONES	
ver Formas PCT/ISA/22B así como, donde aplique, el texto 3 a continuación.		
Solicitud internacional No. PCT/US2004/026645	Fecha de registro internacional (d/m/año) 02/09/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (d/m/año) 09/09/2003
Solicitante WYETH		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 15. Un ejemplar será transmitido a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Temas del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este tema.

☐ La búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 29.3(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleotídico y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla IX).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla No. IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como la sugirió el solicitante.

☐ como la seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como la seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

AG

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N^o.
PCT/US2004/028643

8

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07C41/30 C07C41/24 C07C39/31 C07C253/30 C07C255/54

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación según el planograma de clasificación)

IPC 7 C07C

Documentación buscada fuera de documentación mínima buscada: ficheros documentales se incluyen en los campos buscados

Base de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, bases de datos usadas)

IPC-Internacional, PAJ, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Checklist de documentos, con indicación, donde sea apropiado, de los campos relevantes	Relevante a la reivindicación N ^o .
X	WO 03/051805 A (WYETH) 26 de Junio de 2003 (2003-06-26) el documento completo	1-19

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.	☒ En el anexo se enumeran menciones de la familia de patentes.
* Categorías típicas de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular "B" documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional "C" documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o qué día para establecer la fecha de publicación de una citación u otra razón especial (según se especifica) "D" documento que se refiere a una revelación oral, una exhibición u otros medios "E" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citada para entender el principio u teoría que sustenta la invención "X" documento de relevancia particular: la invención reivindicada no puede considerarse nueva si no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo "Y" documento de relevancia particular: la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica "Z" documento anterior de la misma familia de patentes
Fecha de la constitución real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
1 de Marzo de 2005	29/04/2005
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europeas, P. O. 5018 Perteniana 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 240-2040, Tx: 31 651 apr nl Fax: (+31-70) 240-2018	Firmado por el examinador Bernard, F

44

Solicitud Internacional No.
PCF/US2004/028645

Solicitud Internacional No.
PCF/US2004/028645

9

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03051805 A	26-06-2003	AU 2002361659 A1	30-06-2003
		CA 2470109 A1	26-06-2003
		EP 1453782 A2	08-09-2004
		WO 03051805 A2	26-06-2003
		US 2003181519 A1	25-09-2003
		US 2004225123 A1	11-11-2004

PATENT COOPERATION TREATY

CC: TAPLOW

10

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

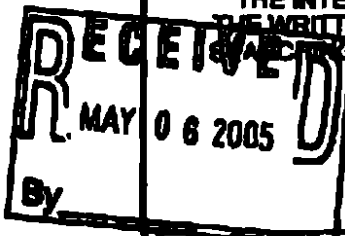
PCT

To:

WYETH

Patent Law Department
Attn. Calnan, William H.
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION



(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

29/04/2005

Applicant's or agent's file reference

AM101188

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2004/028645

International filing date
(day/month/year)

02/09/2004

Applicant

WYETH

DUCKETED

DUE DATE

STAT DATE

BY

6/29/05

ACCT/12/05

RECEIVED

MAY 12 2005

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the international search report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
 - ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 80bis.1 and 80bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 30 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/ISA/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Angela Lopez Navarro

43

11

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the POT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

The applicant has, after having received the International search report, an opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since ☐ parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

Under Article 18, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 25 or, where applicable, Article 41.

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time first expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 48.11).

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 48.2).

Where a demand for international preliminary examination has been so filed, see below.

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by cancelling the text of one or more of the claims in full.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the slides which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is corrected, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 225(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

Letter (Dated 2010)):

The amendments must be submitted with a letter.

The latter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 18(1)" (see below, under "Statement under Article 18(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

44

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added," or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 16 and 18 amended; claims 14, 15 and 19 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 43.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. References to citations, relevant to a given claim, mentioned in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequences if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/selected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/selected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM1 01188	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/028645	International filing date (day/month/year) 02/09/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09/09/2003
Applicant WYETH		

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

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

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

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

6. With regard to the drawings,

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

☐ as suggested by the applicant.

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

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

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US2004/028645

14

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C41/30 C07C41/24 C07C39/38 C07C253/30 C07C255/54

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 C07C

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

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

EPO-Internal, PAJ, CHEN ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant paragraph	Relevant to claim No.
X	WO 03/051805 A (WYETH) 26 June 2003 (2003-06-26) the whole document	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of item 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 not published on or after the international filing date
- "L" document which only shows doubts on priority, distinctness or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- "O" document relating 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
- "Z" documents member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 2005

Date of mailing of the international search report

29/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6090, Patentstr. 2
NL - 8200 AB Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Bertrand, F

17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2004/028645

15

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03051805	A	26-06-2003	AU 2002361659 A1
			CA 2470109 A1
			EP 1453782 A2
			WO 03051805 A2
			US 2003181519 A1
			US 2004225123 A1
			30-06-2003
			26-06-2003
			08-09-2004
			26-06-2003
			25-09-2003
			11-11-2004

AB

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
24 de Marzo de 2005 (24.03.2005)

PCT

(80) Número de Publicación Internacional
WO 2005/026105 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07C 41/34,
41/24, 30/38, 23/30, 23/54

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/025645

(22) Fecha de Registro Internacional:
2 de Septiembre de 2004 (02.09.2004)

(25) Idioma de registro: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Información de Prioridad:
60/501,700 9 de Septiembre de 2003 (09.09.2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): WYETH [US/US]; Five Chalds Farm, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventores:
(1) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): WU, Yanzhong [US/US]; Apt. 4K, 1590 Pelham Parkway South, Brea, NY 10461 (US); REN, Jinxin [US/US]; 193 N. Middletown Road, Nanuet, NY 10954 (US); GILKES, Maureen [US/US]; 43 Parkview Avenue, Elmwood Park, NJ 07407 (US); LEVENT, Mahmut [US/US]; 27 Donald Street, Apt. D, Blauvelt, NJ 07003 (US); SUTHERLAND, Karen Wiggins [GB/US]; 4 Bellmark Drive, New City, NY 10956 (US); RAVEENDRANATH, Padoli [US/US]; 2 Whitman Place, Monroe, NY 10950 (US).

(74) Agente: CALNAN, William, H.; Wyeth, Patent Law Department, Five Chalds Farm, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, GU, HK, HU, ID, IL, IN, 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, TA, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): ARPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la Regla 4.17:

— como derecho del solicitante para solicitar y que se le otorgue una patente (Regla 4.17(i)) para las siguientes designaciones: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, GU, HK, HU, ID, IL, IN, 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, TA, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— como derecho del solicitante para reivindicar la prioridad de la solicitud más temprana (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, GU, HK, HU, ID, IL, IN, 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, TA, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

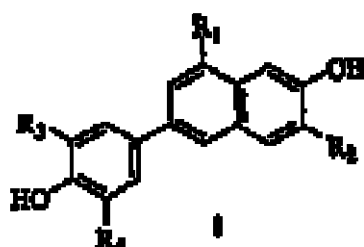
Indicaciones

— con reserva de búsqueda internacional
— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser repudiadas de tener en el caso de rectificación

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
23 de Junio de 2005

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase en "Las Nuevas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada número regular de la Gaceta PCT.

(84) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE 3-(3-FLUORO-4-HIDROXIFENIL)-7-HIDROXINAFTONITRÍLO



(87) Resumen: Un procedimiento para hacer un compuesto de la fórmula I en donde R₁ es CN, F o Cl; R₂ es H o Br; y R₃ y R₄ son cada uno independientemente H o F. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como artritis reumatoide.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date:
24 March 2005 (24.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number:
WO 2005/026105 A3

(51) International Patent Classification: C07C 41/30,
41/34, 39/38, 353/30, 355/54

(21) International Application Number:
PCT/US2004/038645

(22) International Filing Date:
2 September 2004 (02.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/501,700 9 September 2003 (09.09.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Glaxo Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): WU, Yanzhong
[US/US]; Apt. 4K, 1580 Pelham Parkway South, Bronx,
NY 10461 (US). RYAN, James [US/US]; 193 W. Middle-
town Road, Nanuet, NY 10954 (US). GHOSH, Monami
[US/US]; 45 Purdyflow Avenue, Elmwood Park, NJ 07407
(US). LEVENT, Mahmut [US/US]; 27 Donald Street,
Apt. D, Bloomfield, NJ 07003 (US). SUTHERLAND,
Karen, Wiggins [GB/US]; 4 Hailmark Drive, New City,
NY 10956 (US). RAVEENDRANATH, Pannil [US/US];
2 Whisman Place, Monroe, NY 10950 (US).

(74) Agent: CAI, NAN, William, H.; Wyeth, Patent Law De-
partment, Five Glaxo Farms, Madison, NJ 07940, (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AH, 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, GR, GU, HT, 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,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations: 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, GR, GU, HT, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patents (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patents (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, GU, HT,
IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

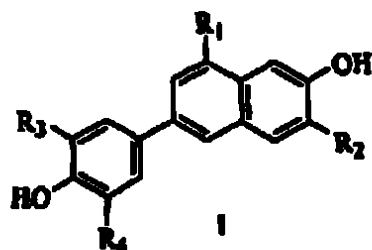
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(ii)) for the following desig-
nations: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL,
IN, IS, JP, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patents (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patents (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, GU, HT,
IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

Published:

— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF 3-(3-FLUORO-4-HYDROXYPHENYL)-7-HYDROXYNAPHTHONITRILE



(57) Abstract: A process for making a compound of formula I wherein R₁ is CN, F or Cl; R₂ is H or Br; and R₃ and R₄ are each independently H or F. These compounds are useful in the treatment of chronic inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis.

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments.

For new-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.

(15) Date of publication of the international search report:
21 June 2005

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

19

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:		PCT																									
ver forma PCT/ISA/220		OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/028645	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02.09.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 09.09.2003																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07C41/30, C07C41/24, C07C39/38, C07C253/30, C07C253/54																											
Solicitante WYETH																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes temas: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Razos de la opinión</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falla de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo u aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida la ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expira más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.				☒	Casilla No. I	Razos de la opinión	☐	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falla de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo u aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Razos de la opinión																									
☐	Casilla No. II	Prioridad																									
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																									
☐	Casilla No. IV	Falla de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo u aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																									
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de la ISA: Oficina Europea de Patentes D-60298 Munich Tel: +49 89 2399 - 0111; 523456 extm d Fax: +49 89 2399 - 4465		Funcionario Autorizado Bertrand, F Teléfono Nu. +49 89 2399-8606																									

42

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ella se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-19
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-19
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-19
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

La citada técnica anterior no revela ninguno de los productos/procesos reivindicados. Al menos hay una diferencia estructural en los ítems descritos en D1, v.g. un grupo hidroxil en lugar de un grupo metoxi o un átomo de halógeno presente/ausente. Por lo tanto, se reconoce novedad (Art. 33(2) PCT).

Sin embargo, no es aparente cuál efecto inesperado se logra respecto a D1. Por ejemplo, la importancia de la protección del segundo grupo hidroxil por metilación es obvia puesto que el primer grupo hidroxil es protegido de la misma manera y se sabe que la desprotección es fácilmente lograda usando un procedimiento análogo sobre el compuesto análogo. Una persona versada en la técnica no hubiese necesariamente escogido una alternativa a D1 según se reivindica, por lo tanto, se reconoce novedad. Pero una persona versada en la técnica hubiese contemplado la alternativa reivindicada y hubiese esperado el resultado deseado. Mientras tanto, no se ha corroborado ningún efecto sorprendente sobre D1, que es la técnica anterior más cercana y debería haberse mencionado y resumido como tal en la descripción para cumplir con los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT.

PATENT COOPERATION T RY

23

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2004/028845

International filing date (day/month/year)
02.09.2004

Priority date (day/month/year)
09.09.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07C41/30, C07C41/24, C07C39/38, C07C253/30, C07C255/54

Applicant
WYETH

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

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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 60.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80239 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523696 optm d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Bertrand, F

Telephone No. +49 89 2369-8606



26

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/028845

24

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation 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)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

24

**WRITTEN PINION F THE
INTERNATI NAL SEARCHING AUTH RITY**International application No.
PCT/US2004/028645

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-19
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/028645

Re Item V

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

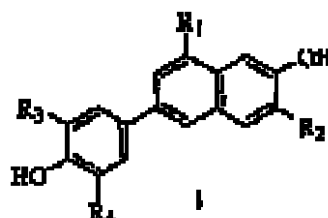
The cited prior art does not disclose any of the claimed product/processes. There is at least one structural difference in the items described in D1, e.g. one hydroxy group instead of a methoxy group or an halogen atom present/absent. Therefore, novelty is acknowledged (Art.33(2)PCT.

However, it is not apparent which unexpected effect is achieved with respect to D1. For instance, the significance of the protection of the second hydroxy group by methylation is obvious since the first hydroxy group is protected in the same way and it is known that the deprotection using a analogous procedure on the analogous compound is easily achieved. One skilled in the art would not necessarily have chosen an alternative to D1 as claimed, therefore novelty is acknowledged. But one skilled in the art would have contemplated the claimed alternative and would have expected the desired result. For the time being, no surprising effect has been substantiated over D1, which is the closest prior art and should have been mentioned and summarized as such in the description to comply with the requirements of Rule 5.1(a)(II) PCT.

PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE 3-(3-FLUORO-4-HIDROXIFENIL)-
7-HIDROXINAFTONITRILLO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Un procedimiento para hacer un compuesto de la
fórmula I



en donde R_1 es CN, F o Cl; R_2 es H o Br; y R_3 y R_4 son
cada uno independientemente H o F. Estos compuestos son útiles
en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas,
tales como artritis reumatoide.

PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE 3-(3-FLUORO-4-HIDROXIFENIL)-
7-HIDROXINAFTONITRILLO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-hidroxinaftonitrilo, un ligando selectivo de receptor-beta de estrógeno, y compuestos análogos e intermediarios relacionados.

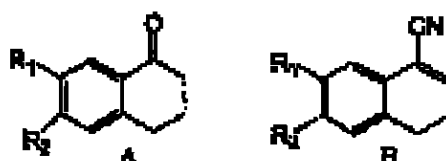
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los estrógenos afectan a muchos sistemas de órganos, y como consecuencia pueden jugar un papel en un número de condiciones o estados de enfermedad. Los receptores de estrógeno son factores de transcripción activados por ligando y pertenecen a la superfamilia de receptores de hormona nuclear que incluye receptores de progesterona, andrógeno, glucocorticoides y mineralocorticoides. Al unirse al ligando, estos receptores se dimerizan y pueden activar la transcripción de genes ya sea al unirse directamente a secuencias de ADN específicas o al interactuar con otros factores de transcripción. Una clase de proteínas también interactúan con los receptores y modulan su actividad de transcripción.

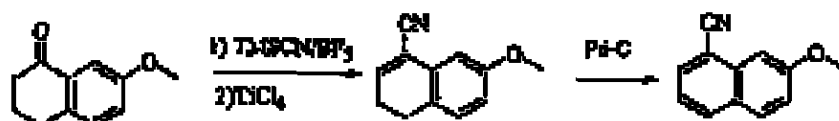
El estrógeno endógeno más potente es 17 β -estradiol, y la actividad de este estrógeno puede ser simulada o bloqueada por muchos compuestos. Algunos compuestos pueden tener actividad mixta, al actuar como un agonista en un tejido

y un antagonista en otra parte; estos se denominan moduladores de receptor de estrógeno selectivos, y son agentes terapéuticos potencialmente útiles. El descubrimiento de dichos compuestos terapéuticamente útiles y métodos eficientes para hacerlos es una meta importante en la industria farmacéutica.

De conformidad con David C. Pryde, et al., Synthesis of 2-Tetralones Via A Novel 1,2-Carbonyl Transposition of 1-Tetralones, Tetrahedron Lett. (1996), 37 (19), 3243-3246, las α -tetralonas A pueden ser convertidas a nitrilos B por reacción con trimetilo-SiCN en presencia de un catalizador de ZnI_2 seguido por la adición de POCl_3 y piridina:



La siguiente conversión de pasos múltiples de 7-metoxi-1-tetralona a 7-metoxi-1-naftonitrilo ha sido descrita por T. Hayashi, et al., Preparation And Binding Affinity of New Porphyrin Host Molecule for Ubiquinone Analogs, Chem. Lett. (1994), (9), 1749-52:

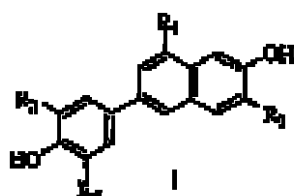


La reacción de acoplamiento de diversos halogenuros de alilo con ácido fenilborónico bajo condiciones libres de solvente se ha reportado con el uso de catalizador de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

bajo condiciones de molienda en molino de bolas. Se añadió NaCl inerte a las mezclas de reacción para hacerles suficientemente polvosas. El orden de la reactividad fue complementario a la reacción de Suzuki normal. S. F. Nielsen, et al., The Suzuki Reaction Under Solvent-Free Conditions, Den. Synthetic Communications (2000), 30 (19), 3501-3503.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención comprende un procedimiento para hacer un compuesto de la fórmula I



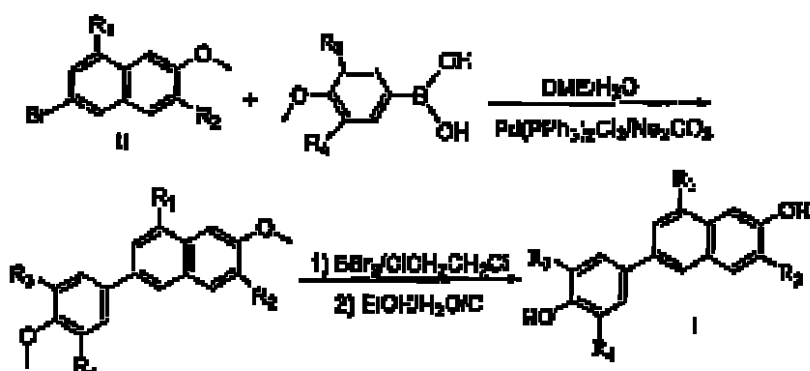
en donde

R_1 es CN, F o Cl;

R_2 es H o Br;

y R_3 y R_4 son cada uno independientemente H o F.

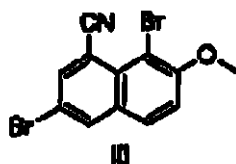
el procedimiento comprende los siguientes pasos de reacción:



Preferiblemente, R_1 es CN, R_2 es H, R_3 es F y/o R_4 es H.

La invención además comprende un método para hacer

el compuesto de la fórmula II en la cual R_1 es CN y R_2 es H, que comprende calentar el compuesto de la fórmula III



con cloruro estanoso en una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico concentrado.

Preferiblemente, este procedimiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 100°C.

Esta invención también provee el compuesto novedoso de la fórmula III y un procedimiento para hacer el mismo mediante la dibromación de 7-metoxi-1-naftonitrilo con el uso de aproximadamente 2-6 equivalentes de bromo en ácido acético a una temperatura de aproximadamente 40-70°C, preferiblemente a aproximadamente 65°C; se puede añadir bisulfito de sodio al final de la reacción para reducir el exceso de bromo. También se provee un procedimiento novedoso para hacer 7-metoxi-1-naftonitrilo, que comprende:

a) mezclar una solución de 7-metoxi-1-tetralona y yoduro de zinc con cianuro de trimetilsililo para formar una mezcla de reacción, preferiblemente en solvente de tolueno a aproximadamente 60°C;

b) añadir oxicloruro de fósforo y piridina a la mezcla de reacción, preferiblemente mediante reflujo durante aproximadamente 6-9 horas, para formar un nitrilo insaturado; y,

c) hacer reaccionar el nitrilo insaturado con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, preferiblemente en tolueno a aproximadamente 60°C, para producir el 7-metoxi-1-naftonitrilo.

Varios objetos y ventajas de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones anexas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto altamente preferido de esta invención ilustrado en el esquema 1, se provee un procedimiento nuevo y mejorado para la producción a gran escala de 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-hidroxi-1-naftonitrilo(1). El material comercial 3,4-dihidro-7-metoxi-1(2H)-naftaleno (7-metoxi-1-tetralona) puede ser transformado en un nitrilo insaturado (3) como se muestra en el esquema 1. La reacción se realiza en solución de tolueno. Al completarse la reacción, es extinguida por solución cáustica. La mezcla de reacción se extrae con tolueno. Después de lavar la solución de tolueno, el nitrilo insaturado crudo (3) es aromatizado directamente en esta solución de tolueno al agitar con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) a 60°C durante 2 hr. El sólido es removido por filtración y el filtrado se lava con solución de hidróxido de sodio y salmuera y respectivamente. La mayor parte del solvente es removida por destilación y heptano se añade para precipitar el producto. 7-metoxi-1-naftonitrilo (4) es aislado. El rendimiento esperado sobre estos dos pasos es por lo menos

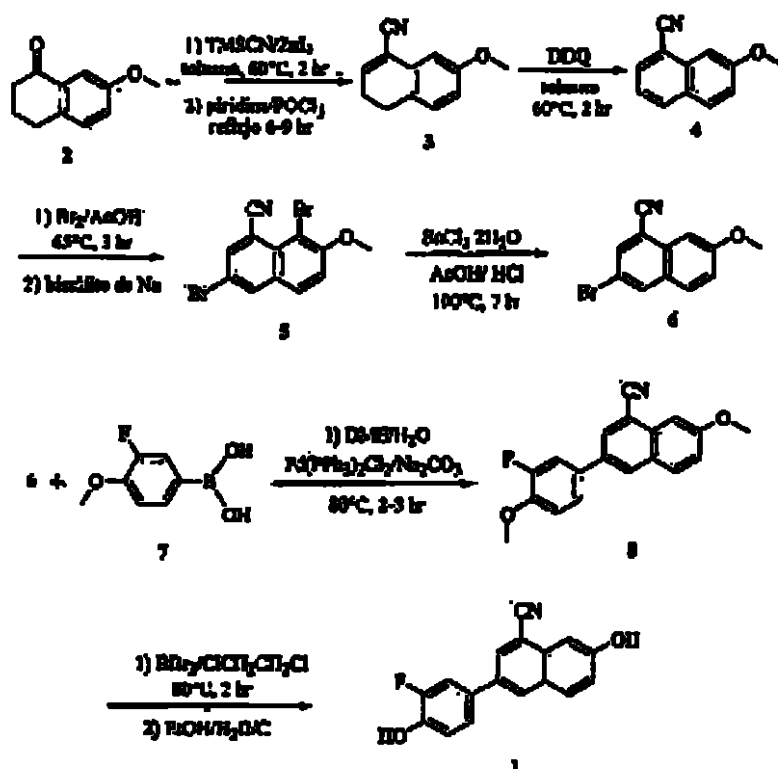
70-75%. Al realizar dos reacciones en el mismo solvente, el aislamiento del intermediario de punto de fusión bajo (3) se puede evitar, lo que mejora la eficiencia y rendimiento.

La bromación de 7-metoxi-1-naftonitrilo (4) con bromo en ácido acético es una reacción muy sensible a la temperatura. El compuesto 8-bromo-7-metoxi-1-naftonitrilo se produce rápidamente a temperatura ambiente con dos equivalentes de bromo. Produce muchas impurezas poli-bromadas cuando la temperatura está por arriba de 70°C. En este procedimiento de la presente invención, 7-metoxi-1-naftonitrilo (4) es di-bromado a 40-70°C con 2-6 equivalentes de bromo en ácido acético. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se extingue con exceso de bisulfito de sodio para reducir exceso de bromo y el producto se precipita y es aislado con un rendimiento esperado del orden de 90-95% con alta pureza. Este dibromuro, sin purificación adicional, se calienta con cloruro estanoso en una mezcla de ácido acético y HCl concentrado a 100°C. El bromo en la posición 8 se reduce selectivamente. El producto, 3-bromo-7-metoxi-1-naftonitrilo (6) se filtra de la mezcla de reacción después de que se completa la reacción. Típicamente, el rendimiento es de 70-80% en 2 pasos con pureza de CLAR de 95%+.

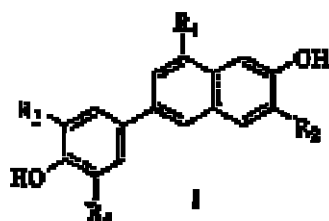
En un procedimiento altamente preferido de esta invención, 3-bromo-7-metoxi-1-naftonitrilo (6) se acopla con ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico, que está comercialmente

disponible, baj la condición de Suzuki bien conocida con el uso de bicarbonato de sodio y una cantidad catalítica de dicloro-bis(trifenilfosfino)paladio (II) en una mezcla de agua y 1,2-dimetoxietano para dar 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-metoxi-1-naftonitrilo (8); típicamente el rendimiento es de aproximadamente 98% con una pureza de CLAR de aproximadamente 95%+. Finalmente, en este procedimiento altamente preferido, 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-metoxi-1-naftonitrilo (8) es desmetilado con el uso de tribromuro de boro a aproximadamente 83°C y recristalizado a partir de una mezcla de agua y etanol para dar 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-hidroxi-1-naftonitrilo (1), típicamente en un rendimiento de aproximadamente 73% con una pureza de CLAR de 99%+.

Esquema de Reacción 1



En un aspecto más amplio de la presente invención, se provee un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I



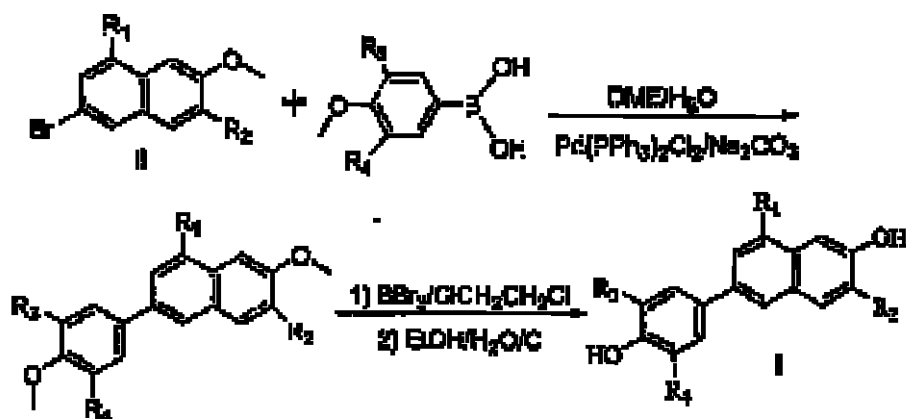
en donde

R_1 es CN, F o Cl;

R_3 es H o Br;

y R_2 y R_4 son cada uno independientemente H o F,

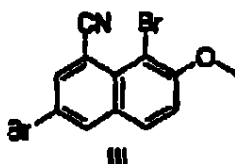
el procedimiento comprende los siguientes pasos de reacción:



El compuesto de la fórmula I es un ligando selectivamente oralmente activo, de receptor-beta de estrógeno. Puede ofrecer utilidad en el tratamiento de enfermedad inflamatoria crónica, aunque está desprovisto de efectos estrogénicos clásicos. La artritis reumatoide es una indicación terapéutica primaria para el compuesto.

En un aspecto preferido de la presente invención, el

compuesto de la fórmula II se obtiene al calentar el compuesto de la fórmula III



con cloruro estanoso en una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico concentrado, muy preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 100°C hasta que se completa la reacción. El compuesto de la fórmula III es novedoso, y la ruta a través de este compuesto en el procedimiento de la presente invención provee un método muy eficiente para producir compuestos de las fórmulas I y II en las cuales $R_1 = \text{CN}$ y $R_2 = \text{H}$ en pureza relativamente alta, comparado con métodos de síntesis conocidos.

De conformidad con un procedimiento preferido de la presente invención, el compuesto de la fórmula III se forma por dibromación de 7-metoxi-1-naftonitrilo, preferiblemente con el uso de bromo en ácido acético a una temperatura que no excede aproximadamente 70°C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo aproximado de 40-70°C, muy preferiblemente a aproximadamente 65°C. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se extingue con bisulfito de sodio para reducir exceso de bromo. El compuesto de la fórmula III se precipita con un rendimiento sorprendentemente alto (típicamente de aproximadamente 90-95%) y pureza (típicamente de aproximadamente 93-95%). Ventajosamente, esta pureza alta

permite que este compuesto se use para hacer el compuesto de la fórmula II sin pasos de purificación adicionales.

Otro aspecto novedoso de la presente invención es la manera altamente eficiente en la cual el compuesto 7-metoxi-1-naftonitrilo se provee al empezar a partir de 7-metoxi-1-tetralona (3,4-dihidro-7-metoxi-1(2H)-naftalenona) sin aislar el nitrilo insaturado intermediario. Un aspecto especialmente novedoso de este procedimiento es el uso de DDQ, preferiblemente en tolueno a temperaturas en el intervalo aproximado de 40-80°C, muy preferiblemente a aproximadamente 50-70°C, y muy preferiblemente a aproximadamente 60°C, para convertir el nitrilo insaturado intermediario a 7-metoxi-1-naftonitrilo en rendimiento relativamente alto.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden formar a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, ácidos acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metansulfónico, naftalensulfónico, bencensulfónico, toluensulfónico, alcanforsulfónico, y ácidos aceptables similarmente conocidos cuando un compuesto de esta invención contiene una porción básica. Las sales también se pueden formar a partir de bases orgánicas e inorgánicas, tales como sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, litio, o potasio) sales de metal, sales de amonio, sales de alquilamonio que

contienen 1-6 átomos de carbono sales de dialquilamonio que contienen 1-6 átomos de carbono en cada grupo alquilo, y sales de trialquilamonio que contienen 1-6 átomos de carbono en cada grupo alquilo, cuando un compuesto de esta invención contiene una porción ácido.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos formados por reacción con ácidos alcanoicos de C₁-C₆.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar ciertas modalidades de la presente invención, pero no deben considerarse como limitantes el alcance de esta invención.

Ejemplo 1

7-Metoxi-1-naftonitrilo

A una solución de 3,4-dihidro-7-metoxi-1(2H)-naftalenona (200 g, 1.14 moles) y yoduro de zinc (9.09 g, 0.0285 moles) en tolueno (600 ml) a 45°C se añade cianuro de trimetilsililo (120 g, 1.21 moles) durante un período de 20 minutos. La mezcla se calienta a 60°C y se agita durante 2 hr. La mezcla se enfría a 35°C y se añaden piridina (79.1 g, 1.71 moles) y oxocloruro de fósforo (262 g, 1.71 moles), respectivamente. La mezcla se calienta a 100°C y se agita durante 6 hr. La mezcla de reacción se enfría a 50°C y se añade a una solución pre-enfriada de hidróxido de sodio (3N, 2 l, 3°C) durante un período de 15 minutos. Se añade tolueno (1.2 l) y la mezcla se enfría a temperatura ambiente. La fase orgánica se separa y se lava con una solución de hidróxido de

sodio (1 N, 2x 1 l), agua (1 l), ácido clorhídrico (3 N, 3x1 l), agua (1 l), solución saturada de bicarbonato de sodio (1 l) y salmuera (1 l), respectivamente.

La capa orgánica se calienta a 45°C y se añade en porciones 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (207 g, 0.912 moles) durante un período de 20 minutos. La mezcla se calienta a 60°C y se agita durante 2 hr y después se enfría a temperatura ambiente. El sólido se remueve por filtración y el filtrado se lava con solución de hidróxido de sodio (2 x 0.8 l) y salmuera (0.8 l), respectivamente. La mayor parte del solvente es removida por destilación y se añade heptano (1 l). El sólido se filtra a 0°C y se seca para dar el compuesto del título (sólido blanco, 130 g, 73%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 8.00 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.94 (dd, 1 H, J = 1.1 Hz, 7.3 Hz), 7.81 (d, 1 H, J = 8.9 Hz), 87.47 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 7.38 (dd, 1 H, J = 7.9 Hz, 8.0 Hz), 7.26 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.9 Hz), 4.00 (s, 3H).

Ejemplo 2

3,8-Dibromo-7-metoxi-1-naftonitrilo

A una suspensión de 7-metoxi-1-naftonitrilo (500 g, 2.73 moles) en ácido acético (5 l) se añade bromo (2.55 kg, 16.0 moles) a 40 a 55°C durante un período de 15 minutos. Después, la mezcla se calienta a 65°C y se agita durante 3 hr. La mezcla se enfría a temperatura ambiente. Una solución de bisulfito de sodio (1.3 kg) en agua (3.0 l) se añade durante

un período de 60 minutos mientras se mantiene la temperatura de reacción por abajo de 40°C. El sólido se filtra y se lava con agua (4 x 2.5 l). Una pequeña cantidad de la muestra se seca y se analiza. El resto del producto húmedo se usa directamente para la reacción del ejemplo 3, siguiente. El compuesto seco es un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3): δ 8.15 (d, 1 H, $J = 2.1$ Hz), 8.10 (d, 1 H, $J = 2.1$ Hz), 7.81 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 7.38 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz), 4.06 (s, 3H).

Ejemplo 3

3-Bromo-7-metoxi-1-naftonitrilo

A una suspensión de 3,8-dibromo-7-metoxi-1-naftonitrilo (1.62 kg) y cloruro de estaño (II) dihidratado (1.24 kg, 5.50 moles) en ácido acético (5 l) se añade HCl conc. (37% en peso, 2.50 l) a través de un embudo de goteo a 100°C durante un período de 2 hr. La mezcla se agita a 100°C durante 4 hr. Después, la mezcla se enfría a temperatura ambiente. El sólido se filtra, se lava con 1% en peso de HCl (2 x 1.00 l), agua (1.00 l) y se seca para dar el compuesto del título como un sólido blanco (524 g, 73%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 8.13 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz), 7.93 (d, 1 H, $J = 1.9$ Hz), 7.72 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz), 7.41 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 7.28 (dd, 1 H, $J = 2.4$ Hz, 9.0 Hz), 3.99 (s, 3H).

Ejemplo 4

3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-7-metoxi-1-naftonitrilo

Una mezcla de 3-bromo-7-metoxi-1-naftonitrilo (100

g, 0.382 moles), carbonato de sodio (121 g, 1.15 moles), diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) (0.27 g, 0.0004 moles), ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico (71.3 g, 0.420 moles), agua (600 ml) y 1,2-dimetoxietano (1000 ml) se calienta a 80°C y se agita durante 2 hr, después se añade agua (600 ml). La mezcla se enfría a temperatura ambiente. El sólido se filtra y se lava con agua (2 x 200 ml) y se seca para producir el compuesto del título como un sólido blanco (118 g, 98%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 8.10 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 8.06 (d, 1 H, J = 1.9 Hz), 7.84 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 7.27-7.47 (m, 4 H), 7.08 (t, 1 H, J = 6.4 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).

Ejemplo 5

3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-7-hidroxi-1-naftonitrilo

A una suspensión de 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-metoxi-1-naftonitrilo (200 g, 0.651 moles) en 1,2-dicloroetano (2000 ml) se añade SnBr₄ (511 g, 2.04 moles) durante un período de 20 minutos, mientras se mantiene la temperatura de reacción por abajo de 40°C. Después, la mezcla se calienta a 83°C y se agita durante 4 hr. La mezcla de reacción se enfría a 3°C y se añade a agua fría (2000 ml) durante un período de 20 minutos. El sólido se filtra y se lava con HCl 0.5 N (4 x 1000 ml), agua (1000 ml) y etanol frío (400 ml) y se seca para dar un producto crudo que puede ser recristalizado a partir de etanol y agua para dar el compuesto del título como un sólido

amarillo pálido (174 g, 96%).

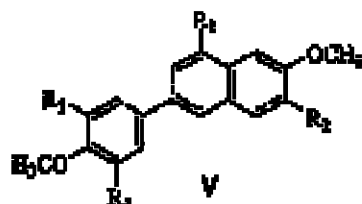
^1H RMN (DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (d, 1 H, $J = 1.9$ Hz), 8.01 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz), 7.71 (dd, 1 H, $J = 2.1$ Hz, 10.8 Hz), 7.52 (dd, 1 H, $J = 2.1$ Hz, 8.4 Hz), 7.36 (d, 1 H, $J = 2.1$ Hz), 7.26 (dd, 1 H, $J = 2.1$ Hz, 8.7 Hz), 7.07 (t, 1 H, $J = 9.0$ Hz).

Muchas variaciones de la presente invención que no se ilustran aquí vendrán a la mente de un experto en la técnica. La presente invención no se limita a las modalidades ilustradas y descritas aquí, sino que abarca todo el material dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

45

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para hacer un compuesto de la fórmula V



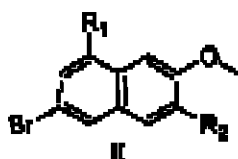
en donde

R_1 es CN, F o Cl;

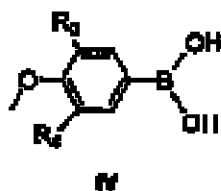
R_2 es H o Br;

y R_3 y R_4 son cada uno independientemente H o F,

el procedimiento caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



en donde R_1 y R_2 son como se definió antes con un compuesto de la fórmula (IV)



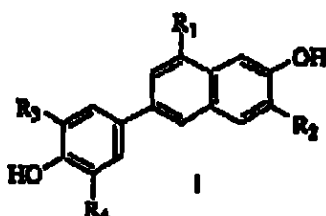
en donde R_3 y R_4 son como se definió antes en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$.

2. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción es conducida en DME/agua en presencia de Na_2CO_3 .

3. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque R_1 es CN.

4. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_2 es H.

5. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende el paso adicional de convertir el compuesto de la fórmula (V) para dar un compuesto de la fórmula (I)



en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se define en la reivindicación 1.

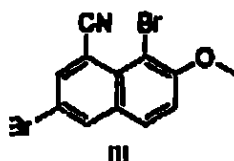
6. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la conversión del compuesto de la fórmula (V) para dar un compuesto de la fórmula (I) se logra mediante reacción con BBr_3 .

7. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5 ó 6, caracterizado porque la conversión del compuesto de la fórmula (V) para dar un compuesto de la fórmula (I) se logra mediante reacción con BBr_3 en $ClCH_2CH_2Cl$, seguido por tratamiento con $EtOH/H_2O/C$.

8. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque además

comprende convertir el compuesto de la fórmula I a una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque además comprende hacer el compuesto de la fórmula II al calentar el compuesto de la fórmula III



con cloruro estanoso en una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico concentrado.

10. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque comprende hacer el compuesto de la fórmula III mediante la dibromación de 7-metoxi-1-naftonitrilo con el uso de aproximadamente 2-6 equivalentes de bromo en ácido acético a una temperatura de aproximadamente 40-70°C.

11. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque además comprende hacer el 7-metoxi-1-naftonitrilo mediante los pasos de:

a) mezclar una solución de 7-metoxi-1-tetralona y yoduro de zinc con cianuro de trimetilsililo para formar una mezcla de reacción;

b) añadir oxicloruro de fósforo y piridina a la mezcla de reacción para formar un nitrilo insaturado; y,

c) hacer reaccionar el nitrilo insaturado con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

12. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_3 es F.

13. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque R_4 es H.

14. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque R_1 es CN y R_2 es H.

15. Un procedimiento para hacer 7-metoxi-1-naftonitrilo caracterizado porque comprende:

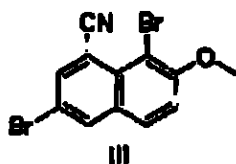
a) mezclar una solución de 7-metoxi-1-tetralona y yoduro de zinc con cianuro de trimetilsililo para formar una mezcla de reacción;

b) añadir oxidicloruro de fósforo y piridina a la mezcla de reacción para formar un nitrilo insaturado; y,

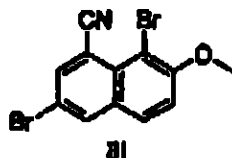
c) hacer reaccionar el nitrilo insaturado con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

16. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el paso c) se lleva a cabo en tolueno a aproximadamente 60°C.

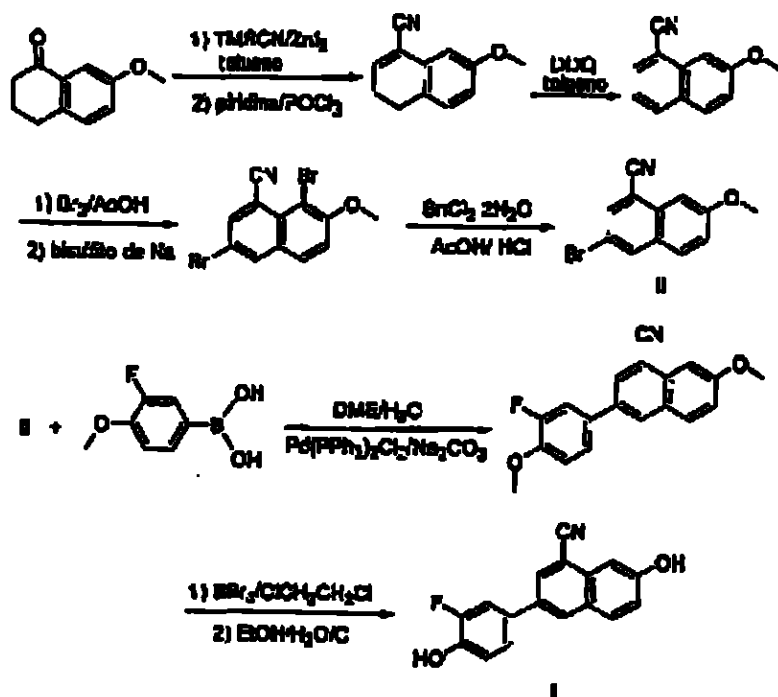
17. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque comprende la dibromación del 7-metoxi-1-naftonitrilo para formar un compuesto de la fórmula III



18. Un compuesto de la fórmula III



19. Un procedimiento para hacer un compuesto de la fórmula I, caracterizado porque comprende la siguiente secuencia de reacciones:



en donde DME se refiere a 1,2-dimetoxietano, TMSCN se refiere a cianuro de trimetilsililo, y DDQ se refiere a 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-03-01-152
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por Barbara A Kiely
- 3. actuando como Notario Público de New Jersey
- 4. lleva el sello/estampilla de Barbara A Kiely, Notario

Certificado

- 5. en Trenton, New Jersey
- 6. el día 15 de diciembre de 2005
- 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
- 8. No. A246698
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma: (ilegible)

Sello del Estado de New Jersey

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 8177/09 MINJUSSTIA
[Signature]
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

DO IT AGAIN
RESPONSE FROM THE JER
JAN 17 P 1:30
OFFICE OF REVALUATIONS
SARINTE DE REGIA LLC

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Anita Escobar
Cuya firma aparece en el
documento reseñado
LAS FUENTES INMUEBLES

SA

49

AM101188 L1

AFFIDAVIT

Yo, William H. Calnan, Subsecretario, Wyeth, mediante el presente certifico que he comparado la copia adjunta con la Cesión original (para el Expediente de Wyeth No. AM101188 L1, correspondiente a U.S.S.N. 80/601.700 y cualquier equivalente legal de ella en un país extranjero, para la invención llamada: "Procedimiento para la Síntesis de 3-(3-Fluor-4-Hidroxifenil)-7-Hidroxdnaftonitrilo") con fecha 18 de agosto de 2003 de Yanzhong Wu, Jianxin Ren, Mousumi Ghosh y Mehmet Lavent; y fechada el 19 de agosto de 2003 de Karen Sutherland; y fechada el 25 de agosto de 2003 de Panoli Raveendranath a Wyeth y que dicha copia es una copia fiel del original.

Fechado este día 12 de diciembre de 2005, en Madison, New Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth
(firma: ilegible)
William H. Calnan
Subsecretario

PARA SER USADO EN COLOMBIA.

2

52

50

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
)
Condado de Morris)

En este día 12 de diciembre de 2005, compareció personalmente ante mí William H. Calnan, Subsecretario de Wyeth, a quien conozco y quien sé que es la persona descrita en el presente y quien ejecutó el instrumento anterior y él reconoció ante mí que él ejecutó el mismo.

(firma: ilegible)
Notario Público

Barbara A. Klehy ID. 33893
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 20 de junio de 2009

53

Expediente No: AM 101188 L1

Patente

Para: ☒ Derechos de los EE.UU. y/o ☒ Extranjeros

Para: ☒ Solicitud de los EE.UU. o ☐ Patente de los EE.UU.

Cesión de Invención

En consideración del pago por parte del CESIONARIO al CEDENTE de una causa contractual adecuada, el recibo de la cual se reconoce por el presente,

CEDENTE:

(1) Nombre Completo del Inventor: Yanzhong WU
Residencia: 1580 Pelham Parkway South, Apt 4K – Bronx, New York 10461
Ciudadanía: Estados Unidos de América

(2) Nombre Completo del Inventor: Jianxin REN
Residencia: 193 North Middletown Road _ Nanuet, New York 10954
Ciudadanía: Estados Unidos de América

(3) Nombre Completo del Inventor: Mousumi GHOSH
Residencia: 45 Parkview Avenue – Elmwood Park, New Jersey 07407
Ciudadanía: Estados Unidos de América

(4) Nombre Completo del Inventor: Mahmut LEVENT
Residencia: 27 Donald Street, Apt D – Bloomfield, New Jersey 07003
Ciudadanía: Estados Unidos de América

(5) Nombre Completo del Inventor: Karen SUTHERLAND

Residencia: 4 Hallmark Drive – New City, New York 10958

Ciudadanía: Reino Unido

(6) Nombre Completo del Inventor: Pano RAVEENDRANATH

Residencia: 2 Whitman Place – Monroe, New York 10950

Ciudadanía: Estados Unidos de América

mediante el presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO:

Wyeth

Five Glinda Farms

Madison, New Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales del CESIONARIO todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos para reivindicar prioridad, en y de la invención llamada:

PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE 3-(3-FLUOR-4-HIDROXIFENIL)-7-HIDROXINAFTONITRIL

é inventada por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si hubiese:

y la cual se encuentra en

[marcar y completar (a), (b), (c), (d) o (e)]

(a) ☐ solicitud de patente de los EE.UU. ejecutada en fecha par con el presente

(b) ☐ solicitud de patente de los EE.UU. ejecutada el:

(c) ☒ solicitud provisional de los EE.UU., no presentada aún,
nombrando al inventor(es) anteriormente nombrado para la
invención anteriormente mencionada

☒ Etiqueta de correo expreso no.: EV 100602564 US

(d) ☐ Solicitud de los EE.UU. No. Serial presentada el:

(e) ☐ Patente de los EE.UU. No. expedida el:

[también marque (f) si la solicitud(es) extranjera también se está cediendo]

(f) ☒ y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

Incluyendo el derecho de reivindicar prioridad, incluyendo cualquiera y todas las mejoras reveladas en el presente y en y para todas las Patentes de Invención que se obtengan para dicha invención por la solicitud anteriormente mencionada o cualquiera provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación o sustituto de la misma presentada subsiguientemente, y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reexpedición o re-examen de la misma.

El CEDENTE por el presente conviene que ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen ha sido hecho o se hará o se celebrará que entre en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza al CESIONARIO para hacer solicitudes por y para recibir Patentes de Invención para dicha invención en cualquiera de dichos países en su propio nombre o en el nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE conviene y acuerda ejecutar o procurar cualquier aseguramiento posterior necesario del título sobre dicha invención y cualquier Patente de Invención que pueda expedirse para ello y, en cualquier momento, a

7

56

solicitud y a expensas del CESIONARIO entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o procedimiento relacionado con ello y a ejecutar todos los documentos que sean necesarios o deseables para perfeccionar el título sobre dicha invención o cualquier Patente de Invención que pueda otorgarse para ello al CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, y que, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO ejecutar cualquier continuación, continuación en parte, divisional, renovación o sustituto de la misma, y en cuanto a Patentes de Invención y reexpedición o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patentes de Invención para dicha invención o parte de la misma, todas las solicitudes y Patentes de Invención que se expidan por el presente se ceden al CESIONARIO, y hará todos los juramentos o declaraciones legales y hará todos los actos legales requeridos para procurar las mismas, sin más compensación, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes para que expida cualquiera y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos para dicha invención, que resulte de cualquiera de las solicitudes anteriormente mencionadas a su CESIONARIO.

(firma: ilegible)

08 / 18 / 2003

Yanzhong WU

L.S.

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)
) ss:
 Condado de Rockland)

El día 18 de agosto de 2003, Yanzhong WU compareció personalmente ante mí, quien sé que son la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

Janice A. White
Notario Público - Estado de Nueva York
No. 01WH6052604
Calificado en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2008

(firma: ilegible)
Notario Público

(firma: ilegible)		08 / 18 / 2003
Jianxin REN	L.S.	Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

El día de 18 de agosto de 2003, Jianxin REN compareció personalmente ante mí, quien sé que son la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

Janice A. White
Notario Público - Estado de Nueva York
No. 01WH6052604
Calificado en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2008

(firma: ilegible)
Notario Público

JB

(firma: ilegible)

18 - agosto - 2003

Mousumi GHOSH

L.S.

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

El día 18 de agosto de 2003, Mousumi GHOSH compareció personalmente ante mí, quien sé que son la persona descrita en y quien ejecutó el Instrumento anterior, y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

Janice A. White
Notario Público - Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Calificado en el Condado de Rockland
La Comisión Expira el 12-26-2006

(firma: ilegible)

Notario Público

(firma: ilegible)

18 - agosto - 2003

Mahmut LEVENT

L.S.

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

El día 18 de agosto de 2003, Mahmut LEVENT compareció personalmente ante mí, quien sé que son la persona descrita en y quien ejecutó el Instrumento

57

anterior, y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

Janice A. White
Notario Público - Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Calificado en el Condado de Rockland
La Comisión Expira el 12-26-2006

(firma: ilegible)
Notario Público

(firma: ilegible)		18 – agosto - 2003
Karen SUTHERLAND	L.S.	Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

El día 19 de agosto de 2003, Karen SUTHERLAND compareció personalmente ante mí, quien sé que son la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

Roseann D. Jastrow
No. 01JA6085816
Calificado en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 01-06-2007

(firma: ilegible)
Notario Público

(firma: ilegible)		25 – agosto - 2003
Pandolf RAVEENDRANATH	L.S.	Fecha

AD

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)
) ss:
 Condado de Rockland)

El día 25 de agosto de 2003, Panolil RAVEENDRANATH compareció personalmente ante mí, quien sé que son la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

Janice A. White
 Notario Público - Estado de Nueva York
 No. 01-WH6052604
 Calificado en el Condado de Rockland
 La Comisión Expira el 12-26-2006

(firma: ilegible)
 Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 1 de marzo de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
 RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
 ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

59

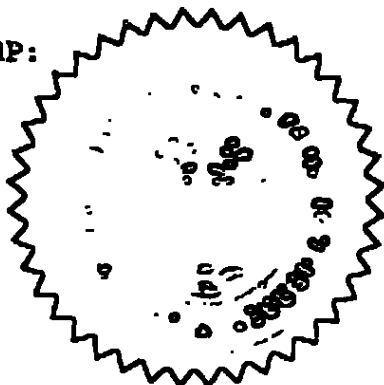
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 15TH DAY OF DECEMBER 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A246696
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E. McCormac

8

AFFIDAVIT

I, William H. Calnan, Assistant Secretary, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for Wyeth Docket No. AM101188 L1, corresponding to U.S.S.N. 60/501,700, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "Process for the Synthesis of 3-(3-Fluoro-4-Hydroxyphenyl)-7-Hydroxynaphthonitrile") dated August 18, 2003 from Yanzhong Wu, Jianxin Ren, Mousumi Ghosh and Mahmut Levent; and dated August 19, 2003 from Karen Sutherland; and dated August 25, 2003 from Panolil Raveendranath to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 24 day of December, 2005, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

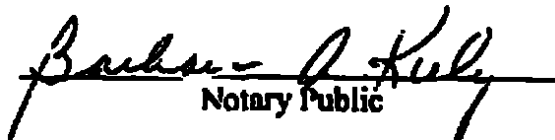

William H. Calnan
Assistant Secretary

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 12th day of December, 2005, before me personally appeared William H. Calnan, Assistant Secretary of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and he acknowledged to me that he executed the same.


Notary Public

Barbara A. Klely ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

61

For: ☒ U.S. and/or ☒ Foreign Rights
For: ☒ U.S. Application or ☐ U.S. Patent

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Yanzhong WU
Residence: 1580 Pelham Parkway South, Apt 4K - Bronx, New York 10461
Citizenship: United States of America

(2) Full Name of Inventor: Jianxin REN
Residence: 193 North Middletown Road - Nanuet, New York 10954
Citizenship: United States of America

(3) Full Name of Inventor: Mousumi GHOSH
Residence: 45 Parkview Avenue - Elmwood Park, New Jersey 07407
Citizenship: United States of America

(4) Full Name of Inventor: Mahmut I. EVENT
Residence: 27 Donald Street, Apt D - Bloomfield, New Jersey 07003
Citizenship: United States of America

(5) Full Name of Inventor: Karen SUTHERLAND
Residence: 4 Hallmark Drive - New City, New York 10956
Citizenship: United Kingdom

(6) Full Name of Inventor: Panoli RAVEENDRANATH
Residence: 2 Whitman Place - Monroe, New York 10950
Citizenship: United States of America

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

64

62

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF 3-(3-FLUORO-4-HYDROXYPHENYL)-7-HYDROXYNAPHTHONITRILE

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in

[check and complete (a), (b), (c), (d) or (e)]

- (a) ☐ U.S. patent application executed on even date herewith.
(b) ☐ U.S. patent application executed on:
(c) ☒ U.S. provisional application, not yet filed, naming the above inventor(s) for the above-entitled invention
☒ Express mail label no.: EV 100602564 US
(d) ☐ U.S. application Application No. filed on:
(e) ☐ U.S. Patent No. issued on:

[also check (f) if foreign application(s) is(are) also being assigned]

- (f) ☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country.

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefor and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefor in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

65

63

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Yanzhong WU L.S. 08/18/2003 Date

ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK }
County of ROCKLAND }

On the 18 day of AUGUST 2003, Yanzhong WU personally appeared before me, 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 and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8082804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

Janice A. White
Notary Public

Jianxin REN L.S. 08/18/2003 Date

ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK }
County of ROCKLAND }

On the 18 day of AUGUST 2003, Jianxin REN personally appeared before me, 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 and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8082804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

Janice A. White
Notary Public

11

64

Mousumi GHOSH L.S. 18 - Aug - 2003 Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York)
County of Rockland) ss:

On the 18 day of AUGUST 2003, Mousumi GHOSH personally appeared before me, 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 and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8062804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

Janice A. White
Notary Public

Mahmut LEVENT L.S. 18 - Aug - 2003 Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York)
County of Rockland) ss:

On the 18 day of AUGUST 2003, Mahmut LEVENT personally appeared before me, 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 and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8062804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

Janice A. White
Notary Public

12

65

Karen SUTHERLAND L.S. Date
Karen Sutherland Aug 19 2003
ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 19th day of August 2003, Karen SUTHERLAND personally appeared before me, 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 and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA008616
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007

Roseann D. Jastrow
Notary Public

Panoli Raveendranath L.S. Date
Panoli RAVEENDRANATH 25 - AUG - 2003

ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK }
County of Rockland } ss:

On the 25 day of AUGUST 2003, Panoli RAVEENDRANATH personally appeared before me, 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 and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH0062804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2016

Janice A. White
Notary Public

66

66

-64-

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 24-

2020
Bogotá D.C.,

67

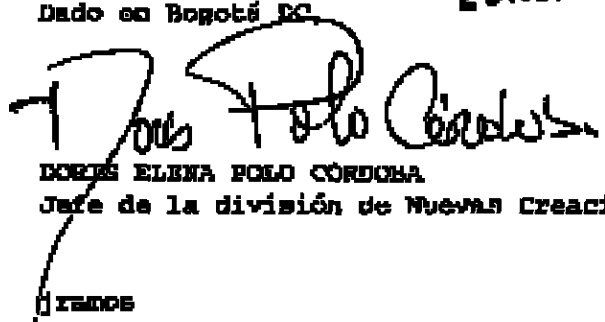
Doctor(a)
LLORENA RICARTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
WYNN

REFERENCIA	Reificación No.	06 22836
	Solicitud internacional	US2004/028648
	Fecha inicio fase nacional	09/04/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	547
	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 (TCP), 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

25 MAYO 2006


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (S)

JRROS