



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

Organización CSA Ltda

Organización CSA Ltda

Organización CSA Ltda

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE N°

**06-23402**

54. TÍTULO "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE 6-AMINO-4-[(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)  
AMINO]-7-ETOXIQUINOLIN-3-CARBONITRILO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 233/43, 233/25, C07D 215/56  
A61K31/47

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. 8 MAR 2006

OK

# PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
 Radicación: 06023402 / 00000000 Folios: 86  
 Fecha (AMD): 2006-03-08 17:36:48  
 Trámite: 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
 Dependencia: 2004 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

15-04-2006

①

### SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

### SOLICITANTE (71)

Nombre: **WYETH** ✓

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, Estado de New Jersey 07940, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América.

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

### IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③

### REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 39.690.713 TP 53.215

④

### INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **DAIGNEAULT Sylvain; MICHALAK Ronald Stanley y BERNATCHEZ Michel.**

Dirección: 201 Rue des Peupliers, Laval-sur-le-Lac, Canadá H7R 1G6; 28 Corners Road, Congers, NY 10920 y 3990 Boul. Gouin-Est. Montreal H1H 1C6.

Nacionalidad o Domicilio: Canadá y Estados Unidos de América

⑤

### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/030219

Fecha: 15/09/04

Publicación Internacional No. WO 2005/028421 A3

Fecha: 31/03/05

⑥

### Título (54)

**"PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE 6-AMINO-4-[(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)AMINO]-7-ETOXIQUINOLIN-3-CARBONITRILLO"**

⑦

**Clasificación Internacional (51)** C07C 233/43, 233/25, 207D25/56, 215/54, A61K 31/47

⑧

### Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US ✓

15/09/03 ✓

60/503,106 ✓

⑨

**Comprobante de Pago No.** 06 - 14.345

**Fecha:** 21-02-06

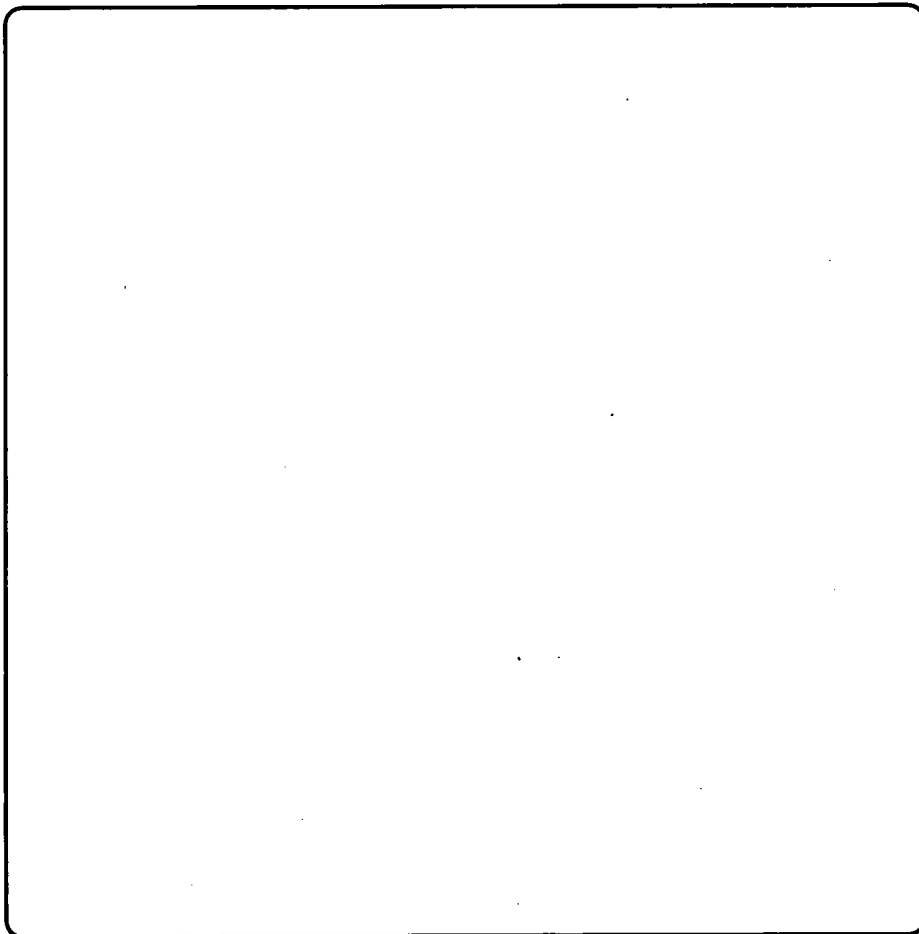
10

## ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del 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 con su traducción.

11

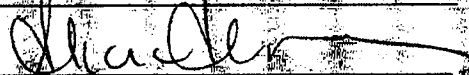
## FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

## SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06023402 00000000      Folios: 86  
Fecha (AMD): 2006-03-08 17:36:48  
Tramite : 011 ACT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREATIVIDADES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 14,345  
FECHA : FEBRERO 21 DE 2006

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 39309442 | 21/02/2006 | 13,533,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 463,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



**ANEXO**

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

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

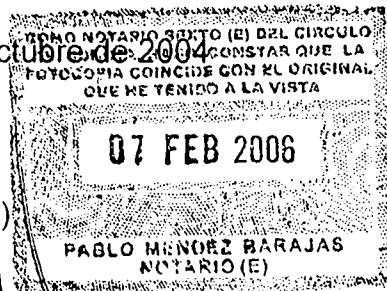
**APOSTILLA**

(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.

TRADUCTOR OFICIAL  
RESOLUCION 2177

*Anita Escobar de Tamayo*  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

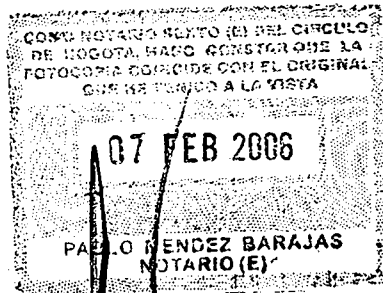
MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

283161  
*Anita Escobar*  
NOTARIA MARCELENE EL  
DOCUMENTO DE EMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 NOV 10 P 10:40

*UCS*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.



5

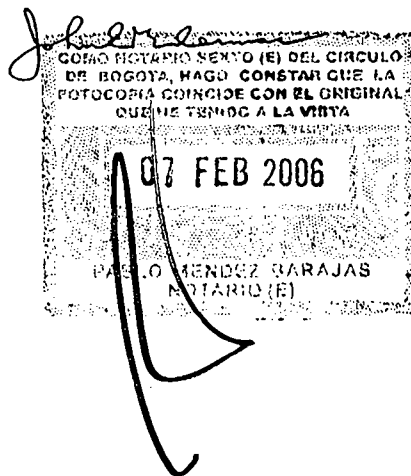
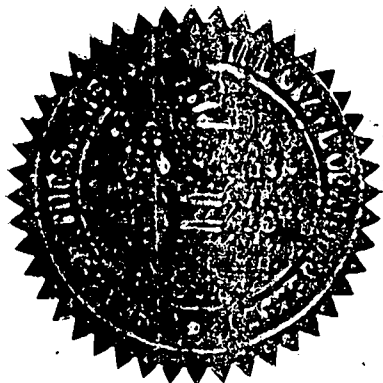
APOSTILLE

(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 Giralda 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 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que 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 resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

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

Dado y firmado

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

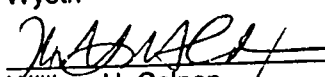
domiciled at **Five Giralda Farms, Madison, State of New Jersey 07940, United States of America**

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

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

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

Given and signed this: 6th day of October 2004  
Wyeth

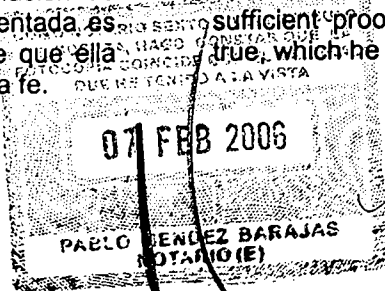
  
William H. Calnan  
Assistant Secretary

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 que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

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 6, 2005

FOLIO 7 - PUBLICACION

FOLIOS 8 Y 9 - TARJETAS

7

**TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES**  
**PCT**  
**REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**  
**(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                       |                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Referencia del archivo del solicitante o del agente<br>AM101016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Para ACCIONES ADICIONALES véase Notificación de Transmisión de Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, cuando se aplicable, el inciso 5 abajo |                                            |
| Solicitud Internacional No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Fecha de presentación internacional (día/mes/año)                                                                                                                     | (Primera) Fecha de prioridad (día/mes/año) |
| PCT/US2004/030219                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 15/09/2004                                                                                                                                                            | 15/09/2003                                 |
| Solicitante: WYETH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                       |                                            |
| Este reporte de búsqueda internacional se ha preparado por esta Autoridad Examinadora Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                       |                                            |
| Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de <u>6</u> hojas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                       |                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica anterior mencionada en este reporte.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                       |                                            |
| <b>1. Bases del reporte</b><br>a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se ha llevado a cabo en base en la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, a menos que se indique de otra manera en este inciso.<br><input type="checkbox"/> La búsqueda internacional se ha llevado a cabo en base en una traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta autoridad (Regla 23.1(b)).<br>b. Con respecto a cualquier secuencia nucleotídica y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional, véase el cuadro No. I. |                                                                                                                                                                       |                                            |
| <b>2. <input type="checkbox"/> Ciertas reivindicaciones no se pueden investigar (véase Cuadro II).</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                       |                                            |
| <b>3. <input checked="" type="checkbox"/> Se carece de unidad de invención (véase Cuadro III).</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                       |                                            |
| <b>4. Con respecto al título,</b><br><input type="checkbox"/> el texto es aprobado como se envía por el solicitante.<br><input checked="" type="checkbox"/> el texto ha sido establecido por esta autoridad para que se lea como sigue:<br>PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE 6-AMINO-4 - [ (3-CLORO-4 - FLUOROFENIL) AMINO] - 7 - ETOXIQUINOLIN-3 - CARBONITRILO                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                       |                                            |
| <b>5. Con respecto al extracto,</b><br><input checked="" type="checkbox"/> el texto es aprobado como se envía por el solicitante.<br><input type="checkbox"/> el texto ha sido establecido de acuerdo con la Regla 38.2(b), por esta autoridad, para que aparezca en el Cuadro IV. El solicitante puede enviar comentarios a esta autoridad, en el mes siguiente a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional.                                                                                                              |                                                                                                                                                                       |                                            |
| <b>6. Con respecto a los dibujos</b><br>a. La figura de los dibujos que se van a publicar es la figura No. _____.<br><input type="checkbox"/> como se sugiere por el solicitante<br><input type="checkbox"/> debido a que el solicitante no sugiere una figura.<br><input type="checkbox"/> debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                       |                                            |
| b. <input type="checkbox"/> ninguna de las figuras se ha publicado con el extracto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                       |                                            |

Forma PCT/ISA/210 (primera hoja) (Enero del 2004)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                           | Solicitud Internacional No.<br>PCT/US2004/030219                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA OBJETO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| IPC 7 C07C233/43 C07C233/25 C07D215/56 C07D215/54<br>Conforme con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o bien, tanto con la clasificación nacional como la IPC.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)<br>IPC 7 C07C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Otros documentos consultados además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos forman parte de los sectores comprendidos por la búsqueda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y términos de búsqueda utilizados,<br>EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Categoría*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Cita del documento con indicación, cuando sea apropiado de los pasajes pertinentes                                                                                                        | No. de las reivindicaciones a las que se refieren                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US 6 002 008 A (JOHNSON BERNARD D ET AL)<br>14 de diciembre de 1999 (1999-12-14)<br>mencionado en la solicitud<br>columna 1, línea 7 - línea 16<br>columna 5, fórmula 1<br>ejemplos 7, 32 | 1,6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> Se anexan documentos adicionales en la continuación del cuadro C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> Véase anexo de familia de patentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| *Categorías especiales de documentos citados:<br>"A" documento que define el estado general de la técnica, no considerado como particularmente pertinente<br>"E" documento anterior, publicado ya sea en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a la misma<br>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de cita o por una razón especial (como la indicada)<br>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro tipo de medio<br>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada |                                                                                                                                                                                           | "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de solicitud internacional o fecha de prioridad y que no se contraponga con la solicitud mencionada para comprender el principio a la teoría que constituye la base de la invención<br>"X" documento particularmente pertinente: la invención reivindicada no puede considerarse como nueva ni que implique una actividad inventiva cuando el documento se toma solo.<br>"Y" documento particularmente pertinente: la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia<br>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes |
| Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                           | Fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 15 de diciembre del 2004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                           | 08.04.2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Nombre y dirección postal de la ISA<br>Oficina de Patente Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                           | Firma del Funcionario que autoriza<br><br>Hoepfner, W                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

9.

| REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Solicitud Internacional No.<br>PCT/US2004/030219 |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                  |
| Categoría*                                            | Identificación del documento con indicación, en caso necesario, de los pasajes pertinentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Número de reivindicaciones relevantes            |
| A                                                     | <p>A. WISSNER ET AL.: "Síntesis y relaciones Estructura-Actividad de 4-anilinoquinolin-3-carbonitrilos 6,7-disustituídos. El diseño de un inhibidor activo oralmente, irreversible de la actividad de tirosina quinasa del receptor-2- del factor epidérmico (EGFR) y del receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2)"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.,<br/>vol. 46, 12 de febrero del 2002 (2002-02-12),<br/>páginas 49-63, XP002310736</p> <p>US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON.<br/>página 50, columna derecha, compuesto no.<br/>7b, 7c, 8b, 8c</p> <p style="text-align: center;">-----</p> | 1,6                                              |
| A                                                     | <p>A. WISSNER ET AL.: "Síntesis y actividades inhibidoras EGFR y HER-2 de 4-anilinoquinolin-3-carbonitrilos: Análogos de tres 4-anilinoquinazolininas importantes actualmente sometidas a evaluación clínica como agentes antitumor terapéuticos"</p> <p>BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,<br/>vol. 12, 2002, páginas 2893-2897,<br/>XP002310737</p> <p>GB, OXFORD,<br/>página 2895, columna derecha, compuestos no.<br/>24, 25</p> <p style="text-align: center;">-----</p>                                                                                                                                           | 1.6                                              |

12

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Solicitud Internacional No.<br>PCT/US2004/030219 |
| Cuadro II. Observaciones en las que ciertas reivindicaciones se encontraron no examinables (Continuación del inciso 2 de la primera hoja)                                                                                                                                                                                                     |                                                  |
| Este reporte de búsqueda internacional no se ha establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones                                                                                                                                                                                      |                                                  |
| 1. <input type="checkbox"/> Reivindicaciones Números:<br>debido a que se relacionan con materia objeto la cual no se requiere investigar por esta autoridad, específicamente:                                                                                                                                                                 |                                                  |
| 2. <input type="checkbox"/> Reivindicaciones Números:<br>debido a que se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos en la medida en que no se puede llevar a cabo un examen internacional con sentido, específicamente:                                                             |                                                  |
| 3. <input type="checkbox"/> Reivindicaciones Números:<br>debido a que son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con el segundo y tercer párrafos de la Regla 6.4(a).                                                                                                                                                 |                                                  |
| <b>Cuadro III Observaciones en las que se carece de unidad de la invención (continuación del inciso 3 de la primera hoja)</b>                                                                                                                                                                                                                 |                                                  |
| Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, como sigue:                                                                                                                                                                                                                          |                                                  |
| véase hoja adicional                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                  |
| 1. <input type="checkbox"/> En la medida en que todos los derechos de búsqueda adicional requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este reporte de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones susceptibles de examen.                                                                                          |                                                  |
| 2. <input type="checkbox"/> En la medida en que todas las reivindicaciones susceptibles de examen fueron examinadas sin esfuerzo que justifique un derecho adicional, esta Autoridad no solicita el pago de ningún derecho adicional                                                                                                          |                                                  |
| 3. <input type="checkbox"/> En la medida en que únicamente parte de los derechos de búsqueda adicional requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este reporte de búsqueda internacional abarca únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron los derechos, específicamente, las reivindicaciones números: |                                                  |
| 4. <input checked="" type="checkbox"/> No se pagaron oportunamente los derechos de búsqueda internacional requeridos por el solicitante. En consecuencia, este reporte de búsqueda internacional se restringe a la invención mencionada primero en las reivindicaciones; que está cubierta por las reivindicaciones números:                  |                                                  |
| 1,6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                  |
| <b>Observación bajo protesta</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                  |
| <input type="checkbox"/> Los derechos de examen adicional están acompañados por la protesta del solicitante.<br><input type="checkbox"/> No hay protesta que acompañe el pago de derecho de examen adicional.                                                                                                                                 |                                                  |

**REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**Solicitud Internacional Número:  
PCT/US2004/030219**INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUACIÓN DE PCT/ISA/210**

Esta autoridad examinadora internacional encontró grupos (múltiples) de invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

**1. Reivindicaciones: 1,6**

Suministro del éster etílico del ácido 3-[(4-acetamido-3-etoxi)anilin]-2-cianopropiónico y 4-acetamido-3-etoxianilina como intermediarios en un procedimiento para la preparación de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo.

**2. Reivindicaciones: 2,3**

Suministro de 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxi-6-N-acetilquinolina y 4-cloro-3-ciano-7-etoxi-6-N-acetilquinolina como intermediarios en un procedimiento para la preparación de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo

**3. Reivindicaciones: 4, 5, 9-17**

Suministro de N-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il}-acetamida como intermediario en un procedimiento para la preparación de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo, suministro de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo como producto de un procedimiento y suministro de dicho proceso como tal.

**4. Reivindicaciones: 7, 8**

Suministro de 2-acetamido-5-nitrofenol y 4-acetamido-3-etoxinitrobenzo como intermediarios en un procedimiento para la preparación de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo

12

| REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL<br>Información sobre miembros de familia de patentes |                      |                                    | Solicitud Internacional No.<br>PCT/US2004/030219 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Documento de patente citado<br>en el reporte de búsqueda                               | Fecha de publicación | Miembros de la familia de patentes | Fecha de publicación                             |
| US 6002008                      A                                                      | 14-12-1999           | NINGUNO                            |                                                  |

15

# TENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

APR 13 2005

PCT G. ESPOSITO

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

WYETH  
Patent Law Department  
Attn. Goudie, Joy S.  
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)

08/04/2005

Applicant's or agent's file reference

AM101016

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2004/030219

International filing date  
(day/month/year)

15/09/2004

Applicant

WYETH

DOCKETED  
DUE DATE  
STAT DATE  
BY: MD 9/11/8

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 19:**

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 90bis.1 and 90bis.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 **19 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 **20 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 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/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 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Véronique Cornudet

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

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

### INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all 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 (see *PCT Applicant's Guide*, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

#### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, 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 28 or, where applicable, Article 41.

#### When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit 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 46.1).

#### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

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

#### How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims 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 cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

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

#### What documents must/may accompany the amendments?

##### Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(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.**

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

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, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 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 46.4)**

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. Reference to citations relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

### **Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed**

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1 bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43 bis.1(c)).

### **Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase**

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

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

# PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                           |                                                                                                  |                                                                |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>AM101016</b>  | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                                |
| International application No.<br><b>PCT/US2004/030219</b> | International filing date (day/month/year)<br><b>15/09/2004</b>                                  | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br><b>15/09/2003</b> |
| Applicant<br><br><b>WYETH</b>                             |                                                                                                  |                                                                |

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 6 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:

PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF 6-AMINO-4-[(3-CHLORO-4-FLUOROPHENYL) AMINO] - 7-ETHOXY-QUINOLINE-3-CARBONITRILE

**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  
PC 1/US2004/030219

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C233/43 C07C233/25 C07D215/56 C07D215/54

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

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category <sup>o</sup> | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                           | Relevant to claim No. |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A                     | US 6 002 008 A (JOHNSON BERNARD D ET AL)<br>14 December 1999 (1999-12-14)<br>cited in the application<br>column 1, line 7 - line 16<br>column 5, formula 1<br>examples 7,32<br>-----<br>-/-- | 1,6                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.<sup>o</sup> Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 December 2004

Date of mailing of the international search report

08. 04. 2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Hoepfner, W

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/030219

18

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Relevant to claim No. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | <p>A. WISSNER ET AL.: "Synthesis and Structure-Activity Relationships of 6,7-Disubstituted 4-Anilinoquinoline-3-carbonitriles. The Design of an Orally Active, Irreversible Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and the Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2)"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.,<br/>vol. 46, 12 February 2002 (2002-02-12),<br/>pages 49-63, XP002310736<br/>US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON.<br/>page 50, right-hand column, compds. no.<br/>7b, 7c, 8b, 8c</p> <p>-----</p> | 1,6                   |
| A          | <p>A. WISSNER ET AL.: "Syntheses and EGFR and HER-2 Kinase Inhibitory Activities of 4-Anilinoquinoline-3-carbonitriles: Analogues of Three Important 4-Anilinoquinazolines Currently Undergoing Clinical Evaluation as Therapeutic Antitumor Agents"</p> <p>BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,<br/>vol. 12, 2002, pages 2893-2897,<br/>XP002310737<br/>GB, OXFORD<br/>page 2895, right-hand column, compds. no.<br/>24, 25</p> <p>-----</p>                                                                                                                         | 1,6                   |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2004/030219

19

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

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

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

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

1, 6

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1, 6

Provision of  
3-[(4-acetamido-3-ethoxy)aniline]-2-cyanopropenoic acid  
ethyl ester and 4-acetamido-3-ethoxyaniline as  
intermediates in a process for the preparation of  
6-amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-  
3-carbonitrile.

---

2. claims: 2, 3

Provision of 3-cyano-7-ethoxy-4-hydroxy-6-N-acetylquinoline  
and 4-chloro-3-cyano-7-ethoxy-6-N-acetylquinoline as  
intermediates in a process for the preparation of  
6-amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-  
3-carbonitrile.

---

3. claims: 4, 5, 9-17

Provision of  
N-{4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-3-cyano-7-ethoxyquinol  
in-6-yl}-acetamide as intermediate in a process for the  
preparation of  
6-amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-  
3-carbonitrile, provision of  
6-amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-  
3-carbonitrile as product of the said process and provision  
of the said process as such.

---

4. claims: 7, 8

Provision of 2-acetamido-5-nitrophenol and  
4-acetamido-3-ethoxynitrobenzene as intermediates in a  
process for the preparation of  
6-amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-  
3-carbonitrile.

---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

### Information on patent family members

**International Application No**

PC1/US2004/030219

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 6002008                                | A                   | 14-12-1999                 | NONE                |
| -----                                     |                     |                            |                     |

22

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTE (PCT)  
VERSION CORREGIDA

(19) Organización Mundial de  
Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(código de barras)

(43) Fecha de publicación Internacional:  
31 de marzo del 2005 (31.03.2005)

PCT

(10) Número de Publicación/Internacional  
WO 2005/028421 A3

(51) Clasificación de Patente Internacional<sup>7</sup>: C07C 233/43,  
233/25, C07D 215/56, 215/54

(21) Solicitud Internacional Número: PCT/US2004/030219

(22) Fecha de Presentación Internacional:  
15 de septiembre del 2004 (15.09.2004)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:  
60/503,106 15 de septiembre del 2003 (15.09.2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EU):  
WYETH [US/US]; A Corporation of the State of Delaware, Five  
Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventores;y

(75) Inventores/Solicitantes (para EU únicamente):  
DAIGNEAULT, Sylvain [CA/CA]; 201 des Peupliers, Laval-sur-  
le-Lac, Canadá H7R 1G6 (CA). MICHALAK, Ronald, Stanley  
[US/US]; 28 Corners Road, Congers, NY 10920 (US).  
BERNATCHEZ, Michel [CA/CA]; 3990 Boul. Gouin-Est.  
Montreal H1H 1C6 (CA)

(74) Agentes: GOUDIE, Joy, S. et al.; Wyeth, Patent Law  
Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Estados designados (a menos que se indique de otra manera  
para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CQ, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,  
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera  
para cada clase de protección regional disponible): patente ARIPO  
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), patente Euroasiática (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, SE, SI, SK,  
TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Declaraciones bajo la Regla 4.17:**

Respecto a la intitulación del solicitante para aplicar y para que se  
otorgue una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes  
designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BG,  
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,  
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. patente  
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,  
UG, ZM, ZW), patente euroasiática (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,  
SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

respecto a la intitulación del solicitante para reclamar la prioridad  
de una solicitud anterior (Regla 4.17(iii)) para las siguientes  
designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,  
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,  
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,  
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW. patente ARIPO  
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), patente euroasiática (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, SE, SI, SK,  
TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicación**

con reporte de búsqueda internacional  
- antes de la expiración del tiempo límite para enmendar las  
reivindicaciones y para que se publique nuevamente en el caso de  
recepción de enmiendas.

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional  
19 de mayo del 2005

(48) Fecha de publicación de esta versión corregida  
16 de junio del 2005

**(15) Información de**

véase Gaceta PCT No. 24/2005 del 16 de junio del 2005, Sección II

Para el código de dos letras y otras abreviaturas, véanse las "Notas de  
guía respecto a códigos de abreviaturas" que aparecen al principio de  
cada publicación regular de la gaceta PCT.

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE 6-AMINO-4-[(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)AMINO]-7-  
ETOXIQUINOLIN-3-CARBONITRILLO

(57) Resumen: La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de 6-amino-4-(3-cloro-4-  
fluorofenilamino)-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo que comprende las etapas y productos que se describen dentro de esta solicitud.

## CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
31 March 2005 (31.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2005/028421 A3**

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: **C07C 233/43**,  
233/25, C07D 215/56, 215/54

(21) International Application Number:  
PCT/US2004/030219

(22) International Filing Date:  
15 September 2004 (15.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/503,106 15 September 2003 (15.09.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **WYETH**  
[US/US]; A Corporation of the State of Delaware, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DAIGNEAULT**,  
Sylvain [CA/CA]; 201 des Peupliers, Laval-sur-le-Lac,  
Canada H7R 1G6 (CA). **MICHALAK**, Ronald, Stanley  
[US/US]; 28 Corners Road, Congers, NY 10920  
(US). **BERNATCHEZ**, Michel [CA/CA]; 3990 Boul.  
Gouin-Est, Montreal H1H 1C6 (CA).

(74) Agents: **GOUDIE**, Joy, S. et al.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

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

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

## Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

## Published:

— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:  
19 May 2005

(48) Date of publication of this corrected version:  
16 June 2005

(15) Information about Correction:  
see PCT Gazette No. 24/2005 of 16 June 2005, Section II

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF 6-AMINO-4-[(3-CHLORO-4-FLUOROPHENYL)AMINO]-7-ETHOXY-QUINOLINE-3-CARBONITRILE

(57) Abstract: The present invention provides a process for the preparation of 6-amino-4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-ethoxy-quinoline-3-carbonitrile comprising the steps and products disclosed within this application.

WO 2005/028421 A3



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

# TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la  
AUTORIDAD EXAMINADORA INTERNACIONAL

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Para:<br>véase forma PCT/ISA/220                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                      | <b>PCT</b><br><br>OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE<br>BÚSQUEDA INTERNACIONAL<br><br>(PCT Regla 43 bis.1)<br>Fecha de envío por correo (día/mes/año)      véase forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |
| Referencia del archivo del solicitante o agente<br>véase forma PCT/ISA/220                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                      | PARA ACCIÓN ADICIONAL<br>véase párrafo 2 a continuación                                                                                                                                           |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |
| Solicitud internacional No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Fecha de presentación internacional (día/mes/año)                                                                                                                                    | Fecha de prioridad (día/mes/año)                                                                                                                                                                  |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |
| PCT/US20004/030219                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 15.09.2004                                                                                                                                                                           | 15.09.2003                                                                                                                                                                                        |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |
| Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC<br>C07C233/43, C07C233/25, C07D215/56, C07D215/54                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |
| Solicitante<br>WYETH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |
| <p>1. Esta opinión contiene indicaciones en relación a los siguientes incisos:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Cuadro No. I</td> <td>Base de la opinión</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Cuadro No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Cuadro No. III</td> <td>Carencia de establecimiento de la opinión respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Cuadro IV</td> <td>Carencia de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Cuadro V</td> <td>Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial, con citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Cuadro No. VI</td> <td>Ciertos documentos mencionados</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Cuadro No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Cuadro No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional.</td> </tr> </table> <p>2. ACCIÓN ADICIONAL</p> <p>Si se realiza una demanda por un examen Preliminar Internacional, está opinión actualmente se considerará que es una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional ("IPEA"). No obstante, esto no se aplica cuando el solicitante selecciona a una autoridad diferente a esta para que sea la IPEA y se selecciona que la IPEA sea notificada por la Oficina Internacional bajo la regla 66.1bis(b) de que las opiniones escritas de esta Autoridad Investigadora Internacional no se consideren así.</p> <p>Si esta opinión, como se proporciona en lo anterior, considera que debe ser una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a enviar a la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con las enmiendas, antes de la expiración de los tres meses a partir de la fecha de envío por correo de la forma PCT/ISA/220 o antes de la expiración de los 22 meses a partir de la fecha de prioridad, lo que expire posteriormente.</p> <p>Para opciones adicionales, véase la forma PCT/ISA/220.</p> <p>3. Para detalles adicionales, véanse las notas a la forma PCT/ISA/220</p> |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   |  | <input checked="" type="checkbox"/> Cuadro No. I | Base de la opinión | <input checked="" type="checkbox"/> Cuadro No. II | Prioridad | <input checked="" type="checkbox"/> Cuadro No. III | Carencia de establecimiento de la opinión respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial | <input checked="" type="checkbox"/> Cuadro IV | Carencia de unidad de invención | <input checked="" type="checkbox"/> Cuadro V | Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial, con citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración. | <input type="checkbox"/> Cuadro No. VI | Ciertos documentos mencionados | <input checked="" type="checkbox"/> Cuadro No. VII | Ciertos defectos en la solicitud internacional | <input type="checkbox"/> Cuadro No. VIII | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional. |
| <input checked="" type="checkbox"/> Cuadro No. I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Base de la opinión                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                   |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> Cuadro No. II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Prioridad                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                   |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> Cuadro No. III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Carencia de establecimiento de la opinión respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial                                                                          |                                                                                                                                                                                                   |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> Cuadro IV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Carencia de unidad de invención                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> Cuadro V                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial, con citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración. |                                                                                                                                                                                                   |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |
| <input type="checkbox"/> Cuadro No. VI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ciertos documentos mencionados                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                   |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> Cuadro No. VII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ciertos defectos en la solicitud internacional                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                   |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |
| <input type="checkbox"/> Cuadro No. VIII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional.                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |
| Nombre y dirección Postal de la ISA/<br><br>Oficina Europea de Patentes-Gitschiner Str. 103<br>D-10958 Berlin (SELLO)<br>Tel. +49 30 25901 - 0<br>Fax: +49 30 25901 - 840                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                      | Funcionario Autorizado<br><br>Hoepfner, W (SELLO)<br><br>Teléfono No. +49 30 25901-337                                                                                                            |  |                                                  |                    |                                                   |           |                                                    |                                                                                                             |                                               |                                 |                                              |                                                                                                                                                                                      |                                        |                                |                                                    |                                                |                                          |                                                         |

Forma (PCT/ISA/237)(Carátula) (Enero del 2004)

25

28

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE  
BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.  
PCT/US20004/030219

**Cuadro I. Bases de la opinión**

1. Con respecto al **Idioma**, esta opinión se ha establecido en base en la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otra manera bajo este inciso.

- ☐ Esta opinión ha establecido en base en la traducción del idioma original al siguiente idioma -----, el cual es el idioma de una traducción presentada para los propósitos de investigación Internacional (bajo las reglas 12.3 y 23.1 (b)).

2. Con respecto a cualquier **secuencia nucleotídica o de aminoácidos** descrita en la solicitud internacional y necesaria para la invención reclamada, esta opinión se ha establecido en base en:

a. Tipo de material

- ☐ una lista de secuencia  
☐ una o varias tablas relacionadas con la lista de secuencia

b. formato del material:

- ☐ en formato escrito  
☐ en una forma legible en computadora

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional como se presentó  
☐ presentado junto con la solicitud internacional en una forma legible en computadora  
☐ proporcionado posteriormente a esta Autoridad con el propósito de investigación.

3. ☐ Además, en el caso de que se hayan presentado o suministrado más de una versión o copia de la lista de secuencias o de una tabla en relación a la misma, se debe proporcionar las declaraciones requeridas de que en la información en las copias subsecuentes o adicionales es idéntica a la de la solicitud como se presentó y que no sobrepasa a la solicitud como se presentó, cuando sea apropiado

4. Comentarios adicionales:

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE  
BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/US20004/030219

**Cuadro II. Prioridad**

1. ☒ No se han presentado los siguientes documentos:

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reclamado (regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reclamado (regla 43bis.1 y 66.7(b)).

En consecuencia, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. No obstante, esta opinión se ha establecido en la suposición de que la fecha pertinente es la fecha de prioridad reclamada.

2. ☐ Esta opinión se ha establecido considerando que no se ha reclamado prioridad debido al hecho de que la reivindicación de prioridad se ha encontrado como no válida (reglas 43bis.1 y 64.1). Así, para propósitos de esta opinión, la fecha de presentación Internacional anterior se relaciona como la fecha relevante.

3. ☐ No ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad debido a que no está disponible una copia del documento de prioridad para la ISA en el momento en que se llevó a cabo la investigación (Regla 17.1). No obstante, esta opinión se ha establecido suponiendo que la fecha relevante es la fecha de prioridad reclamada.

4. Observaciones adicionales, si son necesarias:

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE  
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/US20004/030219

**Cuadro III. Falta de establecimiento de opinión respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial**

No se han examinado las cuestiones respecto a si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar una etapa inventiva (que no sea obvia), o que sea aplicada industrialmente respecto a:

- ☐ la solicitud internacional por completo  
☒ las reivindicaciones números 2-5, 7-17 (con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial)

debido a que

- ☐ la solicitud internacional o las reivindicaciones números para la aplicabilidad industrial se relaciona con la siguiente materia objeto la cual no requiere un examen preliminar internacional (especificar):
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indique los elementos particulares en lo siguiente) o las reivindicaciones números. son tan ambiguas que no se puede formar una opinión con sentido (especifique)
- ☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones números están apoyadas de manera tan inadecuada por la descripción que no se puede formar una opinión con sentido.
- ☒ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para las reivindicaciones números 2-5, 7-17
- ☐ el listado de la secuencia nucleotídica o de aminoácidos, o de ambas, para cumplir con el estándar que se proporciona en el anexo C de las instrucciones administrativas.

la forma escrita

- ☐ no se ha proporcionado  
☐ no se cumple con el estándar

la forma legible en computadora

- ☐ no se ha proporcionado  
☐ no se cumple con el estándar

☐ las tablas relacionadas con el listado de la secuencia nucleotídica o de aminoácidos, en una forma legible en computadora únicamente no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados en el anexo C-bis de las instrucciones administrativas.

☐ Véase hoja por separado para detalles adicionales

29

# OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/US20004/030219

## Cuadro IV. Carencia de la unidad de la Invención

1. ☒ En respuesta a la invitación (Forma PCT/ISA/206) pagar derechos adicionales, el solicitante ha:
  - ☐ Pagado derechos adicionales.
  - ☐ Pagado derechos adicionales bajo protesta
  - ☒ No ha pagado derechos adicionales
2. ☐ Esta autoridad encontró que no se cumple con el requerimiento de unidad de la invención y se decide no invitar al solicitante a pagar derechos adicionales.
3. Esta autoridad considera que el requerimiento de unidad de la invención, de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 está
  - ☐ Satisfecho
  - ☒ No satisfecho, por las siguientes razones:  
  

**véase hoja por separado**
4. En consecuencia, este reporte se ha establecido con respecto a las partes siguientes de la solicitud internacional
  - ☐ todas las partes.
  - ☒ las partes relacionadas con las reivindicaciones números 1, 6

## Cuadro V. Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a) (i) respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha tal declaración

### 1. Declaración

|                               |                                                  |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|
| Novedad (N)                   | Si: Reivindicaciones 1,6<br>No: Reivindicaciones |
| Etapa inventiva (EI)          | Si: Reivindicaciones 1,6<br>No: Reivindicaciones |
| Aplicabilidad industrial (AI) | Si: Reivindicaciones 1,6<br>No: Reivindicaciones |

### 2. Citas y explicaciones:

**véase hoja por separado**

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE  
BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| Solicitud Internacional No.<br>PCT/US20004/030219 |
|---------------------------------------------------|

---

**Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional**

---

Los siguientes defectos en la forma o contenidos de la solicitud internacional son como se hacen notar:

**véase hoja por separado**

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE  
BÚSQUEDA INTERNACIONAL (HOJA POR  
SEPARADO)**

Solicitud Internacional No.  
PCT/US20004/030219

31

Con referencia al inciso III

Carencia de establecimiento de opinión respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial

No se formulará opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial de la materia objeto de las reivindicaciones 2-5 y 7-17 debido a que no se ha establecido un reporte de búsqueda para estas reivindicaciones (véase también el párrafo "carencia de unidad de invención" posteriormente).

Con referencia al inciso IV

Carencia de unidad de invención

El problema subyacente a la presente solicitud (véase párrafo "etapa inventiva" posteriormente) es el suministro de intermediarios que se van a utilizar en un procedimiento mejorado para la preparación de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo el cual es un material inicial adecuado para la producción de medicamentos anticancerígenos (véase descripción, página 1, último párrafo).

No obstante, la solicitud contiene cuatro invenciones diferentes las cuales no tienen ninguna característica técnica novedosa en común, dado que las características

34

38

estructurales comunes de la molécula objetivo 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo y sus intermediarios son conocidos de antemano a partir de la técnica anterior US-A-6002008, específicamente una porción fenólica que tiene sustitución nitrógeno en la posición 2 y 5.

Por lo tanto, el problema subyacente a la presente solicitud se puede redefinir como:

Suministro del éster etílico del ácido 3-[(4-acetamido-3-etoxi)anilin]-2-cianopropiónico y 4-acetamido-3-etoxianilina como intermediarios en un procedimiento para la preparación de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo (reivindicaciones 1, 6; invención #1);

Suministro de 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxi-6-N-acetilquinolina y 4-cloro-3-ciano-7-etoxi-6-N-acetilquinolina como intermediarios en un procedimiento para la preparación de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo (reivindicaciones 2, 3; invención #2);

Suministro de N-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il}-acetamida como intermediario en un procedimiento para la preparación de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo, suministro de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-

35

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE  
BÚSQUEDA INTERNACIONAL (HOJA POR  
SEPARADO)**

Solicitud Internacional No.  
PCT/US20004/030219

33

etoxiquinolin-3-carbonitrilo como producto de dicho procedimiento y suministro de dicho proceso como tal. (reivindicaciones 4, 5, 9-17; invención #3) y; Suministro de 2-acetamido-5-nitrofenol y 4-acetamido-3-etoxinitrobenzo como intermediarios en un procedimiento para la preparación de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo (reivindicaciones 7, 8; invención #4).

Ninguna de las cuatro invenciones mencionadas antes tiene una característica técnica igual o equivalente en común, en el sentido del Artículo 13.2 PCT, y debido al hecho de que no hay otras características técnicas que se pueden considerar como tales en la solicitud, la ISA es de la opinión de que no existe un concepto inventivo único subyacente a la pluralidad de invenciones reclamadas de la presente solicitud en el sentido de la Regla 13.1. PCT.

En consecuencia, existe una carencia de unidad y las diferentes invenciones no pertenecen a un concepto inventivo común y se formulan como sujetos diferentes en la comunicación de conformidad con el Artículo 17(3)(a) PCT.

36

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE  
BÚSQUEDA INTERNACIONAL (HOJA POR  
SEPARADO**

Solicitud Internacional No.  
PCT/US20004/030219

34

Con referencia al inciso V

Declaración razonada con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración:

D1: US 6 002 008 ~~A~~ (JOHNSON BERNARD D ET AL)

14 de diciembre de 1999 (1999-12-14);

D2: A. WISSNER ET AL.: "Synthesis and Structure-Activity Relationships of 6,7-Disubstituted 4-Anilinoquinoline-3-carbonitriles. The Design of an Orally Active, Irreversible Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and the Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2)" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 46, 12 de febrero del 2002 (2002-02-12), páginas 49-63, XP002310736 US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON.

D3: A. WISSNER ET AL.: "Syntheses and EGFR and HER-2 Kinase Inhibitory Activities of 4-Anilinoquinoline-3-carbonitriles: Analogues of Three Important 4-Anilinoquinazolines Currently Undergoing Clinical Evaluation as Therapeutic Antitumor Agents" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 12, 2002, páginas 2893-2897, XP002310737 GB, OXFORD

37

**Novedad**

Los documentos D1, D2 y D3 describen intermediarios adecuados en un procedimiento para la preparación de derivados de 3-cianoquinolidinas los cuales son útiles como agentes anticancérgenos (véase D1: columna 1, líneas 7-16; columna 5, fórmula 1; ejemplos 7, 32; D2: página 50, columna derecha, compuestos números 7b, 7c, 8b, 8c; D3: página 2895, columna derecha, compuestos números 24 y 25).

Dado que ninguno de estos compuestos describe derivados de 1,4-diamino-2-etoxibenceno, necesita reconocerse novedad para la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 6 independientes actuales.

**Etapas inventiva**

Ya sea D1, D2 ó D3 de igual manera se pueden considerar como la técnica anterior más cercana dado que resuelven el mismo problema, específicamente el suministro de intermediarios adecuados en un procedimiento para la preparación de derivados de 3-cianoquinolidinas las cuales son útiles como agentes anticancerígenos. La característica estructural diferenciadora común de la materia objeto novedosa con respecto ya sea a D1, D2 ó D3 es la presencia de un grupo acetamido en la posición 4. En ausencia de prueba alguna de un efecto técnico inesperado relacionado

36

con esta característica, el problema objetivo subyacente a la materia objeto novedosa simplemente se puede considerar que es el suministro de intermediarios adicionales adecuados en un procedimiento para la preparación de derivados de 3-cianoquinolidinas las cuales son útiles como agentes anticancerígenos.

La solución que se reclama a este problema muy general es una modificación de los compuestos relacionados de D1, D2 ó D3 en donde se sustituye metoxi (D1), hidrógeno (D2) o nitro (D2, D3) con acetamido.

No obstante, dado que esta solución no es derivable de D1, D2 ó D3 ya sea leídas solas o en combinación, necesita reconocerse la presencia de una etapa inventiva para la materia objeto novedosa incluso en ausencia de un efecto técnico.

**Con referencia al inciso VII**

**Ciertos defectos en la solicitud internacional**

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, los antecedentes pertinentes de la técnica descritos en los documentos D1 y D3 no se mencionan en la descripción ni estos documentos se identifican en la misma.

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

## PCT

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

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

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

**FOR FURTHER ACTION**  
See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/US2004/030219

International filing date (day/month/year)  
15.09.2004

Priority date (day/month/year)  
15.09.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
C07C233/43, C07C233/25, C07D215/56, C07D215/54

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 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 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 - Gitschiner Str. 103  
D-10958 Berlin  
Tel. +49 30 25901 - 0  
Fax: +49 30 25901 - 840

Authorized Officer

Hoepfner, W

Telephone No. +49 30 25901-337



**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.  
PCT/US2004/030219**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:

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.  
PCT/US2004/030219

---

**Box No. II Priority**

---

1. ☒ The following document has not been furnished:☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(a)).☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.3. ☐ The International Searching Authority has not been able to consider the validity of the priority claim because a copy of the earlier application whose priority has been claimed was not available to the International Searching Authority at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2004/030219

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

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 2-5, 7-17 (with respect to novelty, inventive step and industrial applicability)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 2-5, 7-17
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
  - the written form
    - ☐ has not been furnished
    - ☐ does not comply with the standard
  - the computer readable form
    - ☐ has not been furnished
    - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2004/030219

---

**Box No. IV Lack of unity of invention**

---

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:
- ☐ paid additional fees.
  - ☐ paid additional fees under protest.
  - ☒ not paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
  - ☒ not complied with for the following reasons:  
**see separate sheet**
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
  - ☒ the parts relating to claims Nos. 1, 6

---

**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 | 1,6 |
|                               | No: Claims  |     |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 1,6 |
|                               | No: Claims  |     |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1,6 |
|                               | No: Claims  |     |

2. Citations and explanations

**see separate sheet**

42

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2004/030219

---

**Box No. VII Certain defects in the international application**

---

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

**see separate sheet**

45

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

International application No.

PCT/US2004/030219

**Re Item III**

**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

No opinion will be formulated with respect to novelty, inventive step and industrial applicability of the subject-matter of claims 2-5 and 7-17 because of non-establishment of a search report for these claims (see also paragraph "lack of unity of invention" below).

**Re Item IV**

**Lack of unity of invention**

The problem underlying the present application (see paragraph "inventive step" below) is the provision of intermediates to be employed in an improved process for the preparation of 6-amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carbonitrile which is a suitable starting material for the production of anti-cancer medicaments (see description, page 1, last paragraph).

However, the application contains 4 different inventions which do not have any novel technical feature in common, since the common structural features of the target molecule 6-amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carbonitrile and its intermediates are already known from the prior art US-A-6002008, namely a phenolic moiety having nitrogen substitution at position 2 and 5.

Therefore, the problem underlying the present application can be redefined as

- provision of 3-[(4-acetamido-3-ethoxy)aniline]-2-cyanopropenoic acid ethyl ester and 4-acetamido-3-ethoxyaniline as intermediates in a process for the preparation of 6-amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carbonitrile (claims 1, 6; invention #1);

- provision of 3-cyano-7-ethoxy-4-hydroxy-6-N-acetylquinoline and 4-chloro-3-cyano-7-ethoxy-6-N-acetylquinoline as intermediates in a process for the preparation of 6-amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carbonitrile (claims 2, 3; invention #2);

- provision of N-{4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-3-cyano-7-ethoxyquinolin-6-yl}-acetamide as intermediate in a process for the preparation of 6-amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carbonitrile, provision of

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

International application No.

PCT/US2004/030219

6-amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carbonitrile as product of the said process and provision of the said process as such (claims 4, 5, 9-17; invention #3) and;

- provision of 2-acetamido-5-nitrophenol and 4-acetamido-3-ethoxynitrobenzene as intermediates in a process for the preparation of 6-amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carbonitrile (claims 7, 8; invention #4).

None of the aforementioned 4 inventions have the same or an equivalent technical feature in common in the sense of Art. 13.2. PCT, and due to the fact that no other technical features can be regarded as such in the application, the ISA is of the opinion that there is no single inventive concept underlying the plurality of claimed inventions of the present application in the sense of Rule 13.1. PCT.

Consequently, there is lack of unity and the different inventions not belonging to a common inventive concept are formulated as the different subjects in the communication pursuant Art. 17(3) (a) PCT.

**Re Item V**

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

- D1: US-A-6 002 008 (JOHNSON BERNARD D ET AL) 14 December 1999 (1999-12-14)
- D2: A. WISSNER ET AL.: "Synthesis and Structure-Activity Relationships of 6,7-Disubstituted 4-Anilinoquinoline-3-carbonitriles. The Design of an Orally Active, Irreversible Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and the Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2)" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 46, 12 February 2002 (2002-02-12), pages 49-63, XP002310736 US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON.
- D3: A. WISSNER ET AL.: "Syntheses and EGFR and HER-2 Kinase Inhibitory Activities of 4-Anilinoquinoline-3-carbonitriles: Analogues of Three Important 4-Anilinoquinazolines Currently Undergoing Clinical Evaluation as Therapeutic Antitumor Agents" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol.

12, 2002, pages 2893-2897, XP002310737 GB, OXFORD

### **Novelty**

Documents D1, D2 and D3 disclose intermediates suitable in a process for the preparation of derivatives of 3-cyanoquinolidines which are useful as anti-cancer agents (see **D1**: column 1, lines 7-16; column 5, formula 1; Examples 7, 32; **D2**: page 50, right-hand column, compds. no. 7b, 7c, 8b, 8c; **D3**: page 2895, right-hand column, compds. no. 24, 25).

Since none of these compounds teaches derivatives of 1,4-diamino-2-ethoxybenzene, novelty has to be acknowledged for the subject-matter of present independent claims 1 and 6.

### **Inventive step**

Either D1, D2 or D3 can likewise be regarded as closest prior art, since they address the same problem, namely the provision of intermediates suitable in a process for the preparation of derivatives of 3-cyanoquinolidines which are useful as anti-cancer agents. The common distinguishing structural feature of the novel subject-matter with respect to either D1, D2 or D3 is the presence of an acetamido group at position 4. In the absence of any evidence for an unexpected technical effect linked to this feature, the objective problem underlying the novel subject-matter can merely be seen as the provision of further intermediates suitable in a process for the preparation of derivatives of 3-cyanoquinolidines which are useful as anti-cancer agents.

The claimed solution to this very general problem was the modification of related compounds of D1, D2 or D3 by replacing methoxy (D1), hydrogen (D2) or nitro (D2, D3) with acetamido.

However, since this solution was not derivable from D1, D2 or D3, either read alone or in combination, the presence of inventive step has to be acknowledged for the novel subject-matter, even in the absence of a technical effect.

### **Re Item VII**

#### **Certain defects in the international application**

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

International application No.

PCT/US2004/030219

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D2 and D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE 6-AMINO-4-[(3-CLORO-4-  
FLUOROFENIL)AMINO]-7-ETOXIQUINOLIN-3-CARBONITRIL

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención proporciona un procedimiento  
para la preparación de 6-amino-4-(3-cloro-4-  
fluorofenilamino)-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo que  
comprende las etapas y productos que se describen dentro de  
10 esta solicitud.

PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE 6-AMINO-4-[(3-CLORO-4-  
FLUOROFENIL)AMINO]-7-ETOXIQUINOLIN-3-CARBONITRILLO

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5            Los dos métodos de síntesis utilizados más  
frecuentemente para la preparación de 3-ciano-4-quinolonas  
o 3-carboalquiloxyquinolonas son las reacciones  
intramoleculares de Friedel-Crafts y los cierres de anillo  
electrocíclicos de los derivados de N-(2-  
10 carboxivinil)anilina. Las condiciones de Friedel-Crafts  
funcionan bien para anilinas ricas en electrones,  
moderadamente para anilinas no sustituidas y escasamente o  
de manera nula para anilinas deficientes en electrones y no  
son útiles para la preparación a gran escala de 3-ciano-4-  
15 quinolonas que utiliza especialmente anilinas deficientes  
en electrones. Los grupos que retiran electrones de la  
anilina reducen la nucleofilicidad del anillo aromático al  
punto en el que las reacciones laterales compiten, en caso  
de que no dominen, con la condensación intramolecular  
20 deseada.

Las condiciones térmicas para los cierres de anillo  
electrocíclicos de los derivados de N-(2-carboxivinil)anilina  
típicamente requieren temperaturas que exceden de 240°C. En  
la patente de E.U.A. número 6,002,008 se ha obtenido la  
25 construcción de 3-ciano-4-quinolonas por reacciones de cierre

de anillo electrocíclico de los derivados de N-(2-carboxivinil)anilina por calentamiento a 260°C en difeniléter. La descomposición térmica ya sea del producto final y/o del material inicial compromete la pureza del  
5 producto final como un resultado de las condiciones de reacción de alta temperatura. El equipo necesario para llevar a cabo reacciones de alta temperatura de manera segura a gran escala es costoso y no está disponible en un ambiente de laboratorio o en una planta típica. Típicamente, las  
10 reacciones se llevan a cabo con una alta dilución que resulta en un procedimiento ineficaz a gran escala debido al bajo rendimiento.

La producción de 3-ciano-4-quinolonas por cierre de anillo electrocíclico adolece de todos los problemas  
15 mencionados antes. Por ejemplo, se sabe que el 7-etoxi-4-hidroxi-6-nitroquinolin-3-carbonitrilo se descompone a 240°C mientras que la temperatura mínima que se requiere para la formación de ciclos es de 256°C.

Existe la necesidad de un procedimiento que corrija  
20 el problema de descomposición térmica de los compuestos intermedios, incluyendo al 6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo utilizado como inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) útiles en el  
25 tratamiento de cáncer.

Se establecen los siguientes detalles experimentales para ayudar a comprender la invención y no se pretende ni se deben considerar como limitantes de manera alguna de la invención que se establece en las  
5 reivindicaciones que siguen posteriormente.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con la producción de 6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo que comprende:  
10

(a) acilar 2-amino-5-nitrofenol con un agente acilante para obtener 2-acetamido-5-nitrofenol;

(b) alquilar 2-acetamido-5-nitrofenol en la etapa (a) con un agente alquilante en presencia de una base para  
15 obtener 4-acetamido-3-etoxinitrobenzeno;

(c) hacer reaccionar 4-acetamido-3-etoxinitrobenzeno en la etapa (b) para obtener 4-acetamido-3-etoxianilina;

(d) condensar 4-acetamido-3-etoxianilina de la  
20 etapa (c) con (etoximetilen)cianoacetato de etilo para proporcionar el éster etílico del ácido 3-(4-acetamido-3-etoxianilina)-2-ciano-propenoico;

(e) ciclizar el éster etílico del ácido 3-(4-acetamido-3-etoxianilina)-2-ciano-propenoico de la etapa (d)  
25 para proporcionar 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxi-6-N-

acetilquinolina;

(f) hacer reaccionar la 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxi-6-N-acetilquinolina de la etapa (e) con un reactivo que sustituye cloro para obtener 4-cloro-3-ciano-7-etoxi-6-N-  
5 acetilquinolina; y

(g) hidrolizar 4-cloro-3-ciano-7-etoxi-6-N-acetilquinolina de la etapa (f) con ácido para proporcionar 6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo;

10 (h) opcionalmente convertir el 6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo a una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden formar a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos, por  
15 ejemplo, acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metansulfónico, naftalensulfónico, bencensulfónico, toluensulfónico, camforsulfónico y ácidos  
20 aceptables conocidos de manera similar 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 de sodio, litio o potasio), sales de metal alcalinotérreo, sales de  
25 amonio, sales de alquilamonio que contienen 1-6 átomos de

52

carbóno, sales de ordialquilamonio 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  
5 ácida.

De acuerdo con esta invención, se proporcionan los siguientes compuestos y un procedimiento para la síntesis de 2-acetamido-5-nitrofenol; 4-acetamido-3-etoxinitrobenceno, éster etílico del ácido 3-(4-acetamido-  
10 3-etoxianilin)-2-cianopropenoico, 4-acetamido-3-etoxianilina; 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxi-6-N-acetilquinolina, 4-cloro-3-ciano-7-etoxi-6-N-acetilquinolina y 6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo.

15

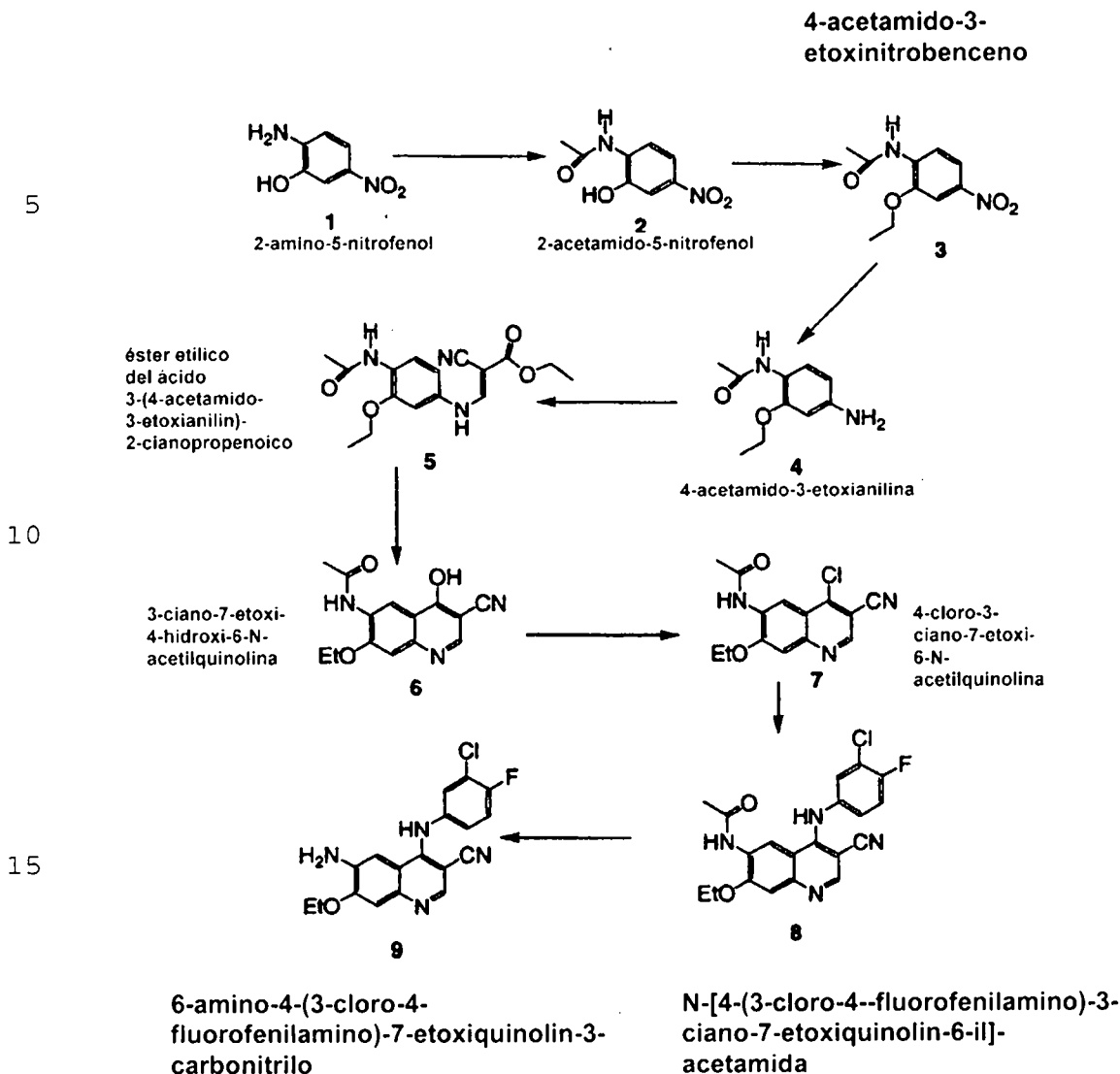
#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se muestra un procedimiento preferido de la invención en el esquema de reacción 1:

20

55

Esquema de Reacción I



La acetilación del 2-amino-5-nitrofenol **1** se realiza al agregar un agente acilante a 60°C a una suspensión agitada de 2-amino-5-nitrofenol y ácido acético para proporcionar 2-acetamida-5-nitrofenol **2**.

La alquilación de 2-acetamido-5-nitrofenol **2** se realiza al agregar un reactivo alquilante para proporcionar

4-acetamido-3-etoxinitrobenceno 3.

El 4-acetamido-3-etoxinitrobenceno 3 en 10 partes de tetrahidrofurano se reduce a la 4-acetamido-3-etoxianilina 4 bajo condiciones de hidrogenación (10% de Pd/C húmedo, 345 kPa (50 psi), 2 horas). El concentrado se condensa por dilución con tolueno y reacción con (etoximetilen)cianoacetato de etilo disponible comercialmente a reflujo durante 16 horas. Después de que la reacción llega a completarse, la mezcla se enfría. El producto precipitado se recolecta por filtración, se lava y se seca para proporcionar el éster alquílico del ácido 3-(4-acetamido-3-etoxianilina)-2-cianopropenoico 5.

El éster etílico del ácido 3-(4-acetamido-3-etoxianilina)-2-cianopropenoico 5 se cicliza en un solvente a una temperatura de aproximadamente 230-258°C (en una modalidad preferida, la temperatura es de 250°C) para proporcionar la 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxi-6-N-acetilquinolina 6.

La 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxi-6-N-acetilquinolina 6 se hace reaccionar con un reactivo de sustitución de cloro para proporcionar la 4-cloro-3-ciano-7-etoxi-6-N-acetilquinolina 7 seguido por condensación con 3-cloro-4-fluoroanilina opcionalmente en presencia de ácido para proporcionar la N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-acetamida 8.

55

La N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-acetamida **8** se hidroliza con ácido para proporcionar 6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo **9**.

5

#### Ejemplo 1

##### 2-acetamido-5-nitrofenol

Se agrega anhídrido acético (398 g, 3.90 moles) a una suspensión agitada de 2-amino-5-nitrofenol (400 g, 2.60 moles) y 1.60 l de ácido acético a 62.5°C. La mezcla de reacción se agita a 62.5°C durante 1 hora y después se enfría a temperatura ambiente. Se agregan 2.00 l de agua durante 20 minutos a la mezcla de reacción agitada. Después de agitar durante 1 hora, el sólido se recolecta por filtración al vacío y se lava con agua y heptano. El secado del producto al vacío a 60°C proporciona 486.7 g (96%, 99.5% por CLAR) de N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-acetamida. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 2.18 (s, 3H), 7.70 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 9.45 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).

20

#### Ejemplo 2

##### 2-acetamido-5-nitrofenol

Un matraz de cuellos múltiples de 5 l equipado con un agitador mecánico, condensador de reflujo, entrada de nitrógeno, embudo de adición de 500 ml, mantilla de

25

58

calentamiento y un termopar unido a un control de temperatura se carga con 400 g de 2-amino-5-nitrofenol. El matraz después se carga con 1.6 l de ácido acético. La mezcla resultante se agita y se calienta a  $60 \pm 2^{\circ}\text{C}$  para obtener una suspensión.

5 Mientras se mantiene la temperatura a  $62.5 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$  se agregan 398 g de anhídrido acético durante 1.5 horas y se agita durante una hora a 2-acetamido-5-nitrofenol con menos de 1% de 2-amino-5-nitrofenol presente. Si es necesario, se agregan 37 ml de ácido acético para reducir la concentración del 2-

10 amino-5-nitrofenol. La mezcla de reacción se enfría a  $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$  y se agregan 2.00 l de agua durante 20 minutos y la suspensión se agita durante 1 hora. Utilizando filtración al vacío, la suspensión que contiene 2-acetamido-5-nitrofenol se recolecta, se lava con agua seguido por un lavado con heptano

15 y se seca al vacío. Rendimiento, 486.7 g (96%), fuerza, 101.2%, p.f.  $>250^{\circ}\text{C}$ , RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) 1.42 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.25 (c, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.42 (s, 1H).

20

### Ejemplo 3

#### 4-acetamido-3-etoxinitrobenzoceno

Un matraz de 4 cuellos de 12 l, equipado con un condensador de reflujo, entrada de nitrógeno, termopar, embudo de adición y agitador mecánico se carga con 400 g de

25 2-acetamido-5-nitrofenol. El matraz se carga con 790 g de

57

carbonato de potasio y 2.0 l de dimetilformamida (DMF, por sus siglas en inglés). La mezcla se agita y calienta a  $60 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ . Se agregan durante 10 minutos a una hora 294 g de bromuro de etilo o yoduro de etilo, mientras se mantiene una temperatura interna de  $60^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agita durante por lo menos una hora o hasta que la mezcla se vuelva amarilla y la concentración de 2-acetamido-5-nitrofenol es menor de 1%, si se necesita se agrega bromuro de etilo o yoduro de etilo o cloruro de etilo adicional para reducir la concentración de 2-acetamido-5-nitrofenol presente. La mezcla se enfría a  $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ . Se agregan 4 l de agua mientras se mantiene a  $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$  la temperatura interna. La suspensión se agita durante un mínimo de 30 minutos y se recolecta por filtración al vacío. El producto se lava y se vigila el pH para que se encuentre en un pH de  $< 8$ . Si el pH es mayor de 8, el producto se lava con porciones de 1.0 l de agua tibia hasta que el pH es  $< 8$ . El producto resultante se lava con heptano y se seca al vacío. Rendimiento 98%, fuerza, 98.6%, p.f.  $164-165^{\circ}\text{C}$ .

20

#### Ejemplo 4

Éster etílico del ácido 3-(4-acetamido-3-etoxianilina)-2-cianopropenoico

Se purga un hidrogenador Parr #2, de (2 galones) 7.6 litros con nitrógeno y se carga con 10% de paladio en

60

58

carbón y 4-acetamido-3-etoxinitrobenzeno. El reactor cerrado se purga 3 veces adicionales con nitrógeno y tetrahidrofurano (THF) y se agrega desde una bomba de presión. El reactor se purga 3 veces adicionales con nitrógeno y 3 veces con hidrógeno y la mezcla de reacción se hidrogena a 345 kPa (50 psi) a 28-30°C durante 3 horas utilizando un medidor de captación. Después de completar, la mezcla de reacción se filtra y se enjuaga con THF. Un matraz de cuello múltiple de 6 l con un agitador mecánico, termómetro, cabeza de retención para destilación a presión reducida, condensador y receptor se carga con el filtrado utilizando un enjuagado de THF. La solución se concentra, se filtra y se lava con tolueno. El filtrado se agita con tolueno y (etoximetilen)cianoacetato de etilo y se calienta a reflujo de 90°C con agitación durante 16 horas. El producto se filtra y se lava con tolueno y se seca con un vacío para proporcionar el éster etílico de 3-(4-acetamido-3-etoxianilina)-2-cianopropenoico. Rendimiento, 534.0 g, 90.3%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.25 (m, 6H), 1.38 (t, 6H), 2.10 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.05-4.30 (m, 8H), 6.95 (t, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 8.50 (d, 2H), 9.00 (s, 2H), 10.70 (d, 2H).

#### Ejemplo 5

#### 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxiquinolina

Un matraz de 4 cuellos de 22 l equipado con un

59

condensador de reflujo, entrada de nitrógeno, dos termopares  
unidos a dos controladores de temperatura independientes y un  
agitador mecánico se carga con 210 g del éster etílico del  
ácido 3-(4-acetamido-3-etoxianilina)-2-cianopropenoico. El  
5 matraz se carga con 12.0 l de Dowtherm A. Se introduce un  
flujo de nitrógeno sobre la reacción, ventilando a través del  
condensador. La mezcla se agita y calienta a  $250 \pm 5^{\circ}\text{C}$   
mientras se mantiene la temperatura y se vigila la reacción  
por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) para  
10 obtener >49% (área relativa) de 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxi-6-  
N-acetilquinolina. La mezcla de reacción se enfría a  
temperatura ambiente. El sólido se recolecta por filtración y  
se lava con tolueno. En un matraz de 4 cuellos de 2 l,  
equipado con un condensador enfriado con agua, un aparato de  
15 agitación superior y una atmósfera de  $\text{N}_2$ , se recolecta el  
sólido y THF. La mezcla se agita y calienta a reflujo y se  
mantiene durante un mínimo de 30 minutos. La mezcla  
resultante se enfría a temperatura ambiente, se recolecta por  
filtración, se lava con THF y se seca al vacío para  
20 proporcionar 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxi-6-N-acetilquinolina.  
Rendimiento, 42%, fuerza, 95.2%, p.f.  $>250^{\circ}\text{C}$ , RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  
1.42 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.21 (c, 2H), 7.08 (s, 1H),  
8.60 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 12.50 (s, 1H).

62

60

Ejemplo 6

4-cloro-3-ciano-7-etoxi-6-N-acetilquinolina

Un matraz de 4 cuellos, de 2 l, con un condensador enfriado con agua, una sonda térmica conectada a un controlador de temperatura, mantilla de calentamiento, atmósfera de nitrógeno y un agitador superior se carga con 80 g de 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxí-6-N-acetilquinolina. El matraz se carga con 1.6 l de dietilenglicoldimetiléter o dioxano y se agita. El matraz se carga con 96.0 ml de oxicloruro de fósforo y se calienta a  $100 \pm 2^{\circ}\text{C}$  y se mantiene durante 45 minutos. Se utiliza CLAR para verificar que  $< 1\%$  (área relativa) de 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxí-6-N-acetilquinolina permanece en la mezcla de reacción. La mezcla se enfría a  $80 \pm 5^{\circ}\text{C}$  y se agregan 25 g de Celite. La mezcla de reacción se filtra y el matraz y el Celite se lavan con 3 x 100 ml y 1 x 50 ml de dietilenglicoldimetiléter.

El volumen del filtrado se reduce utilizando un vacío. Los filtrados concentrados se agregan a una solución acuosa agitada de 70 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en agua mientras se mantiene una temperatura de  $< 50^{\circ}\text{C}$ . El sólido se recolecta por filtración y se lava con agua tibia y tolueno, y se seca al vacío para proporcionar 4-cloro-3-ciano-7-etoxi-6-N-acetilquinolina. Rendimiento, 65%, fuerza 82%, p.f.  $250^{\circ}\text{C}$ , RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{CDCl}_3$ ) 1.45 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.30 (c, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.15-7.40 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.85

63

(s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).

#### Ejemplo 7

N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-acetamida

Una mezcla agitada de N-(4-cloro-3-ciano-7-etoxi-6N-acetilquinolina (274.5 g, 0.947 moles), 3-cloro-4-fluoroanilina (180 g, 1.24 moles), ácido metansulfónico (5.5 g, 0.057 moles), y 6.7 l de 2-propanol se calienta a reflujo, 84°C, durante 6.5 horas. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se calienta a 80°C. Se agregan 3.2 l de agua que contiene ácido clorhídrico concentrado (655 ml de HCl acuoso 38%). La reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría a 0°C-10°C durante 1 hora. El producto sólido amarillo se recolecta por filtración al vacío y se lava con 700 ml de 20% de 2-propanol/agua (2 x 700 ml). Se seca el producto al vacío a 60°C lo que proporciona 344.8 g (91%, 99% por CLAR) de 6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo como una sal clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) 1.42 (t, 3H), 4.25 (c, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.35-7.50 (m, 3H), 7.65 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H).

#### Ejemplo 8

6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinolin-3-

62

carbonitrilo

Se agrega carbonato de potasio acuoso (1.0 l de 10%, 0.725 moles) durante 30 minutos a 45 minutos a una suspensión agitada de 4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-3-ciano-7-etoxi-6-aminoquinolina (sal clorhidrato, 391 g, 1.00 moles), 3.90 l de metanol y 0.90 l de agua, y se mantiene a 65°C. Después se agrega durante 15 minutos 1.0 l de agua. Se permite que la mezcla de reacción se enfríe a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a 0°C-5°C durante 30 minutos. El producto sólido se recolecta por filtración al vacío. El sólido se lava con agua (3 x 100 ml, 50°C - 55°C). El secado del producto al vacío, a 60°C, proporciona 344.7 (97%, 99.2% por CLAR) del 6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.42 (t, 3H), 4.25 (c, 2H), 5.55 (s amplio, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.22 (s amplio, 1H). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) 15.09, 64.72, 91.78, 101.46, 108.43, 117.14, 117.57, 117.85, 118.16, 120.33, 121.52, 122.72, 140.05, 145.28, 148.02, 152.31, 155.55.

Para propósitos de esta invención, un agente acilante es, por ejemplo, anhídrido acético, haluro, alquilo y cloruro de acetilo.

Para propósitos de esta invención, un agente alquilante incluye yoduro de etilo, bromuro de etilo o

65

cloruro de etilo en un solvente inerte tal como N,N-dimetilformamida o DMSO, dimetilacetamida, acetona o cualquier cetona.

Para propósitos de esta invención, una base incluye  
5 hidróxidos de metal alcalino, acetatos de metal alcalino, piridina, 4-dimetilaminopiridina, carbonato de sodio, carbonatos inorgánicos y carbonato de potasio.

Para propósitos de esta invención, un agente reductor incluye hierro y cloruro de amonio, ditionito de  
10 sodio en un medio acuoso e hidrógeno asistido por catálisis con metales, con metales tales como paladio y platino dispersado sobre carbono u otro soporte inerte.

Para propósitos de esta invención, un solvente incluye benceno, tolueno, acetonitrilo, difeniléter o  
15 tetrahidrofurano (THF). En una modalidad preferida, el solvente es una mezcla de bifenilo y difeniléter.

Para propósitos de esta invención, un reactivo que sustituye cloro incluye oxiclорuro de fósforo y pentacloruro de fósforo puro o en un solvente inerte tal como THF, dioxano,  
20 cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o 1,2-dimetoxietano.

Para propósitos de esta invención, un ácido incluye ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácidos alcansulfónicos en general, ácido p-toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácidos minerales tales como por  
25 ejemplo ácido clorhídrico o ácidos arilsulfónicos en general.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, caracterizado porque consiste del éster etílico del ácido 3-(4-acetamido-3-etoxianilina)-2-  
5 cianopropenoico.
2. Un compuesto, caracterizado porque consiste de 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxi-6-N-acetilquinolina.
3. Un compuesto, caracterizado porque consiste de 4-cloro-3-ciano-7-etoxi-6-N-acetilquinolina.
- 10 4. Un compuesto, caracterizado porque consiste de N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]acetamida.
5. Un compuesto, caracterizado porque consiste de 6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinolin-3-  
15 carbonitrilo.
6. Un compuesto, caracterizado porque consiste de 4-acetamido-3-etoxianilina.
7. Un compuesto, caracterizado porque consiste de 2-acetamido-5-nitrofenol.
- 20 8. Un compuesto, caracterizado porque consiste de 2-acetamido-3-etoxinitrobenzeno.
9. Un procedimiento para producir 6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo caracterizado porque comprende:
- 25 (a) acilar 2-amino-5-nitrofenol con un agente

65  
acilante para obtener 2-acetamido-5-nitrofenol;

(b) alquilar 2-acetamido-5-nitrofenol en la etapa (a) con un haluro alquilante en presencia de una base para obtener 4-acetamido-3-etoxinitrobenzono;

5 (c) reducir la 4-acetamida-3-etoxinitrobenzono de la etapa (b) para obtener 4-acetamido-3-etoxianilina;

(d) condensar la 4-acetamido-3-etoxianilina de la etapa (c) con (etoximetilen)cianoacetato de etilo para proporcionar el éster etílico del ácido 3-(4-acetamido-3-etoxianilina)-2-ciano-propenoico;

10

(e) ciclizar el éster etílico del ácido 3-(4-acetamido-3-etoxianilina)-2-ciano-propenoico de la etapa (d) para proporcionar 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxi-6-N-acetilquinolina;

15 (f) reducir la 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxi-6-N-acetilquinolina de la etapa (e) con un reactivo que sustituye cloro para obtener el 4-cloro-3-ciano-7-etoxi-3-quinolincarbonitrilo; y

(g) hidrolizar el 4-cloro-3-ciano-7-etoxi-3-quinolincarbonitrilo de la etapa (f) con ácido para proporcionar 6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinolín-3-carbonitrilo o la sal del mismo.

20

10. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el agente acilante en la etapa (a) es anhídrido acético.

25

66

11. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, caracterizado porque el agente alquilante en la etapa (b) es bromuro de etilo.

12. El procedimiento de conformidad con cualquiera  
5 de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque el solvente en la etapa (e) es una mezcla de bifenil y difeniléter a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 230-258°C.

13. El procedimiento de conformidad con la  
10 reivindicación 12, caracterizado porque la temperatura es de aproximadamente 250°C.

14. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, caracterizado porque el reactivo que sustituye cloro en la etapa (f) es oxiclорuro  
15 fosforoso.

15. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizado porque comprende además convertir 6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinolin-3-carbonitrilo a una forma  
20 de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un procedimiento caracterizado porque es para la preparación de 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxi-6-N-acetilquinolina por calentamiento del éster etílico del ácido 3-(4-acetamido-3-etoxianilina)-2-cianopropenoico.

17. El procedimiento de conformidad con la  
25

69

reivindicación 16, caracterizado porque comprende además  
convertir la 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxi-6-N-acetilquinolina a  
6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinolin-3-  
carbonitrilo o una forma de sal farmacéuticamente aceptable  
5 del mismo.

2

68

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-02-20-131  
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. A246703
  9. Sello/Estampilla
  10. Firma: (ilegible)
- Sello del Estado de New Jersey

TRADUCTORA OFICIAL  
REG. 2177/88 MINJUSTICIA  
NITA ESCOBAR DETAMAYO

71

AM101016 L1

**AFIDÁVIT**

Yo, William H. Calnan, Subsecretario de Wyeth, mediante el presente certifico que he comparado la copia adjunta con la Cesión original (U.S.S.N. 60/503.106, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para la invención llamada: "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE 6-AMINO-4-(3-CLORO-4-FLUOR-FENILAMINO)-7-ETOXI-QUINOLINA-3-CARBONITRILO" fechada el 21 de enero de 2004 de Ronald Stanley Michalak; y fechada el 26 de enero de 2004 de Sylvain Daigneault; y fechada el 29 de enero de 2004 de Michel Bernachez 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.

70

## RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey     )  
                                          ) ss:  
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 que ejecutó el instrumento anterior y él reconoció ante mí que él ejecutó el mismo.

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

(firma: ilegible)  
Notario Público

73

71

Expediente No: AM101016L1

Patente

Para: ☒ Derechos de los E.U. y/o ☒ Extranjeros

Para: ☒ Solicitud de los E.U. o ☐ Patente de los E.U.

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: Sylvain DAIGNEAULT

Residencia: 201 Rue Des Peupliers, Laval-sur-le-Lac, Canada H7R 1G6

Ciudadanía: Canadá

-----

(2) Nombre Completo del Inventor: Ronald Stanley MICHALAK

Residencia: 28 Corners Road, Congers, New York, 10920

Ciudadanía: Estados Unidos de América

-----

(3) Nombre Completo del Inventor: Michel BERNACHEZ

Residencia: 3990 Boul. Gouin-est, Canada H1H 1C6

Ciudadanía: Canadá

-----

mediante el presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO:

Wyeth

Five Giralda Farms

74

y a sus 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 con la invención llamada:

**PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE 6-AMINO-4-(3-CLORO-4-FLUOR-FENILAMINO)-7-ETOXI-QUINOLINA-3-CARBONITRILLO**

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

y la cual se encuentra en

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

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

(b) ☐ solicitud de patente de los E.U. ejecutada en:

(c) ☐ solicitud provisional, no presentada aún, que nombra al inventor anterior para la invención anteriormente nombrada

☐ Etiqueta de correo expreso no.:

(d) ☒ Solicitud Serial No. 60/503.106 de los E.U. presentada el: 15 de septiembre de 2003

(e) ☐ Patente de los E.U. No.                      otorgada el:

[también verifique (f) si la(s) solicitud(es) extranjera(s) también se está(n) 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 para ser obtenidas para dicha invención por la solicitud anteriormente mencionada

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 para ser obtenidas para dicha invención por la solicitud anteriormente mencionada o cualquiera provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación o sustituto presentada de la misma y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reemisión o re-examen de la misma.

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

El CEDENTE autoriza al CESIONARIO para hacer solicitudes para 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 emitir por eso y, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o procedimiento relacionado con ello y 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 otros 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 reemisión 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 emitan 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)

26 de enero de 2006

Sylvain DAIGNEAULT

Fecha

RECONOCIMIENTO

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

El día 26 de enero de 2006, Sylvain DAIGNEAULT compareció personalmente ante mí, quien sé que es 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 expresados.

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

(firma: ilegible)

Notario Público

-----  
(firma: ilegible)

21 de enero de 2004

Ronald Stanley MICHALAK

Fecha

-----  
RECONOCIMIENTO

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

El día 21 de enero de 2004, Ronald Stanley MICHALAK compareció personalmente ante mí, quien sé que es 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 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)

29 de enero de 2004

Michel BERNACHEZ

Fecha

76

RECONOCIMIENTO

Canadá )  
 ) ss:  
Provincia de Quebec )

El día 29 de enero de 2004, Michel BERNACHEZ compareció personalmente ante mí, quien sé que es 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 expresados.

(firma: ilegible)

Notario Público

-----  
Line Martin, Notario

para la Provincia de Quebec, Canadá

Mi Comisión es de por vida

Sello Notarial.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 20 de febrero de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 217 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL  
RES. 217/89 MINJUSTICIA  
*Anita Escobar de Tamayo*  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

79

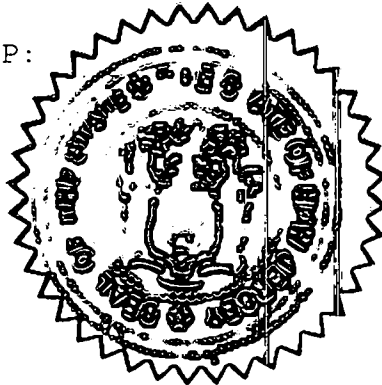
## APOSTILLE

(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. A246703
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



AM101016 L1

**AFFIDAVIT**

I, William H. Calnan, Assistant Secretary, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/503,106, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF 6-AMINO-4-(3-CHLORO-4-FLUORO-PHENYLAMINO)-7-ETHOXY-QUINOLINE-3-CARBONITRILE") dated January 21, 2004 from Ronald Stanley Michalak; and dated January 26, 2004 from Sylvain Daigneault; and dated January 29, 2004 from Michel Bernachez to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 12<sup>th</sup> day of December, 2005, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

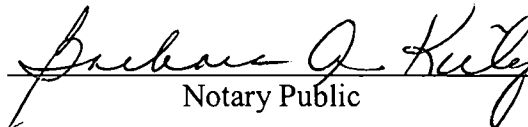
  
William H. Calnan  
Assistant Secretary

TO BE USED IN COLOMBIA

**ACKNOWLEDGMENT**

State of New Jersey    )  
                                      )  
County of Morris        )

On this 12<sup>th</sup> 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. Kiely ID. 33893**  
**Notary Public of New Jersey**  
**My Commission Expires June 20, 2009**

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: Sylvain DAIGNEAULT  
Residence: 201 Rue Des Peupliers, Laval-sur-le-Lac, Canada H7R 1G6  
Citizenship: Canada

---

(2) Full Name of Inventor: Ronald Stanley MICHALAK  
Residence: 28 Corners Road, Congers, New York, 10920  
Citizenship: United States of America

---

(3) Full Name of Inventor: Michel BERNACHEZ  
Residence: 3990 Boul. Gouin-est, Canada H1H 1C6  
Citizenship: Canada

---

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940

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 6-AMINO-4-(3-CHLORO-4-FLUORO-PHENYLAMINO)-7-ETHOXY-QUINOLINE-3-CARBONITRILE**

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.:  
(d) ☒ U.S. Patent Application No. 60/503,106 filed on: September 15, 2003  
(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.

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.

Sylvain Daigneault  
Sylvain DAIGNEAULT

January 26, 2004  
Date

~~~~~  
ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK }  
County of ROCKLAND } ss:

On the 26 day of JANUARY 2004, Sylvain DAIGNEAULT 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

~~~~~  
JANICE A. WHITE  
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK  
NO. 01-WH6052604  
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006

Ronald Stanley Michalak  
Ronald Stanley MICHALAK

21 Jan - 2004  
Date

~~~~~  
ACKNOWLEDGMENT

State of New York }  
County of Rockland } ss:

On the 21 day of January 2004, Ronald Stanley MICHALAK 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. 01JA6085816  
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007

Rose Ann D. Jastrow  
Notary Public

83

Michel Bernachez  
Michel BERNACHEZ

29-Jan-2004  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of CANADA }

ss:

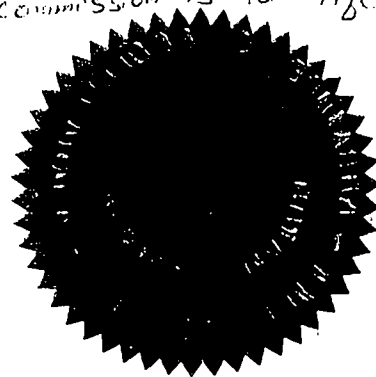
County of PROVINCE OF }

QUEBEC

On the 29<sup>th</sup> day of January 2004, Michel BERNACHEZ 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.

J. Fleury  
Notary Public

LINE MARTIN NOTARY  
FOR THE PROVINCE OF  
QUEBEC CANADA  
My Commission is for life.



86

## REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ [ X ]

MODELO DE UTILIDAD ☐ [ ]

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [ X ] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [ X ] 1
- ♦ Descripción de la invención ☒ [ X ] 50
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ [ ]
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [ X ] 2

COMPLETA ☒ [ X ]

INCOMPLETA ☐ [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ [ ]

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

COMPLETA ☐ [ ]

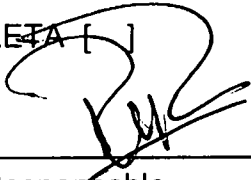
INCOMPLETA ☐ [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ [ ]

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ [ ]
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ [ ]
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado ☐ [ ]
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ [ ]

COMPLETA ☐ [ ]

INCOMPLETA ☐ [ ]

  
Firma Responsable

Fecha \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

85

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Folio 88

2020  
Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
LLOREDA RICAURTE ALICIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
WYETH

|            |                            |               |
|------------|----------------------------|---------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 06 23402      |
|            | Solicitud internacional    | US2004/030219 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 15/04/2006    |
|            | Trámite                    | 11            |
|            | Evento                     | 378           |
|            | Actuación                  | 416           |
|            | Oficio No.                 | 623           |
|            | Folios                     | 1             |

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

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

13 JUN. 2006

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

jramos