



PATENTE DE INVENCION

06-51033

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/4709, 31/496, A61P 35/00

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

72 BOGOTA, D C 26 MAY 2008

(FORMA P 10)

22

PETITORIO

1



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-051033- -00000-0000
Fec: 2006-05-26 16:52:06 Dep. 2020 NUJECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Evo: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Fotos: 115

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

06-06-06

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 AméricaNacionalidad o Domicilio: Madison,
Estado de New Jersey, Estados Unidos
de AméricaLugar 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: BOSCHELLI Frank Charles; GOLAS Jennifer Michele y ARNDT Kim
Timothy.Dirección: 3A Elyse Drive, New City, NY 10956; 100 Lake Shore Drive, Hewitt,
NJ 07421 y 3 Dey Court, Towaco, NJ 07082.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2004/036722

Fecha: 03/11/04

Publicación Internacional No WO 2005/046693 A1

Fecha: 26/05/05

⑥

Título (54)

"4-ANILINO-3-QUINOJINCARBONITRILOS PARA EL TRATAMIENTO DE
LEUCEMIA MIELOGENA CRONICA"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4709, 21/246, A61P 35/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

06/11/03

(31) Número de Solicitud

60/517,819

⑨

Comprobante de Pago No. 06 - 29.809

Fecha: 19-04-06

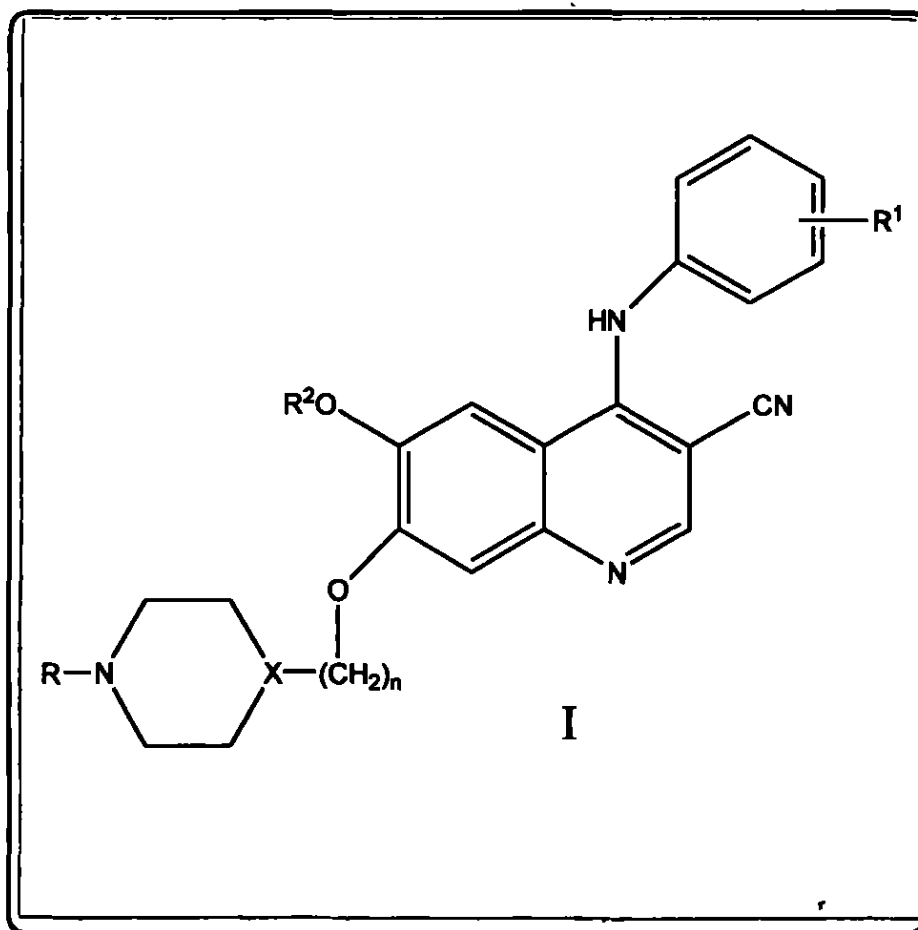
10

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, listado de secuencias)
- ☐ 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, capítulo reivindicatorio originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, opinión escrita con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53 215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-051033-00000-0000
Fec: 2006-05-28 16:52:06 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTE/VI
Evo: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 115

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 29,809
FECHA : ABRIL 19 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGD	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47044953	19/04/2006	7,089,000.00

***** 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 : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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



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

4

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

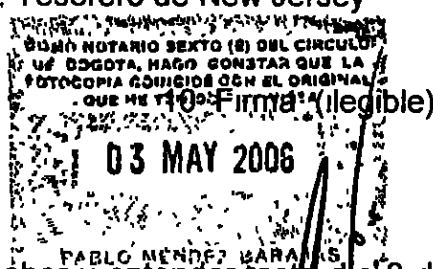
APOSTILLA

(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
- Hay un sello dorado



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

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

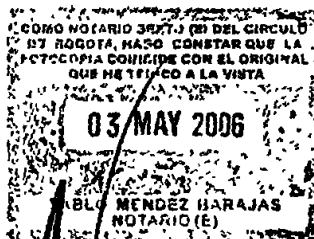
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

7

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

283161
Anita Escobar
DUEÑA AGENCIA EN EL
DOLBY EN LA EMPRESA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1004 NOV 10 12 40
4003
DEPT. DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



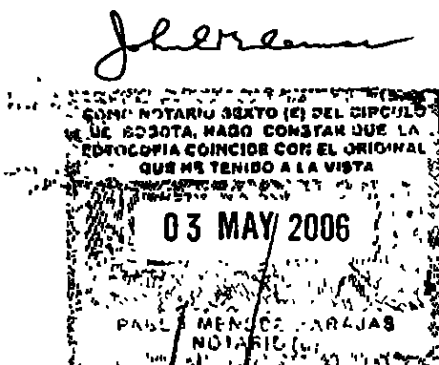
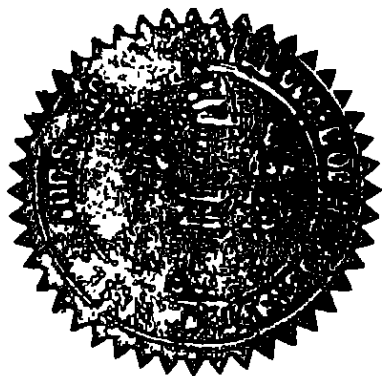
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

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



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

con domicilio en Five 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.

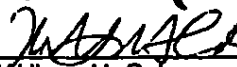
domiciled at Five Giralda Farms, Madison,
State of New Jersey 07940,
United States of America

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 all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed, may do for our benefit.

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

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


William H. Calnan
Assistant Secretary

7

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
el 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).

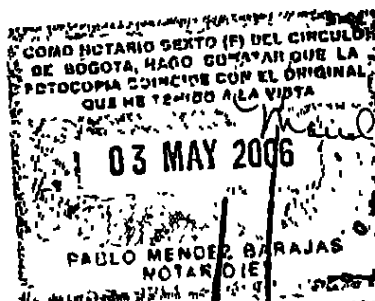
NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

Expediente No		06-51033	No de Folio
Item		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA X	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones:

contiene Arte final

8

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

9

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AM101537-01	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación	
Solicitud internacional No PCT/US2004/036722	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03/11/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 06/11/2003
Solicitante WYETH		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18 Una copia será transmitida a la Oficina Internacional

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 7 hojas

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

1 Bases del reporte

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

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23 1(b))

b ☒ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Recuadro No I

2 ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II)

3 ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III)

4 Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así

5 Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38 2(b), según aparece en el Recuadro III El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad

6 Respecto a los dibujos,

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

☐ como lo sugirió el solicitante

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

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

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

Folios 9 ^{→ Extracto} - 10 y 11 adjuntos

72

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
 PCT/US2004/036722

10

Casilla No. I. Nucleotido y/o secuencia (s) aminoácida (Continuación del ítem 1.b de la primera hoja)

1 Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, la búsqueda internacional se ha establecido sobre la base de.

a tipo de material

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

b formato de material

- ☒ en formato escrito
- ☒ en formato legible por computador

c tiempo de presentación/suministro

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

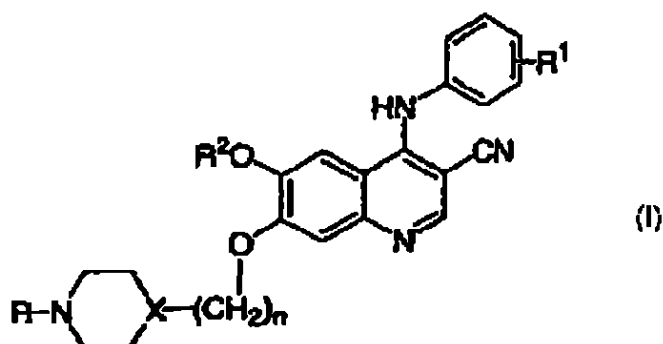
2 ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o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

3 Comentarios adicionales

7

Casilla IV RESUMEN DEL TEXTO (Continuación del Ítem 5 de la primera hoja)

Compuestos de la fórmula (I)



en donde:

n es un entero de 1-3,

X es N, CH, siempre que cuando X es N, n es 2 ó 3;

R es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R¹ es 2,4-diCl, 5-OMe; 2,4-diCl; 3,4,5-tri-OMe; 3-Cl, 5-OMe; 2-Me, 5-OMe; 2,4-di-Me, 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt;

R² es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para el tratamiento de leucemia mielógena crónica (CML).

14

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US2004/036722

12

A CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K31/4709 A61K31/496 A61P35/00

Segun la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
X	GOLAS J M ET AL. "SKI-606, un inhibidor dual 4-anilino-3-quinolincarbonitrilo de Src y Abl quinasas, es un potente agente antiproliferativo contra células de leucemia mielógenas crónicas en cultivo y causa la regresión de xeromjertos K562 en ratones sin pelo" CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD, US, vol. 63, No. 2, 15 de Enero de 2003 (2003-01-15), páginas 375-381, XP002283612 ISSN: 0008-5472	1-5, 7, 10-22
Y	todo el documento ----- -/-	6, 8, 9

☒ se enumeran más documentos en la continuación de la casilla C

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes

* Categorías especiales de documentos citados

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

4 de Marzo de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

17/03/2005

Nombre y dirección del correo de ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel No. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax No (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Seymour, L

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/036722

13

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
X	BOSCHELLI D H ET AL: "Investigación del efecto de la variación de los grupos 4-anilino y 7-alcoxi de 3-Quinolincarbonitrilos en la inhibición de la actividad de Src quinasa" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 13 No. 21, 3 de Noviembre de 2003 (2003-11-03) páginas 3797-3800, XP002285248 ISSN. 0960-894X Citado en la solicitud	11-20
Y	Compuestos 2-4, 18-24; tablas de introducción 1, 2	6, 8, 9
X	BERGER D ET AL. "4-anilino-7-fenil-3-quinolincarbonitrilos como inhibidores de Src quinasa" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol 12 No. 20, 21 de Octubre de 2002 (2002-10-21), páginas 2989-2992, XP002285246 ISSN. 0960-894X	11-20
Y	Compuesto 1 tabla 1, compuesto 15c, introducción	6, 8, 9
X	BOSCHELLI D H ET AL "OPTIMIZACION DE 4-FENILAMINO-3-QUINOLINOCARBONITRILOS COMO PATENTES INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE SRC QUINASA" CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol 44, No 23, 8 de Noviembre de 2001 (2001-11-08), páginas 3965-3977, XP001105608 ISSN: 0022-2623 Citado en la solicitud	11-20
Y	Tabla 3, compuestos 31a, 31b, 31d, introducción	6, 8, 9
P,X	WO 03/093241 A (WYETH HOLDINGS CORPORATION; BOSCHELLI D, DIANE, HARRIS, WANG, YANONG, DA) 13 de Noviembre de 2003 (2003-11-13)	11-20
P,Y	pagina 2, líneas 7-10; reivindicaciones 3, 6, 9, 12	6, 8, 9
P,X	WO 2004/075898 A (WYETH, BOSCHELLI, DIANE, HARRIS, ZALESKA, MARGARET, MARIA; BOSCHELLI) 10 de Septiembre de 2004 (2004-09-10)	11-20
P,Y	reivindicaciones 1, 9, 18-22	6, 8, 9

13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
 PCT/US2004/036722

4

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
P,X	BOSCHELLI D H ET AL. "7-alcoxi-4-fenilamino-3-Quinolincarbonitrilos como inhibidores duales de Src y Abl quinasas" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol 47 No 7, 27 de Febrero de 2004 (2004-02-27) páginas 1599-1601, XP002320039 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY WASHINGTON citado en la solicitud todo el documento -----	1-22

4

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/036722

15

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03093241	A 13-11-2003	AU 2003231162 A1 BR 0309712 A CA 2483529 A1 EP 1499594 A1 WO 03093241 A1 US 2003212276 A1	17-11-2003 15-02-2005 13-11-2003 26-01-2005 13-11-2003 13-11-2003
WO 2004075898	A 10-09-2004	US 2004229880 A1 WO 2004075898 A1	18-11-2004 10-09-2004

16

PATENT COOPERATION TREATY

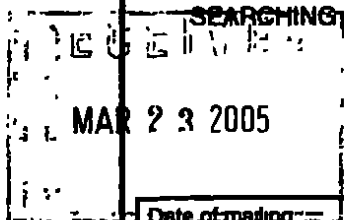
16

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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) 17/03/2005

Applicant's or agent's file reference
AM101537-01

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US2004/03672

International filing date
(day/month/year) 03/11/2004

Applicant
WYETH

DOCKETED
DUE DATE 3/17/05
STAT DATE
BY: MDZ/28/05

- 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

Federico Bonomelli

19

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

12

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, 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 letter 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.

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 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.

20

18

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 48.4)

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

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, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/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 Volume II of the PCT Applicant's Guide.

21

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM101537-01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No PCT/US2004/036722	International filing date (day/month/year) 03/11/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 06/11/2003
Applicant WYETH		

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

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

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

1 Basis of the report

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

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

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

2 ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3 ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4 With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5 With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

6 With regard to the drawings,

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

☐ as suggested by the applicant.

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

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

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

22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2004/036722

20

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out 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 purpose of search

2 ☐ 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

3 Additional comments

23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

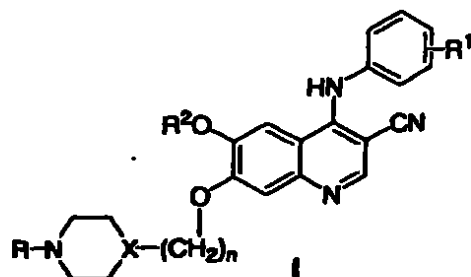
International application No.

PCT/US2004/036722

21

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Compounds of the formula:



wherein:

n is an integer from 1-3;

X is N, CH, provided that when X is N, n is 2 or 3;

R is alkyl of 1 to 3 carbon atoms;

R^1 is 2,4-diCl, 5-OMe; 2,4-diCl; 3,4,5-tri-OMe; 2-Cl, 5-OMe; 2-Me, 5-OMe; 2,4-di-Me; 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt ;

R^2 is alkyl of 1 to 2 carbon atoms, and pharmaceutically acceptable salts thereof

are useful for the treatment of chronic myelogenous leukemia (CML).

22

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4709 A61K31/496 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K C07D

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

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

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

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	GOLAS J M ET AL: "SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, Is a Potent Antiproliferative Agent against Chronic Myelogenous Leukemia Cells in Culture and Causes Regression of K562 Xenografts in Nude Mice" CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD, US, vol. 63, no. 2, 15 January 2003 (2003-01-15), pages 375-381, XP002283612 ISSN: 0008-5472	1-5, 7, 10-22
Y	the whole document ----- -/-	6, 8, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

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

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

Date of the actual completion of the international search

4 March 2005

Date of mailing of the international search report

17/03/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Seymour, L

25

23

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	BOSCHELLI D H ET AL: "Investigation of the Effect of Varying the 4-Anilino and 7-Alkoxy Groups of 3-Quinolinecarbonitriles on the Inhibition of Src Kinase Activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 13, no. 21, 3 November 2003 (2003-11-03), pages 3797-3800, XP002285248 ISSN: 0960-894X cited in the application	11-20
Y	compounds 2-4, 18-24; introduction tables 1,2	6,8,9
X	BERGER D ET AL: "Substituted 4-Anilino-7-phenyl-3-quinolinecarbonitriles as Src Kinase Inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 12, no. 20, 21 October 2002 (2002-10-21), pages 2989-2992, XP002285246 ISSN: 0960-894X	11-20
Y	compound 1 and Table 1, compound 15c; introduction	6,8,9
X	BOSCHELLI D H ET AL: "OPTIMIZATION OF 4-PHENYLAMINO-3-QUINOLINECARBONITRILES AS POTENT INHIBITORS OF SRC KINASE ACTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 44, no. 23, 8 November 2001 (2001-11-08), pages 3965-3977, XP001105608 ISSN: 0022-2623 cited in the application	11-20
Y	table 3, compounds 31a,31b,31d; introduction	6,8,9
P,X	WO 03/093241 A (WYETH HOLDINGS CORPORATION; BOSCHELLI, DIANE, HARRIS; WANG, YANONG, DA) 13 November 2003 (2003-11-13)	11-20
P,Y	page 2, lines 7-10; claims 3,6,9,12	6,8,9
P,X	WO 2004/075898 A (WYETH; BOSCHELLI, DIANE, HARRIS; ZALESKA, MARGARET, MARIA; BOSCHELLI,) 10 September 2004 (2004-09-10)	11-20
P,Y	claims 1,9,18-22	6,8,9
	----- -/-	

26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/036722

24

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
P, X	BOSCHELLI D H ET AL: "7-Alkoxy-4-phenylamino-3-quinolinecarbonyl triles as dual inhibitors of Src and Abl kinases" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 47, no. 7, 27 February 2004 (2004-02-27), pages 1599-1601, XP002320039 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON. cited in the application the whole document	1-22

1

27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/036722

25

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03093241	A	13-11-2003	AU	2003231162 A1		17-11-2003
			BR	0309712 A		15-02-2005
			CA	2483529 A1		13-11-2003
			EP	1499594 A1		26-01-2005
			WO	03093241 A1		13-11-2003
			US	2003212276 A1		13-11-2003
WO 2004075898	A	10-09-2004	US	2004229880 A1		18-11-2004
			WO	2004075898 A1		10-09-2004

25

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
26 de Mayo de 2005 (26.05.2005)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2005/046693 A1

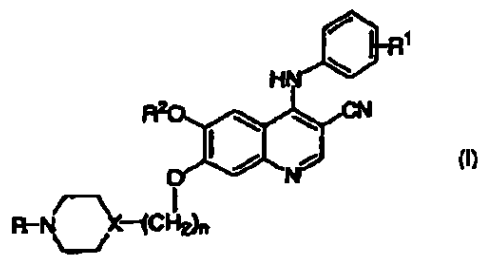
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/4709
31/496, A61P 35/00
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/036722
- (22) Fecha de Registro Internacional: 3 de Noviembre de 2004
(03 11 2004)
- (25) Idioma de registro: INGLES
- (26) Idioma de Publicación: INGLES
- (30) Información de Prioridad:
60/517,819 6 de Noviembre de 2003 (06 11 2003) US
- (71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto Estados Unidos de América). WYETH [US/US], Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).
- (72) Inventores: e
- (75) Inventores/solicitantes: (para los Estados Unidos de América únicamente) BOSCHELLI, Frank, Charles [US/US], 3A Elyse Drive, New City, NY 10956 (US) GOLAS, Jennifer, Michele [US/US], 100 Lake Shore Drive, Hewitt, NJ 07421 (US) ARNDT, Kim, Timothy [US/US], 3 Dey Court, Towaco, NJ 07082 (US)
- (74) Agentes: GOUDIE, Joy, S. y sus col; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US)
- (81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de protección nacional disponible) 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) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, 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).

Declaración bajo la Regla 4.17:
— referente al derecho de la solicitante a presentar solicitud para una patente y a que le sea concedida una patente (Regla 4 17(ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, 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, IS, 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)
— referente al derecho de la solicitante a reclamar la prioridad de la 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, 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, IS, 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)

Publicado:
— con reporte de búsqueda internacional
— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT

(54) Título: "4-ANILINO-3-QUINOLINCARBONITRILOS PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOGENA CRONICA"



(57) Resumen: Compuestos de la fórmula (I) en donde n es un entero de 1-3, X es N, CH, siempre que cuando X es N, n es 2 ó 3, R es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, R¹ es 2,4-diCl, 5-OMe, 2,4-diCl, 3,4,5-tri-OMe, 3-Cl, 5-OMe, 2-Me, 5-OMe, 2,4-di-Me, 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt, R² es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para el tratamiento de leucemia mielógena crónica (CML)

**(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau**



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1

(43) International Publication Date
26 May 2005 (26.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/046693 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 31/4709, 31/496, A61P 35/00
- (21) International Application Number: PCT/US2004/036722
- (22) International Filing Date: 3 November 2004 (03 11 2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/517,819 6 November 2003 (06 11 2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): WYETH [US/US], Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US)
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BOSCHELLI, Frank, Charles [US/US], 3A Elyse Drive, New City, NY 10956 (US) GOLAS, Jennifer, Michele [US/US], 100 Lake Shore Drive, Hewitt, NJ 07421 (US) ARNDT, Kim, Timothy [US/US], 3 Dey Court, Towaco, NJ 07082 (US)
- (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,

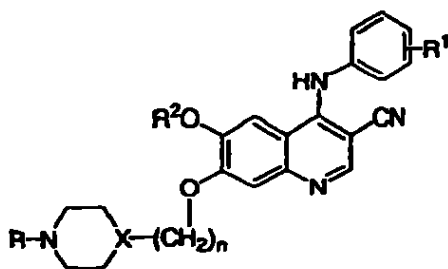
GM, KI, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

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, PI, 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, IS, 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, IS, 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)

[Continued on next page]

AI (54) Title: 4-ANILINO-3-QUINOLINECARBONITRILES FOR THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA (CML.)



(1)

(57) Abstract: Compounds of formula (I) wherein n is an integer from 1-3, X is N, CH, provided that when X is N, n is 2 or 3, R is alkyl of 1 to 3 carbon atoms, R¹ is 2,4-diCl, 5-OMe, 2,4-diCl, 3,4,5-trOMe, 3-Cl, 5-OMe, 2-Me, 5-OMe, 2,4-di-Me, 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt, R² is alkyl of 1 to 2 carbon atoms, and pharmaceutically acceptable salts thereof are useful for the treatment of chronic myelogenous leukemia (CML)

WO 2005/046693 A1

38

28

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

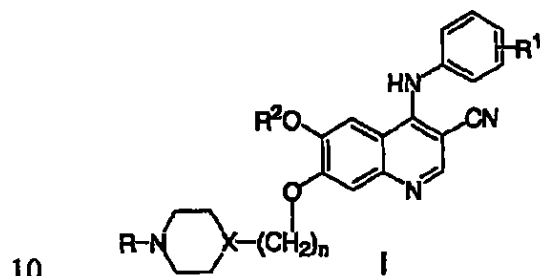
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

~~31~~

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Un método para prevenir o inhibir CML que comprende proveer una cantidad terapéuticamente efectiva de
5 un compuesto de la fórmula



en donde

n es un entero de 1-3;

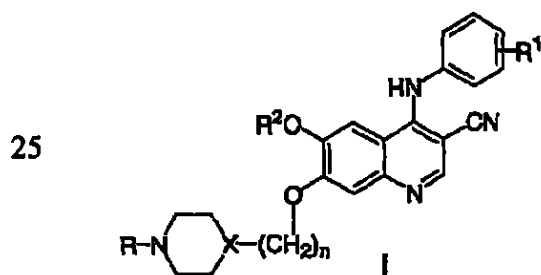
X es N, CH, siempre que cuando X es N, n es 2 ó 3;

R es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

15 R¹ es 2,4-diCl, 5-OMe; 2,4-diCl; 3,4,5-tri-OMe; 2-Cl, 5-OMe; 2-Me, 5-OMe; 2,4-di-Me; 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt;

R² es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 2. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula:



en donde

n es un entero de 2-3;

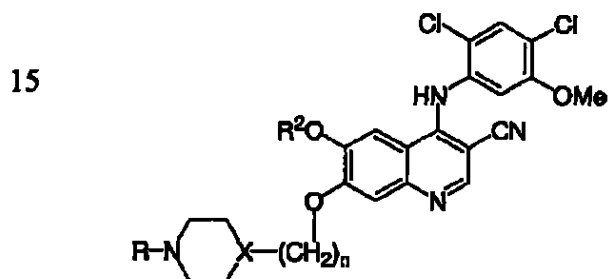
5 X es N, CH, siempre que cuando X es N, n es 2 ó 3;

R es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R¹ es 2,4-diCl, 5-OMe; 2,4-diCl; 3,4,5-tri-OMe; 2-Cl, 5-OMe; 2-Me, 5-OMe; 2,4-di-Me; 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt;

10 R² es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula:



X es N, CH

20 n es 3;

R² y R son metilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde R² es metilo.

~~2A~~

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde X es N.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde X es CH.

5 7. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es: 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo.

8. El método de conformidad con la reivindicación 10 1, en donde el compuesto es:

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[3-(4-etil-1-piperazinil)propoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

15 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[2-(4-etil-1-piperazinil)etoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

20 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[1-etilpiperidin-4-il)metoxi]-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo;

25 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[3-

(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[3-(4-etilpiperazin-1-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]quinolin-3-carbonitrilo; o

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-propil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo; y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

9. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

4-[(2,4-diclorofenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

6-metoxi-4-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-dimetilfenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-

~~36~~

metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

6-metoxi-4-[(5-metoxi-2,4-dimetilfenil)amino]-7-

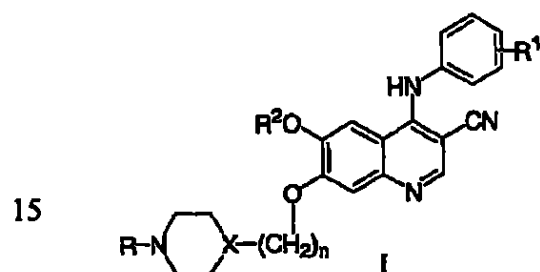
[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo; y

4-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-

5 metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo.

10. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es un inhibidor de Src y un inhibidor de Abl cinasa.

11. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad inhibidora de CML de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:



en donde

n es un entero de 0-3;

X es N, CH;

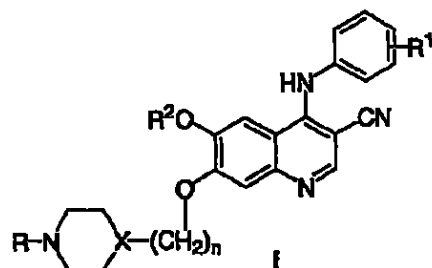
20 R es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R¹ es 2,4-diCl, 5-Ome en posición para, orto o meta; 2,4-diCl; 3,4,5-tri-OMe; 2-Cl, 5-OMe; 2-Me, 5-OMe; 2,4-di-Me; 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt; y

25 R² es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

~~34~~

12. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad inhibidora de CML de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:



en donde

10 n es un entero de 2-3;

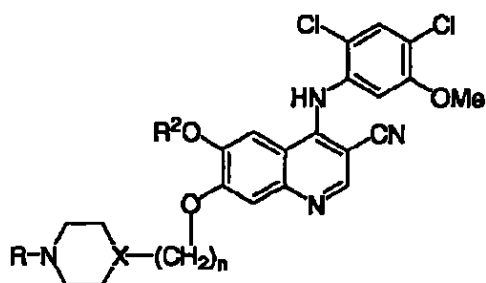
X es N, CH, siempre que cuando X es N, n es 2 ó 3;

R es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

15 R¹ es 2,4-diCl, 5-OMe; 2,4-diCl; 3,4,5-tri-OMe; 2-Cl, 5-OMe; 2-Me, 5-OMe; 2,4-di-Me; 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt;

R² es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad inhibidora de CML de un
20 compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:



~~30~~

X es N, CH

5 n es 3;

R² y R son metilo; y sales farmacéuticamente
aceptables de los mismos.

14. La composición farmacéutica de conformidad con
la reivindicación 11, caracterizada porque R² es metilo.

10 15. La composición farmacéutica de conformidad con
la reivindicación 11, caracterizada porque X es N.

16. La composición farmacéutica de conformidad con
la reivindicación 11, caracterizada porque X es CH.

15 17. La composición farmacéutica de conformidad con
la reivindicación 11, caracterizada porque el compuesto es:
4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-
1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo.

18. La composición farmacéutica de conformidad con
la reivindicación 10, caracterizada porque el compuesto es:

20 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[3-(4-etil-
1-piperazinil)propoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-
(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

25 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[2-(4-etil-
1-piperazinil)etoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

~~39~~

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-
[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-
(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

5 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-
(1-metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[1-
etilpiperidin-4-il)metoxi]-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[3-
10 (4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[(1-
metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[3-
(4-etilpiperazin-1-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

15 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)aminol-6-etoxi-7-[3-
(1-metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[2-
(4-metil-1-piperazinil)etoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[2-
20 (1-metilpiperidin-4-il)etoxi]quinolin-3-carbonitrilo; o

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-
(4-propil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo; y
sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

19. La composición farmacéutica de conformidad con
25 la reivindicación 11, caracterizada porque el compuesto es:

4-[(2,4-diclorofenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]quinolin-3-carbonitrilo;

5 4-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

6-metoxi-4-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

10 4-[(2,4-dimetilfenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

6-metoxi-4-[(5-metoxi-2,4-dimetilfenil)amino]-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo; y

4-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo.

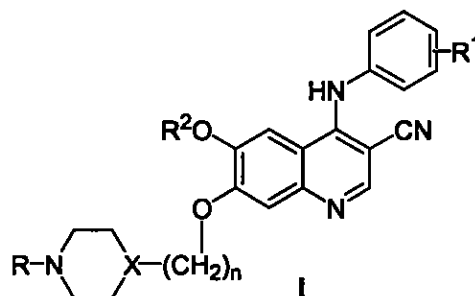
15 20. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque el compuesto es un inhibidor de Src y un inhibidor de Abl cinasa.

21. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde los compuestos son suministrados solos o en
20 combinación con otros compuestos usados para tratar CML.

22. El método de conformidad con la reivindicación 20, en donde el compuesto de combinación es GLEEVEC.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of preventing or inhibiting CML comprising, providing a therapeutically effective amount of a compound of the formula



5 wherein:

n is an integer from 1-3;

X is N, CH, provided that when X is N, n is 2 or 3,

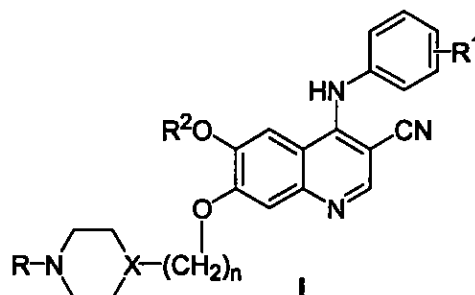
R is alkyl of 1 to 3 carbon atoms;

R¹ is 2,4-diCl, 5-OMe; 2,4-diCl; 3,4,5-tri-OMe; 2-Cl, 5-OMe; 2-Me, 5-OMe, 2,4-di-Me;

10 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt ;

R² is alkyl of 1 to 2 carbon atoms, and pharmaceutically acceptable salts thereof

2. The method of claim 1 wherein the compound is of the formula:



wherein.

15 n is an integer from 2-3;

40

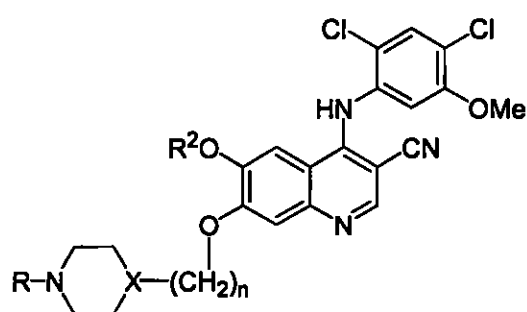
X is N, CH, provided that when X is N, n is 2 or 3;

R is alkyl of 1 to 3 carbon atoms;

R¹ is 2,4-diCl, 5-OMe, 2,4-diCl, 3,4,5-tri-OMe; 2-Cl, 5-OMe; 2-Me, 5-OMe, 2,4-di-Me; 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt ;

5 R² is alkyl of 1 to 2 carbon atoms, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3 The method of claim 1 wherein the compound is of the formula:



X is N, CH

n is 3,

10 R² and R are methyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

4 The method of claim 1 wherein R² is methyl

5. The method of claim 1 wherein X is N.

6. The method of claim 1 wherein X is CH

7. The method of claim 1 wherein the compound is: 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile

8. The method of claim 1 wherein the compound is:

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-7-[3-(4-ethyl-1-piperazinyl)propoxy]-6-methoxy-3-quinolinecarbonitrile;

48

41

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(4-methyl-1-piperaziny)ethoxy]-3-quinolinecarbonitrile;

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-7-[2-(4-ethyl-1-piperaziny)ethoxy]-6-methoxy-3-quinolinecarbonitrile,

5 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-3-quinolinecarbonitrile;

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethoxy]-3-quinolinecarbonitrile;

10 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]quinoline-3-carbonitrile,

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-7-[(1-ethylpiperidin-4-yl)methoxy]-6-methoxyquinoline-3-carbonitrile;

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]quinoline-3-carbonitrile,

15 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinoline-3-carbonitrile;

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-[3-(4-ethylpiperazin-1-yl)propoxy]quinoline-3-carbonitrile;

20 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]quinoline-3-carbonitrile;

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-[2-(4-methyl-1-piperaziny)ethoxy]quinoline-3-carbonitrile;

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethoxy]quinoline-3-carbonitrile, or

44

42

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-propyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

9. The method of claim 1 wherein the compound is.

5 4-[(2,4-dichlorophenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-3-quinolinecarbonitrile;

6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]quinoline-3-carbonitrile;

10 4-[(2-chloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinoline-3-carbonitrile,

6-methoxy-4-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinoline-3-carbonitrile;

4-[(2,4-dimethylphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinoline-3-carbonitrile,

15 6-methoxy-4-[(5-methoxy-2,4-dimethylphenyl)amino]-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinoline-3-carbonitrile, and

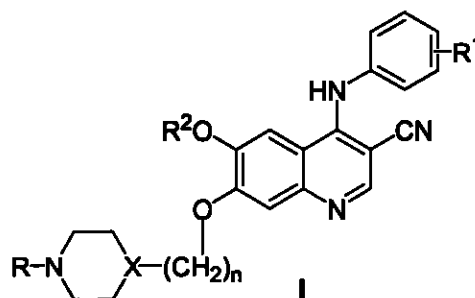
4-[(2,4-dichloro-5-ethoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinoline-3-carbonitrile

20 10 The method of claim 1 wherein the compound is a Src inhibitor and a Abl Kinase inhibitor

11. A pharmaceutical composition comprising a CML inhibiting amount of a compound having the structure of formula I:

43

43



wherein:

n is an integer from 0-3;

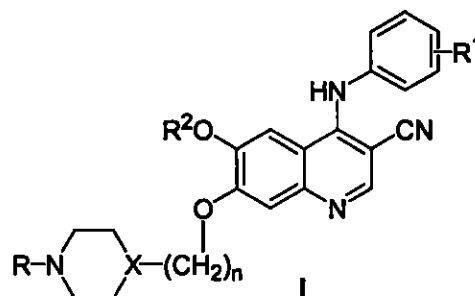
X is N, CH,

5 R is alkyl of 1 to 3 carbon atoms,

R¹ is 2,4-diCl, 5-OMe in para, ortho, or meta position; 2,4-diCl, 3,4,5-tri-OMe; 2-Cl, 5-OMe, 2-Me, 5-OMe; 2,4-di-Me; 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt; and

R² is alkyl of 1 to 3 carbon atoms, and pharmaceutically acceptable salts thereof

12. A pharmaceutical composition comprising a CML inhibiting amount of a
10 compound having the structure of formula I:



wherein

n is an integer from 2-3;

X is N, CH, provided that when X is N, n is 2 or 3;

15 R is alkyl of 1 to 3 carbon atoms;

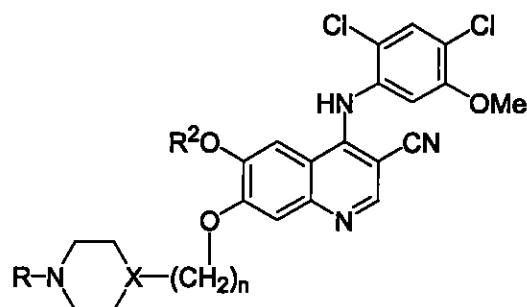
46

24

R¹ is 2,4-diCl, 5-OMe, 2,4-diCl; 3,4,5-tri-OMe; 2-Cl, 5-OMe; 2-Me, 5-OMe, 2,4-di-Me, 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt ;

R² is alkyl of 1 to 2 carbon atoms, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 13 A pharmaceutical composition comprising a CML inhibiting amount of a
5 compound having the structure of formula I:



X is N, CH

n is 3;

R² and R are methyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 10 14 The pharmaceutical composition of claim 11 wherein R² is methyl.
15. The pharmaceutical composition of claim 11 wherein X is N.
16. The pharmaceutical composition of claim 11 wherein X is CH.
17. The pharmaceutical composition of claim 11 wherein the compound is 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-
15 3-quinolinecarbonitrile
18. The pharmaceutical composition of claim 10 wherein the compound is.
- 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-7-[3-(4-ethyl-1-piperazinyl)propoxy]-6-methoxy-3-quinolinecarbonitrile;
- 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(4-methyl-1-
20 piperazinyl)ethoxy]-3-quinolinecarbonitrile;

47

45

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-7-[2-(4-ethyl-1-piperazinyl)ethoxy]-6-methoxy-3-quinolinecarbonitrile;

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-3-quinolinecarbonitrile;

5 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethoxy]-3-quinolinecarbonitrile;

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]quinoline-3-carbonitrile;

10 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-7-[(1-ethylpiperidin-4-yl)methoxy]-6-methoxyquinoline-3-carbonitrile,

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]quinoline-3-carbonitrile;

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinoline-3-carbonitrile,

15 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-[3-(4-ethylpiperazin-1-yl)propoxy]quinoline-3-carbonitrile,

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)propoxy]quinoline-3-carbonitrile;

20 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethoxy]quinoline-3-carbonitrile,

4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-ethoxy-7-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethoxy]quinoline-3-carbonitrile, or

25 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-propyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

19. The pharmaceutical composition of claim 11 wherein the compound is:

48

4-[(2,4-dichlorophenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-3-quinolinecarbonitrile;

6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]quinoline-3-carbonitrile;

- 5 4-[(2-chloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinoline-3-carbonitrile,

6-methoxy-4-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinoline-3-carbonitrile,

- 10 4-[(2,4-dimethylphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinoline-3-carbonitrile;

6-methoxy-4-[(5-methoxy-2,4-dimethylphenyl)amino]-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinoline-3-carbonitrile; and

4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinoline-3-carbonitrile.

- 15 20. The pharmaceutical composition of claim 11 wherein the compound is a Src inhibitor and an Abl Kinase inhibitor.

21. The method of claim 1 wherein the compounds are delivered alone or in combination with other compounds used to treat CML.

22 The method of claim 20 wherein the combination compound is GLEEVEC

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

47

Para:		PCT	
ver forma PCT/ISA/220		OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)	
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/220 (segunda página)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)	
PCT/US2004/036722	03.11.2004	06.11.2003	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/4709, A61K31/496, A61P35/00			
Solicitante WYETH			
1 Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☒ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis 1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. ☒ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 2 ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220			
Nombre y dirección de correo de ISA Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel No +49-89 2399 0 Tx 523656 epmu d Fax No. +49 89 2399 - 4465		Funcionario Autorizado Seymour, L Teléfono No +49 89 2399-8694	

Forma (PCT/ISA/237) (carátula) (Enero de 2004)

50

Casilla No. II Prioridad

1 ☐ No se ha presentado el siguiente documento:

☐ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

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

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3 ☒ No ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad porque la Autoridad de Búsqueda Internacional no tiene en su poder una copia del documento de prioridad en el momento que la búsqueda fue ejecutada (Regla 17.1). Sin embargo, esta opinión ha sido establecida sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

4. Observaciones adicionales, si es necesario.

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 1-10, 21, 22 con respecto a la aplicabilidad industrial

porque

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos como arriba se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*)
ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*).
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos
- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que.
- la forma escrita ☐ no se ha proporcionado
☐ no cumple con el estándar
- el formato legible por computador ☐ no se ha proporcionado
☐ no cumple con el estándar
- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas
- ☐ Ver la hoja separada para más detalles

50

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

- 1
- Declaración
- Novedad (N)

Sí

Reivindicaciones

6, 8, 9

No.

Reivindicaciones

1,-5, 7, 10-22
- Nivel inventivo (IS)

Sí:

Reivindicaciones

No:

Reivindicaciones

1-2
- Aplicabilidad industrial (IA)

Sí:

Reivindicaciones

11-20

No

Reivindicaciones
- 2
- Citaciones y explicaciones
- ver hoja separada

Casilla No. VI Algunos documentos citados

1.
- Algunos documentos publicados (Reglas 43bis. 1 y 70.10)
- y/o
2.
- Escritos no revelados (Reglas 43bis.1 y 70.9)
- ver forma 210

50

Re Item III.

Las reivindicaciones 1-10, 21 y 22 se refieren a material considerado por esta autoridad para ser cubierto por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Consecuentemente, no se formulará opinión con respecto al campo de aplicación industrial del material de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Re Item V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos

D1: Cancer Research, vol. 63, no. 2, 15 de enero de 2003, p. 375-381

D2: Bioorg. Med. Chem. Lett., vol. 13, no. 21, 3 de noviembre de 2003, p. 3797-3800

D3: Bioorg. Med. Chem. Lett., vol. 12, no. 20, 2003, p. 2989-2992

D4: J. Med. Chem., vol. 44, no. 23, 2001, p. 3965-3977

2. La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, debido a que el material de las reivindicaciones 1-5, 7 y 10-22 no es nuevo en el sentido del Artículo 33(2) del PCT.

- 2.1 El documento D1 describe SKI-606, que cae dentro del alcance de las fórmulas de las reivindicaciones 1-5, 7, 11-15 y 17, y su uso en el tratamiento de leucemia mielógena crónica (CML). Estas reivindicaciones, así como las reivindicaciones 10, 20 y 21 por lo tanto no se consideran novedosas.

La descripción en D1 (véase Discusión, último párrafo) del uso de SKI-606 para tratar CML resistente a Gleevec (STI-571) destruye la novedad de la reivindicación 22, ya que esto implica un tratamiento combinado.

- 2.2 Los documentos D2-D4 describen adicionalmente compuestos que caen dentro del alcance de 16, 18 y 19 (véase citas en cada reporte) y su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con inhibición de actividad de cinasa Src. Estas reivindicaciones a las composiciones farmacéuticas por lo tanto no se consideran novedosas.

3. La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, debido a que el material de las reivindicaciones no implica un paso inventivo en el sentido del Artículo 33(3) del PCT.

52

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/US2004/036722

International filing date (day/month/year)
03 11 2004

Priority date (day/month/year)
06 11 2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/4709, A61K31/496, A61P35/00

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
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523556 apmu d
Fax +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Seymour, L
Telephone No +49 89 2399-8884



55

53

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No
PCT/US2004/036722

Box No. II Priority

1. ☐ The following document has not been furnished.☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis 1 and 66 7(a)).☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis 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 43bis 1 and 64.1) Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date3 ☒ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA 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:

56

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2004/036722

54

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. 1-10, 21, 22 with respect to industrial applicability

because

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. as above relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*)

see separate sheet

- ☐ 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.
☐ 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

57

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2004/036722

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	6,8,9
	No	Claims	1-5,7,10-22
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1-22
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	11-20
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2 Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Re Item III

Claims 1-10, 21 and 22 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

1. Reference is made to the following documents:

D1: Cancer Research, vol. 63, no. 2, 15 January 2003, p. 375-381

D2: Bioorg. Med. Chem. Lett., vol. 13, no. 21, 3 November 2003, p. 3797-3800

D3: Bioorg. Med. Chem. Lett., vol. 12, no. 20, 2002, p. 2989-2992

D4: J. Med. Chem., vol. 44, no. 23, 2001, p. 3965-3977

2. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-5, 7 and 10-22 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

- 2.1 Document D1 discloses SKI-606, which falls within the scope of the formulae of claims 1-5, 7, 11-15 and 17, and its use in the treatment of chronic myelogenous leukemia (CML). These claims, as well as claims 10, 20 and 21 are therefore not considered to be novel.

The disclosure in D1 (see Discussion, last paragraph) of the use of SKI-606 to treat Gleevec (STI-571)-resistant CML destroys the novelty of claim 22, since this implies a combined treatment.

- 2.2 Documents D2-D4 additionally disclose compounds falling within the scope of 16, 18 and 19 (see citations in search report) and their use in the treatment of diseases associated with inhibition of Src kinase activity. These claims to pharmaceutical compositions are therefore also not considered to be novel.

3. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of the present claims does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

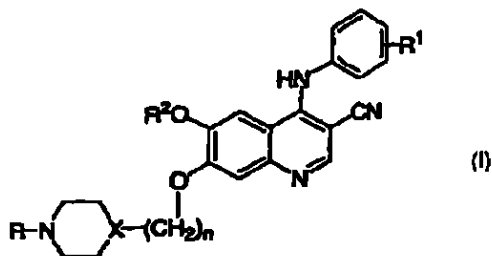
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

4-ANILINO-3-QUINOLINCARBONITRILOS PARA EL TRATAMIENTO DE
LEUCEMIA MIELOGENA CRONICA

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de la fórmula (I) en donde n es un entero de 1-3; X es N, CH, siempre que cuando X es N, n es 2
 10 ó 3; R es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R¹ es 2,4-diCl, 5-OMe; 2,4-diCl; 3,4,5-tri-OMe; 3-Cl, 5-OMe; 2-Me, 5-OMe; 2,4-di-Me; 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt; R² es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para el tratamiento de leucemia
 15 mielógena crónica (CML).



20

4-ANILINO-3-QUINOLINCARBONITRILOS PARA EL TRATAMIENTO DE
LEUCEMIA MIELOGENA CRONICA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

La actividad de tirosina cinasa constitutiva de Bcr-Abl promueve la proliferación y supervivencia de células de leucemia mielógena crónica (CML, por sus siglas en inglés). La inhibición de actividad de tirosina cinasa Bcr-
10 Abl o proteínas de señalización activadas por Bcr-Abl en células CML bloquea la proliferación y causa muerte celular apoptótica. El inhibidor de Abl cinasa selectiva, STI- 571 (comercializado como Gleevec), es tóxico para células CML en cultivo, causa regresión de tumores de CNL en ratones sin
15 pelo y actualmente se usa para tratar a pacientes con CML.

La expresión de Bcr-Abl en células madre hematopoyéticas promueve la transformación y actúa tempranamente en leucenogénesis. La inhibición de esta cinasa con STI-571 controla de manera efectiva la CML en la fase
20 crónica de la enfermedad pero los pacientes más avanzados frecuentemente progresan en terapia de STI-571. Estas observaciones sugieren que cambios moleculares adicionales que no son afectados por STI-571 juegan un papel en enfermedad avanzada. Modelos *in vitro* de resistencia a STI-
25 571 y especímenes clínicos de pacientes resistentes

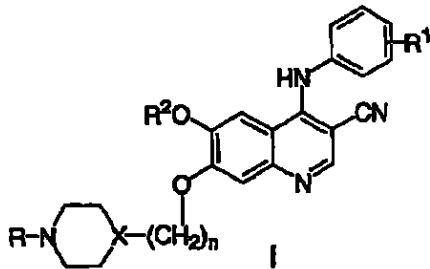
demonstraron que la sobreexpresión de otras cinasas o la activación de distintas vías de señalización está asociada con independencia de Bcr-Abl. La inhibición de actividad de tirosina cinasa de Bcr-Abl es una estrategia efectiva para
5 direccionar CML como lo demuestra la eficacia clínica de STI-571. Otras moléculas, que incluyen cinasas de la familia Src juegan un papel en la señalización en dirección 3' de Bcr-Abl, y como tales, son objetivos terapéuticos potenciales para el tratamiento de enfermedad resistente a STI-571. Las
10 cinasas de la familia Src que incluyen Lyn y Hck han sido implicadas en la señalización corriente abajo de Bcr-Abl.

Aunque el inhibidor de Abl cinasa STI-571 es eficaz y bien tolerado por la mayoría de los pacientes en CML de etapa crónica, los pacientes en etapas aceleradas y de crisis
15 de ráfaga de esta enfermedad tienden a responder menos. De manera consecuente, existe la necesidad de agentes alternativos que sean efectivos en enfermedad de etapa tardía.

20

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

De conformidad con la presente invención, se proveen compuestos de la fórmula estructural I:



5

en donde

n es un entero de 1-3;

X es N, CH, siempre que cuando X es N, n es 2 ó 3;

R es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

10

R¹ es 2,4-diCl, 5-OMe; 2,4-diCl; 3,4,5-tri-OMe; 2-Cl, 5-OMe; 2-Me, 5-OMe; 2,4-di-Me; 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt;

R² es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

Los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar, prevenir o inhibir CML. En una modalidad preferida, los compuestos se usan como parte de una composición farmacéutica.

Compuestos específicos de la invención incluyen:

20

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[3-(4-etil-1-piperazinil)propoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

25

- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-7-[2-(4-etil-
1-piperazinil) etoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-
[(1-metilpiperidin-4-il) metoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 5 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-[2-
(1-metilpiperidin-4-il) etoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-[3-
(1-metilpiperidin-4-il) propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-7-[1-
10 etilpiperidin-4-il) metoxi]-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-etoxi-7-[3-
(4-metilpiperazin-1-il) propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-etoxi-7-[(1-
metilpiperidin-4-il) metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 15 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-etoxi-7-[3-
(4-etilpiperazin-1-il) propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-etoxi-7-[3-
(1-metilpiperidin-4-il) propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-etoxi-7-[2-
20 (4-metil-1-piperazinil) etoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-etoxi-7-[2-
(1-metilpiperidin-4-il) etoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-[3-
(4-propil-1-piperazinil) propoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 25 4-[(2,4-diclorofenil) amino]-6-metoxi-7-[(1-

metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-4-
[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-
5 metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

6-metoxi-4-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-7-[(1-
metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-dimetilfenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-
metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

10 6-metoxi-4-[(5-metoxi-2,4-dimetilfenil)amino]-7-
[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-
metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

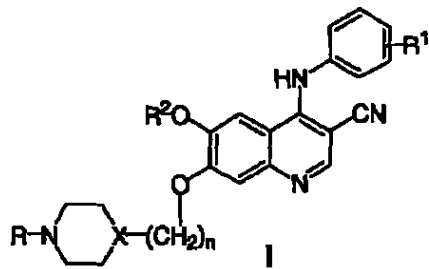
15 Los siguientes detalles experimentales se exponen
para ayudar a entender la invención, y no tienen la intención
de, y no deben considerarse para, limitar de ninguna forma de
la invención expuesta en las reivindicaciones que se siguen
más adelante.

20

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

De conformidad con la presente invención, se
proveen compuestos de la fórmula estructural I:

56



5

en donde

n es un entero de 1-3;

X es N, CH, siempre que cuando X es N, n es 2 ó 3;

R es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

10

R¹ es 2,4-diCl, 5-OMe; 2,4-diCl; 3,4,5-tri-OMe; 2-Cl, 5-OMe; 2-Me, 5-OMe; 2,4-di-Me; 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt;

R² es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

Los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar, prevenir o inhibir CML. En una modalidad preferida, los compuestos se usan como parte de una composición farmacéutica.

Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como:

ácidos acético, láctico, carboxílico, cítrico, cinámico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico,

metansulfónico, etansulfónico, toluensulfónico, salicílico,

25

benzoico, y ácidos similarmente conocidos aceptables.

El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena recta, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alícíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En una modalidad preferida, un alquilo de cadena recta o de cadena ramificada tiene 3 o menos átomos de carbono en su estructura de base.

Los compuestos se pueden proveer oralmente, por inyección intralesional, intraperitoneal, intramuscular o intravenosa; infusión; suministro mediado por liposoma; suministro tópico, nasal, anal, vaginal, sublingual, uretral, transdérmico, intratecal, ocular u ótico. A fin de obtener consistencia para proveer el compuesto de esta invención, se prefiere que un compuesto de la invención esté en una forma de dosis unitaria. Las formas de dosis unitarias adecuadas incluyen tabletas, cápsulas y polvos en sacos o frascos. Esas formas de dosis unitarias pueden contener de 0.1 a 300 mg de un compuesto de la invención y preferiblemente de 2 a 100 mg. En otra modalidad, las formas de dosis unitarias contienen de 50 a 150 mg de un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral. Esos compuestos pueden ser administrados de 1 a 6 veces al día, más usualmente de 1 a 4 veces al día. La

cantidad efectiva será conocida por un experto en la técnica; también dependerá de la forma del compuesto. Un experto en la técnica podría realizar rutinariamente pruebas de actividad empíricas para determinar la bioactividad del compuesto en
5 bioensayos y por lo tanto determinar qué dosis administrar.

Los compuestos de la invención se pueden formular con excipientes convencionales, tales como un rellenedor, un agente desintegrante, un lubricante, un agente saborizante, un aditivo de color o un vehículo. El vehículo puede ser, por
10 ejemplo, un diluyente, un aerosol, un vehículo tópico, una solución acuosa, una solución no acuosa o un vehículo sólido. El vehículo puede ser un polímero o una pasta de dientes. Un vehículo en esta invención abarca cualquiera de los vehículos farmacéuticamente aceptados estándares, tales como solución
15 salina regulada en su pH con fosfato, solución salina regulada en su pH con acetato, agua, emulsiones tales como una emulsión de aceite/agua o una emulsión de triglicéridos, varios tipos de agentes humectantes, tabletas, tabletas revestidas y cápsulas.

20 Cuando se proveen por vía oral o tópica, estos compuestos se proveerían a un sujeto al suministrarse en diferentes vehículos. Típicamente, los vehículos contienen excipientes tales como almidón, leche, azúcar, ciertos tipos de arcilla, gelatina, ácido esteárico, talco, grasas o
25 aceites vegetales, gomas o glicoles. El vehículo específico

necesitaría ser seleccionado con base en el método del suministro deseado, por ejemplo, solución salina regulada en su pH con fosfato (PBS) se podría usar para suministro intravenoso o sistémico y grasas vegetales, cremas, 5 ungüentos, pomadas o geles se pueden usar para suministro tópico.

Los compuestos de la presente invención se pueden suministrar junto con diluyentes, conservadores, solubilizantes, emulsionantes, adyuvantes y/o vehículos 10 adecuados útiles en el tratamiento o prevención de neoplasma. Las composiciones son formulaciones líquidas o liofilizadas o de otra manera secadas e incluyen diluyentes de varios contenidos de regulador de pH (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato), pH y concentración iónica, aditivos tales 15 como albúminas o gelatina para prevenir la absorción a superficies, detergentes (por ejemplo, TWEEN 20, TWEEN 80, PLURONIC F68, sales de ácido biliar), agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilenglicerol), antioxidantes (por ejemplo ácido ascórbico, metabisulfato de sodio), 20 conservadores (por ejemplo, timerosal, alcohol bencílico, parabenos), sustancias formadoras de cuerpo o modificadores de tonicidad (por ejemplo, lactosa, manitol), unión covalente de polímeros tales como polietilenglicol, formación de complejo con iones metálicos, o incorporación del compuesto 25 dentro o sobre preparaciones de hidrogeles o liposomas,

microemulsiones, micelas, vesículas unilaminares o multilaminares, fantasmas de eritrocitos o esferoblastos. Las composiciones influirán en el estado físico, solubilidad, estabilidad, tasa de liberación *in vivo*, y tasa de aclaramiento *in vivo* del compuesto o composición. La elección de composiciones dependerá de las propiedades físicas y químicas del compuesto capaces de tratar o prevenir un neoplasma.

El compuesto de la presente invención podrá ser suministrado localmente mediante una cápsula que permita una liberación sostenida del compuesto durante un período. Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen formulación en deposiciones lipofílicas (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites).

La presente invención además provee un compuesto de la invención para usarse como una sustancia terapéutica activa para tratamiento, prevención o inhibición de CML.

La presente invención provee además un método de tratamiento de CML en humanos, que comprende administrar al individuo infectado una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéutica de la invención. La dosis provista a un paciente variará dependiendo de lo que se administre, el propósito de la administración, la manera de administración y similares. Una cantidad "terapéuticamente efectiva" es una cantidad suficiente para curar o aliviar

síntomas de CML.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar solos o en combinación con otros compuestos usados para tratar CML. Los compuestos incluyen pero no se limitan a GLEEVEC, hidroxiurea, IFN- α , agentes citotóxicos, 17-(alilamino)-17-demetoxigeldanamicina o derivados de los mismos o wortmanina.

Los compuestos de esta invención se prepararon a partir de: (a) materiales de partida comercialmente disponibles; (b) materiales de partida conocidos que se pueden preparar como se describe en procedimientos de la literatura o (c) intermediarios nuevos descritos en los esquemas de reacción y procedimientos experimentales en la presente invención. Los compuestos incluidos en esta invención se pueden preparar de conformidad con las vías de síntesis descritas en las patentes de E.U.A. 6,002,008, y 6,780,996, los procedimientos se incorporan aquí por referencia.

Las reacciones se llevan a cabo en un solvente apropiado para los reactivos y materiales realizados y adecuados para la transformación que se efectúe. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que las diversas funcionalidades presentadas en la molécula deben ser consistentes con las transformaciones químicas propuestas. Cuando no se especifica, el orden de pasos de síntesis,

72

elección de grupos protectores y condiciones de desprotección se harán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Además, en algunos casos, sustituyentes en los materiales de partida pueden ser incompatibles con ciertas condiciones de reacción. Restricciones pertinentes a sustituyentes dados serán evidentes para un experto en la técnica. Las reacciones se llevarán a cabo bajo atmósferas inertes en donde sea apropiado.

La preparación de compuestos de la fórmula I se ha reportado en la literatura, [Boschelli, D.H. , et. al., J. Med. Chem., 44, 3965 (2001)], Boschelli, D.H., et al., J Med. Chem., 44, 822 (2001), Boschelli, D.H., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 3797 (2003), Boschelli, D.H., et. al., J. Med. Chem., 47, 1599 (2004), y Ye, F. et. al., 221th National Meeting of the American Chemical Society, San Diego, California (Abril, 2001)].

Esta invención se describirá de manera más completa junto con los siguientes ejemplos específicos que no deben considerarse como limitantes del alcance de esta invención.

20

Materiales y métodos:

Prueba de cinasa Src, prueba basada en solución homogénea (formato Lance)

Regulador de pH de cinasa:

25

50 mM de Hepes pH 7.5

73

10 mM de MgCl₂

20 ug/ml de BSA

0.001% de Brij-35

(Se prepara regulador de pH de cinasa 2X para fines

5 de conveniencia:

100 mM d Hepes, 20mM de MgCl₂, se añade 40 ug/ml de BSA fresco y 0.002% de Brij)

Regulador de pH de extinción (para añadirse en forma directa, 1:1, a la mezcla de reacción)

10 50 mM de Hepes pH 7.5

60 mM de EDTA

20 ug/ml de BSA

Regulador de pH de detección de Lance y bloqueador de placa:

15 50 mM de Hepes pH 7.5

20 ug/ml de BSA

Se añade EU-anticuerpo PT66 (Perkin-Elmer) (1 nM) y APC-streptavidin (Perkin-Elmer) (4 ug/ml) para 100 ul/pozo inmediatamente antes de usar (se añade 100 ul a 50 ul rxn/50
20 ul extinguir para 200 ul final). 5X ATP = 500uM en agua.

1. Se enjuaga una placa de 96 pozos con 200 ul de PBS. Se preincuba la placa negra de 96 pozos con 200 ul de Hepes 50 mM, pH 7.5 con 20 ug/ml de BSA durante 10 minutos (regulador de pH de detección de Lance).

25 2. La reacción de cinasa tiene lugar en un volumen

total de 50 ul de regulador de pH de cinasa en la placa de 96 pozos. Se usa péptido de substrato biotinilado a una concentración final de 2 uM, y src de Panvera a 5 ng por 50 ul de reacción. La reacción es iniciada mediante la adición de 10 ul de 5X ATP (concentración final 1X = 100 uM) y llevada a cabo durante 50 minutos a 37°C. (por rxn: 25 ul de regulador de pH de cinasa 2X, 10 ul de agua, 5 ul de compuesto diluido - 10% DMSO/10 mM Hepes).

3. Para retener la reacción de cinasa, se añade 50 ul de regulador de pH de extinción y se agita durante 30 segundos.

4. Se añade 100 ul de regulador de pH de detección de Lance que contiene anticuerpo EU y APC-estrep. Se añade anticuerpo EU PT66 (1 nM) y APC-estreptavidina (4 ug/ml) para 100 ul/pozo inmediatamente antes de usarse (se añade 100 ul a 50 ul rxn/50 ul se extingue para 200 ul final).

Se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad. Se lee la placa mediante el uso del protocolo de Lance estándar en Wallac Victor.

20

Prueba de cinasa Src

Inhibidores de actividad de tirosina cinasa Src (preparación de enzima parcialmente purificada comprada de Upstate Biotechnologies, Lake Placid, NY) se analizaron en un formato de ELISA. El equipo de prueba de tirosina cinasa de

25

Boehringer Mannheim (Roche Diagnostics, Basel, Suiza) con un péptido de substrato cdc2 que contiene Tyr15 se usa para la prueba. Anti-fosfotirosina conjugada con peroxidasa rábano picante (HRP) se usa para detectar péptido fosforilado
5 mediante una reacción de color.

Condiciones de reacción: alícuotas de cinco microlitros de cada compuesto preparadas frescas en el tiempo de la prueba se añaden como una solución en 10 mM de HEPES pH 7.5, 10% de DMSO al pozo de reacción. Treinta y cinco
10 microlitros de mezcla de reacción que contienen Src, regulador de pH y mezcla de péptido/suero de bovino se añaden a los pozos de compuesto y se incuban a 30°C durante 10 minutos (regulador de pH de reacción: 50 mM de Tris HCl pH 7.5, 10 mM de MgCl₂, 0.1 mM de EGTA, 0.5 mM de Na₃VO₄). La
15 reacción se inicia mediante la adición de 10 microlitros de ATP (500 µM), se incuba a 30°C durante 1 hora, y se detiene mediante la adición de 20 microlitros de EDTA 0.5 M. La mezcla de reacción con péptido fosforilado es después transferida a una placa de microtitulación revestida con
20 estreptavidina y se deja aglutinar durante 20 minutos. El péptido no aglutinado y la mezcla de reacción se decantan y la placa se lava con PBS seis veces. Anticuerpo de fosfotirosina conjugado con HRP suministrado con el equipo se incuba con la placa durante una hora, después se decanta. La
25 placa se lava con PBS seis veces. El substrato se añade y la

absorbancia a 405 nm se mide.

Alternativamente, la prueba esencialmente realizada como se describe excepto el formato Delfia (Perkin-Elmer) se usó y el anticuerpo de fosfotirosina conjugada con Europio se usó en lugar de anticuerpo de fosfotirosina conjugada con HRP, se usó Pierce Superblock en lugar de albúmina de suero de bovino y se utilizaron 6 lavados después de la reacción de cinasa y la unión de anticuerpo. La fluorescencia con Europio se usó para monitorear el grado de reacción.

La actividad se determina como % de inhibición como se calcula por la fórmula: $(1 - \text{Abs}/\text{Abs}(\text{max})) \times 100 = \% \text{ de inhibición}$. En donde se usan concentraciones del agente de prueba, se puede determinar una IC_{50} (concentración que da 50% de inhibición). Como se muestra en la tabla 2, los compuestos de la invención inhiben la src cinasa *in vitro*.

Prueba de Abl cinasa basada en solución homogénea: la actividad de Abl cinasa se midió en un formato de prueba homogéneo (Lance) en donde la luminiscencia de un complejo de donador-aceptor unido a péptido fosforilado por la cinasa se mide en solución.

Péptido de substrato biotinilado: Biotina-NH-KEEEAIYAAPFAKKK-COOH (Synpep)

Regulador de pH de cinasa: 50 mM de Hepes pH 7.5; 10 mM de MgCl_2 ; 20 ug/ml de BSA; 0.001% de Brij-35; preparado como un concentrado 2x para conveniencia: 100 mM de Hepes, 20

mM de $MgCl_2$, se añade 40 ug/ml de BSA fresco y 0.002% de Brij-35

Regulador de pH de extinción que se ha de añadir en proporciones iguales a la mezcla de reacción: 50 mM de Hepes
5 pH 7.5; 60 mM de EDTA; 20 μ g/ml de BSA

Regulador de pH para detección de Lance y bloqueador de placa: 50 mM de Hepes pH 7.5; 20 μ g/ml de BSA

Mezcla de detección: reactivo de anticuerpo-APC en regulador de pH de Lance que se ha de añadir en proporciones
10 iguales a la mezcla rxn/mezcla de extinción. Se añade 100 μ l/pozo de regulador de pH de detección de Lance que contiene Eu-anticuerpo PT66 (Perkin Elmer, AD0068; 1 nM de concentración final de regulador de pH en detección de Lance) y Estreptavidina Surelight-apC (Perkin Elmer, CR130-100; 4
15 μ g/ml de concentración final en regulador de pH de detección de Lance).

5X ATP = 500 μ M en agua

Método:

20 1. Se enjuaga placa de 96 pozos con 200 μ l de PBS. Incubar placa negra de 96 pozos (Thermo LabSystems MicroFluor 2 placa de microtitulación de fondo en U negra; # 7205) con 200 μ l de regulador de pH de detección de Lance durante 10 minutos.

25 2. La reacción de cinasa consiste de un volumen

76

total de 50 μ l de regulador de pH de cinasa/reacción en cada placa de una placa de 96 pozos. El péptido de substrato está presente a una concentración final de 2 μ M, y c-Abl de Panvera (c-Abl P3049) se incluye a 2.5 ng por 50 μ l de reacción. (per rxn: 25 μ l de regulador de pH de cinasa 2x, 10 μ L de agua, 5 μ l de compuesto diluido-10% de DMSO/10 mM de Hepes, pH 7.5). La reacción se inicia mediante la adición de 10 μ l 5 X ATP (concentración final 1 X = 100 μ M) y se continúa durante 30 minutos a 27°C.

10 3. Se añade 50 μ l de regulador de pH de extinción para detener la reacción de cinasa.

4. Se añade 100 μ l de mezcla de detección

5. Se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Se mide la luminiscencia a 665 nm de Wallac Victor.

Análisis de resultados: % de inhibición =
$$\frac{(\text{Cpm}(\text{sample}) - \text{Bkg})}{(\text{Cpm}(\text{control}) - \text{bKg})} \times 100$$

La conexión de análisis de datos de LSW para Excel (Model 63) se usa para calcular valores de IC_{50} ($y = \text{Bmax} / (1 + (x / \text{IC}_{50}))$) curva de inhibición hiperbólica, Bmax a 0 (IC_{50}).

Estos Fibroblastos Rat2 transformados se usan para la medición de crecimiento por suspensión de src.

Placas de agregado ultra-bajas (Corning Costar, Acton, MA) se sembraron con 10,000 células por pozo en el día

76

1. Alternativamente, placas de agregado ultra-bajas (Costar 3474) tratadas con Sigmacote (Sigma, St. Louis, MO), enjuagadas con etanol al 70%, después se secaron en campana, se sembraron con 5000 células. Se añadió el compuesto en diluciones duplicadas en serie de 10 micromolar a 0.009 micromolar en día 2 y reactivo de MTS (Promega, Madison, WI) se añadió en día 5 (100 microlitros de MTS/mezcla de medio + 100 microlitros de medio ya en las células y la absorbancia se midió a 490 nm. Los resultados se analizan como sigue para dar una IC₅₀ (unidades micromolares) como sigue: % de inhibición = (Abs 490 nm de muestra-blanco)/Abs 490 nm de control sin compuesto-blanco) x 100%.

Alternativamente, números de células relativos se determinaron mediante el método de CellTiter-Glo™ (Promega). Todos los procedimientos fueron idénticos excepto que el número de células se redujo a 1000 células/pozo y se añadió reactivo de CellTiter-Glo en lugar de reactivo de MTS, con luminiscencia como la lectura.

Prueba de proliferación de fibroblastos transformados por Src independiente de anclaje

Fibroblastos Rat2 establemente transformados con un plásmido que contenía un promotor de CMV controlado el gen de fusión de v-Src/HU c-Src en el cual el dominio catalítico del gen c-Src humano es como sigue:

Clonación y construcciones de plásmido: el gen Prague C v-Src de pSrcHis (Wendler y Boschelli, Oncogene 4: 231-236; 1989) se cortó con NcoI y BamHI, tratado con ADN polimerasa de T4 y se clonó en el sitio RI de pTRE (Clontech) que había sido nivelado mediante tratamiento con ADN polimerasa de T4. La fusión de PRC v-Srcnhu c-Src se creó al reemplazar el fragmento Bgl2-XbaI que codifica el carboxilo terminal ~ 250 aminoácidos de v-Src con el fragmento Bgl2-XbaI que contenía el fragmento de fusión v-Src::huc-Src (más adelante). Un clon parcial de c-Src humano se amplificó a una genoteca de ADNc (InVitrogen) mediante el uso de par de oligonucleótidos

5'-CGCCTGGCCAACGTCTGCCCCACGTCCAAGCCGCAGACTCAGGGCCTG-3' (SEQ. ID NO: 1) y 5'-CCAACACACAAGCAGGGAGCAGCTGGGCCTGCAGGTACTCGAAGGTGGGC-3' (SEQ. ID NO: 2) y se clonó en pCRScript (Stratagene). El dominio catalítico de c-Src en este clon se amplificó con esos oligonucleótidos (fusiona el nucleótido v-src 764 al nucleótido v-src humano 742 y nucleótido c-Src humano 1551 al nucleótido v-src 1543 en el v-Src y c-Src ORFs humano). Dos secuencias de v-Src fueron amplificadas por PCR (fragmento v-src 5' de 198 pares de bases: 5'-GTGCCTATTGCCTCTCCGTTTCTGAC-3' (SEQ. ID NO: 3) (iniciador 1) a 5'-ACGTGGGGCAGACGTTGGCCAGGCG-3') (SEQ. ID NO: 4) (252 pares de bases fragmento 3' v-src, 5'-CAGCTGCTCCCTGCTTGTGTGTTGG-3'

(SEQ. ID NO: 5) (residuos 1543-1567 en *v-src* ORF) a 5'-ATGAATTCTCTAGAGGAAGACGCCATCATATTCCAAGCAG-3' (SEQ. ID NO: 6) (residuos 1769-1794 de *v-src* ATG con sitios de restricción XbaI y EcoRI añadidos (iniciador 4)). Los iniciadores 1 y 4 se usaron para generar una amplificación por PCR de tres fragmentos y fusión del fragmento de fusión *v-Src*: *c-Src* humano y los fragmentos 5' y 3' amplificados a partir del gen Prague C *v-Src* y la región no traducida 3' del virus de sarcoma de Rous. Esta reacción crea una fusión de gen de *v-Src*::*c-Src* humano en marco (residuo de aminoácido V244 de *v-Src* a C248 de *c-Src* humano en el lado terminal y A517 de *c-Src* a Q515 de *v-Src*). Este fragmento de fusión de gen codifica un tercio terminal carboxilo del dominio *v-Src* SH₂ y enlazador de dominio catalítico de SH₂ fusionado al dominio catalítico de *c-Src* humano flanqueado por la cola carboxilo-terminal de *v-Src*. Un sitio de BglII que ocurre naturalmente cerca del extremo 5' del fragmento de fusión y el sitio XbaI genéticamente manipulado en el extremo 3' del fragmento se usaron para cortar el fragmento para creación del gen de fusión *v-Src*::*c-Src* humano de longitud completa como se describió antes. La integridad de las construcciones fue confirmada por secuenciación de ADN. Métodos similares se usaron para clonar este gen en otros plásmidos de expresión tales como pIRES (Clontech) para usarse en estos estudios.

Prueba de Abl cinasa

Abl cinasa bacteriamente expresada se obtuvo de New England Biolabs. Pruebas de cinasa se realizaron en un formato de prueba de detección basada en europio de fase
5 sólida DELFIA (Perkin-Elmer). El péptido fue como se describe en Dorsey et al. (46). Péptido biotinilado ($2 \mu\text{M}$) se unió a placas de microtitulación revestidas con estreptavidina (Perkin Elmer CC11-205) durante 1.5 horas en 1 microgramo/ml de ovalbúmina en solución salina regulada en su pH con
10 fosfato (PBS). Las placas se lavaron durante 1 hora con PBS/0.1% Tween 80, seguidas por un lavado de PBS. La reacción de cinasa se incubó durante 1 hora a 30°C . Abl cinasa (10 unidades, NEB P6050L) se mezcló con 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl_2 , 80 μM EGTA, 100 μM ATP, 0.5 mM Na_3VO_4 , 1% DMSO, 1
15 mM HEPES (pH 7) y 200 $\mu\text{g/ml}$ de ovalbúmina. La reacción se detuvo con EDTA a una concentración final de 50 mM. El protocolo de lavado DELFIA sugerido por el fabricante (Perkin Elmer) fue modificado al extender los tiempos de lavado para reducir el fondo. La reacción se monitoreó con anticuerpo de
20 fosfotirosina marcado con Eu (Perkin Elmer AD0040) y solución de mejoramiento de DELFIA (Perkin Elmer 1244-105) de conformidad con las especificaciones del fabricante.

Determinación de actividad antiproliferativa de
compuestos de células dependientes de Abl

A. Inhibición de proliferación dependiente de v-Abl. Células de Rat 2 infectadas con virus de leucemia murino
5 Abl se hicieron crecer y se trataron como se describe para la prueba de células Src. Todas las mediciones fueron idénticas excepto por el tipo de célula que se usó, Cell-Titer Glo (Promega), para monitorear el número de célula relativo. En este caso, el reactivo se usó como lo recomienda el
10 fabricante y la luminiscencia se midió en un lector de placas Wallac Victor.

B. Inhibición de proliferación de células CML. Células KU812 y K562 se hicieron crecer en un medio RPMI 1640 complementado con 10% de suero de ternera fetal y
15 glutamina con 50 $\mu\text{g/ml}$ de gentamicina. Las células se colocaron en placas a 1000-2000 por pozo en el día 0. En el día 1, el compuesto se añadió de tal manera que la concentraicón final de DMSO no fuera mayor que 0.1%. En el día 4, Cell-Titer Glo se añadió de acuerdo con
20 especificaciones del fabricante y la luminiscencia se determinó en un lector de placa Wallac Victor.

Los resultados de estos experimentos se presentan en las tablas 1, 2 y 3 más adelante

Ejemplo 1

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo

5 pf 116-120°C; EM (ES) m/z 530.2, 532.2 (M+1);

Ejemplo 2

10 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[3-(4-etil-1-piperazinil)propoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

pf 102-104°C; EM (ES) m/z 544.3, 546.4 (M+1);

Ejemplo 3

15 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo

pf 165-167°C;

EM (ES) m/z 516.0, 518.2 (M+1);

20

Ejemplo 4

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[2-(4-etil-1-piperazinil) etoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo

pf 101-105°C; EM (ES) m/z 530.4, 532.4 (M+1);

25

Ejemplo 5

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-
[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo

5 pf 200-202°C, EM 501.3 (M+H)+, Análisis para
C₂₅H₂₆Cl₂N₄O₃ - 0.8H₂O, Calculado: C, 58.21; H, 5.39; N, 10.86,
Encontrado: C, 58.19; H, 5.23; N, 10.67;

Ejemplo 6

10

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-
(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo

pf 190-191 °C, EM 515.19 (M+H)+, Análisis para
C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₃ - 1.0 H₂O, Calculado: C, 58.53; H, 5.67; N, 10.50,
15 Encontrado: C, 58.65; H, 5.57; N, 10.34

Ejemplo 7

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-
20 (1-metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo

pf 144-145°C; Espectro de masa 529.2 (ES+);

Ejemplo 8

25 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[(1-

etilpiperidin-4-il)metoxi]-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo

pf 192-195°C; Espectro de masa 515.2 (ES+);

Ejemplo 9

5

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo

pf 137-138°C, EM 542.0 (M-H)-, Análisis para $C_{27}H_{31}Cl_2N_5O_3 - 0.6 H_2O$, Calculado: C, 58.40; H, 5.84; N, 12.61,

10

Encontrado: C, 58.31; H, 5.71; N, 12.43;

Ejemplo 10

15

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo

pf 182-186°C, EM 513.0 (M-H)-, Análisis para $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_3 - 1.4 H_2O$ Calculado: C, 57.76; H, 5.74; N, 10.36,

Encontrado: C, 57.65; H, 5.43; N, 10.15;

20

Ejemplo 11

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[3-(4-etilpiperazin-1-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo

25

pf 127-130°C, EM 558.3 (M+H)+, Análisis para $C_{28}H_{33}Cl_2N_5O_3 - 1.5 H_2O$, Calculado: C, 57.44; H, 6.20; N, 11.96,

Encontrado: C, 57.44; H, 6.24; N, 11.79;

Ejemplo 12

5 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo

pf 148-151°C EM 543.2 (M+H)+, Análisis para $C_{28}H_{32}Cl_2N_4O_3 - 1.8 H_2O$, Calculado: C, 58.39; H, 6.23; N, 9.73, Encontrado: C, 58.40; H, 6.16; N, 9.64;

10

Ejemplo 13

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]quinolin-3-carbonitrilo

15 pf 141-143°C, EM 530.2 (M+H)+, Análisis para $C_{26}H_{29}Cl_2N_5O_3$ Calculado: C, 58.87; H, 5.51; N, 13.20, Encontrado: C, 58.48; H, 5.45; N, 12.95;

Ejemplo 14

20

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]quinolin-3-carbonitrilo

pf 174-176°C, EM 529.1 (M+H)+, Análisis para $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_3$, Calculado: C, 61.25; H, 5.71; N, 10.58,

25 Encontrado: C, 61.40; H, 5.84; N, 10.35;

Ejemplo 15

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-propil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo
5 pf 97-101 °C; EM (ES) m/z 558.2, 560.2 (M+1);

Ejemplo 16

4-[(2,4-diclorofenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo
10 pf 224-225°C, EM 469.0 (ES-);

Ejemplo 17

15 6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]quinolin-3-carbonitrilo
pf >245°C; HRMS (M+H)+ calculado 493.24455,
encontrado 493.24311;

20

Ejemplo 18

4-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo
25 pf 106-108°C, EM 467.2 (ES+);

Ejemplo 19

6-metoxi-4-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo

5 pf >250°C, EM 445.2 (ES-);

Ejemplo 20

4-[(2,4-dimetilfenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo

10 pf 190-191 °C, EM 429.2 (ES-);

Ejemplo 21

15 6-metoxi-4-[(5-metoxi-2,4-dimetilfenil)amino]-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo

pf 160-162°C, EM 461.3 (ES+);

Ejemplo 22

20

4-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo

Tabla 1

Ej.	Enzima c-Abl ^a IC ₅₀ nM	Células v-Abl IC ₅₀ nM	K562 IC ₅₀ nM	KU812 IC ₅₀ nM
1	1.1 (n=2)	76 (n=6)	20 (n=19)	5.0 (n=12)
3	no probado	440	48 (n=2)	no probado
5	2.9 (n=2)	617	39 (n=3)	13.4 (n=4)
6	2.9 (n=2)	458	41	14.0
7	0.8 (n=2)	185	18 (n=4)	5.8 (n=2)
16	16.0			
17	12.0			
18	3.5			
19	8.3			
20	38.0			
21	8.3			

Tabla 2

Probado en el ensayo de enzima Src, ejemplos 1-15 formato de
ELISA, ejemplos 20-25 formato de LANCE

Ejemplo	Enzima Src IC ₅₀ nM	Células Src IC ₅₀ nM
1	1.2	100
2	0.77	130

99

5

10

15

20

3	4.0	380
4	3.6	600
5	2.0	320
6	1.9	210
7	1.4	100
8	2.1	170
9	1.2	86
10	2.1	176
11	0.85	160
12	1.4	96
13	1.5	146
14	1.9	267
15	1.1	160
16	6.6	1400
17	8.3	1600
18	12	230
19	24	390
20	63	25000
21	13	510
22	230	

Compuestos de fórmula I ("los compuestos"),
originalmente identificados como un inhibidor de Src, se
muestran aquí como un agente antiproliferativo y

92

proapoptótico potente contra células de CML en cultivo. La actividad apoptótica de los compuestos contra células de CML en cultivo es reflejada en su actividad *in vivo* contra xenoinjertos de CML. Tumores K562 tienen regresión en ratones
5 sin pelo cuando los compuestos se administran por vía oral una vez al día. La actividad inhibidora de Abl de los compuestos es probablemente una contribución mayor a la actividad anti-proliferativa de los compuestos contra células de CML. La fosforilación de tirosina de Bcr-Abl es eliminada
10 a concentraciones de los compuestos mayores que 100 nm, que poseen solas deberían ser suficientes para inhibir la proliferación y supervivencia de células mieloides dependientes de Bcr-Abl.

Ratones sin pelo con xenoinjertos K562 fueron
15 examinados los días 11, 22, 36 y 43. Los datos se presentan como una relación de animales que carecen de tumores detectables al número de animales por grupo. Tumores K562 incrustados en Matrigel fueron escalonados con ratones sin pelo hasta que los tumores alcanzaron 200-300 mm³. El
20 compuesto del ejemplo 1 se administró por vía oral en 0.4% de metocel/0.5% Tween a 75 mg/kg una vez al día durante 5 días (8 ratones/grupo).

a/

Tabla 3

Supervivencia libre de tumor de ratones con xenoinjertos K562
que reciben varias dosis orales del ejemplo 1 durante 5 días

5

Día				
Dosis	11	22	36	43
Vehículo	0/6			
150 mg/kg	8/8	8/8	8/8	8/8
100 mg/kg	8/8	7/8	7/8	7/8
75 mg/kg	7/8	6/8	6/8	6/8
50 mg/kg	6/8	5/8	4/8	4/8

10

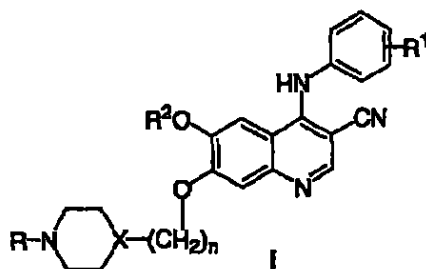
9A

92

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada
5 porque comprende una cantidad inhibidora de CML de un
compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:

10



en donde

n es un entero de 0-3;

X es N, CH;

15

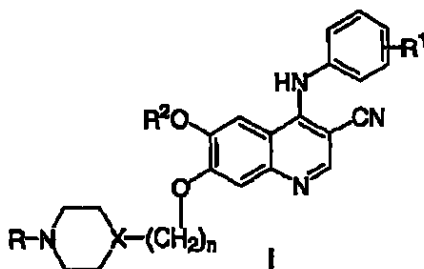
R es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R¹ es 2,4-diCl, 5-Ome en posición para, orto o
meta; 2,4-diCl; 3,4,5-tri-OMe; 2-Cl, 5-OMe; 2-Me, 5-OMe; 2,4-
di-Me; 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt; y

20 R² es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y sales
farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Una composición farmacéutica caracterizada
porque comprende una cantidad inhibidora de CML de un
compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:

25



95

en donde

5 n es un entero de 2-3;

X es N, CH, siempre que cuando X es N, n es 2 ó 3;

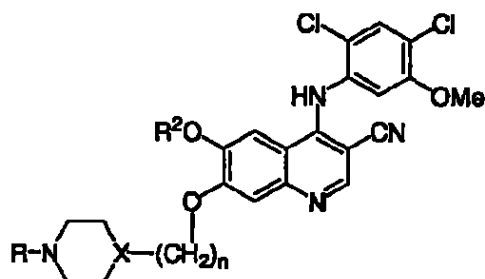
R es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

10 R¹ es 2,4-diCl, 5-OMe; 2,4-diCl; 3,4,5-tri-OMe; 2-Cl, 5-OMe; 2-Me, 5-OMe; 2,4-di-Me; 2,4-diMe-5-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt;

R² es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad inhibidora de CML de un
15 compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:

20



X es N, CH

n es 3;

25 R² y R son metilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque R^2 es metilo.

5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque X es N.

5 6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque X es CH.

7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto es: 4-
[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-
10 piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo.

8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto es:

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[3-(4-etil-
1-piperazinil)propoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

15 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[2-(4-etil-
1-piperazinil)etoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

20 [(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

25 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[1-

etilpiperidin-4-il)metoxi]-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[(1-
 5 metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[3-(4-etilpiperazin-1-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
 10 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]quinolin-3-carbonitrilo; o
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-
 15 (4-propil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo; y
 sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto es:

4-[(2,4-diclorofenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-
 20 metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
 6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]quinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-
 metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
 25 6-metoxi-4-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-7-[(1-

metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

4-[(2,4-dimetilfenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-

metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;

6-metoxi-4-[(5-metoxi-2,4-dimetilfenil)amino]-7-

5 [(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo; y

4-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-

metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo.

10. La composición farmacéutica de conformidad con
la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto es un
10 inhibidor de Src y un inhibidor de Abl cinasa.

97

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Wyeth
 <120> 4-ANILINO-3-QUINOLINCARBONOTRILOS PARA EL TRATAMIENTO DE
 LEUCEMIA MIELOGENA CRONICA
 <130> AM101537 C1
 5 <160> 6
 <170> PatentIn version 3.2
 <210> 1
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> iniciador para c-Src humana
 10 <400> 1
 cgcctggcca acgtctgccc cacgtccaag ccgcagactc agggcctg 48
 <210> 2
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> iniciador para c-Src humana
 15 <400> 2
 ccaacacaca agcagggagc agctgggcct gcaggtactc gaaggtgggc 50
 <210> 3
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> iniciador para v-Src humana
 20 <400> 3
 gtgcctattg cctctccggt tctgac 26
 <210> 4
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> iniciador para v-Src humana
 25 <400> 4

100

98

acgtggggca gacgttggcc aggcg 25

<210> 5
<211> 25
<212> ADN
<213> Artificial

5 <220>
<223> iniciador para v-Src humana

<400> 5
cagctgctcc ctgcttggtgt gtlgg 25

<210> 6
<211> 40
<212> ADN
<213> Artificial

10 <220>
<223> iniciador para v-Src humana

<400> 6
atgaatctc tagaggaaga cgccatcata ttccaagcag 40

15

20

25

101

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-05-12-312
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 20 de marzo de 2006
 7. por Bradley I. Abelow, Tesorero de New Jersey
 8. No. A254471
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Sello del Estado de New Jersey

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/86 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

445001
Anita Escobar
CÓPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 MAY 15 A 11:46

Uw
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

AFFIDAVIT

Yo, Michelle L. McGowan, Asociado Legalizaciones, Wyeth, mediante el presente certifico que he comparado la copia adjunta con la Cesión original (para U.S.S.N. 60/517.819 y cualquier equivalente legal de ella en un país extranjero, para la invención llamada: "4-ANILINO-3-QUINOLINCARBONITRILOS PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOGENA CRONICA (CML)" con fecha 16 de enero de 2004 de Frank Boschelli, Jennifer M. Golas y Kim T. Arndt a Wyeth y que dicha copia es una copia fiel del original.

Fechado este día 16 de marzo de 2006, en Madison, New Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth
(firma: ilegible)
Michelle L. McGowan
Subsecretario

PARA SER USADO EN COLOMBIA.

101

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
)
 Condado de Morris)

En este día 16 de marzo de 2006, compareció personalmente ante mí Michelle McGowan, Asociado Legalizaciones de Wyeth, a quien conozco y quien sé que es la persona descrita en y quien 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

11

10A

102

Expediente No: AM 101537 L1
Patente

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

Cesión de Invención

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

(1) Nombre Completo del Inventor: Frank BOSCHELLI
Residencia: 3A Elyse Drive, New City, NY 10956
Ciudadanía: Estados Unidos de América

(2) Nombre Completo del Inventor: Jennifer M. GOLAS
Residencia: 9C New Bedford Road, West Milford, NJ 07480
Ciudadanía: Estados Unidos de América

(3) Nombre Completo del Inventor: Kim T. ARNDT
Residencia: 3 Dey Court, Towaco, NJ 07082
Ciudadanía: Estados Unidos de América

mediante el presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

105

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

**4-ANILINO-3-QUINOLINCARBONITRILOS PARA EL TRATAMIENTO DE
LEUCEMIA MIELOGENA CRONICA (CML)**

e inventada por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si hubiese:
y la cual se encuentra en

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

- (a) ☐ solicitud de patente de los EE.UU. ejecutada en fecha par con el presente
- (b) ☐ solicitud de patente de los EE.UU. ejecutada el:
- (c) ☐ solicitud provisional de los EE.UU., no presentada aún,
nombrando al inventor(es) anteriormente nombrado para la invención anteriormente mencionada
☐ Etiqueta de correo expreso no.:
- (d) ☒ Solicitud de los EE.UU. No. Serial 60/517.819 presentada el: 6 de noviembre de 2003
- (e) ☐ Patente de los EE.UU. No. expedida el:
- [también marque (f) si la solicitud(es) extranjera también se está cediendo]
- (f) ☒ y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

incluyendo el derecho de reivindicar prioridad, incluyendo cualquiera y todas las mejoras reveladas en el presente y en y para todas las Patentes de Invención que se obtengan para dicha invención por la solicitud anteriormente mencionada o cualquiera provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación o

sustituto de la misma presentada subsiguientemente, y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reexpedición o re-examen de la misma.

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

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

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

105

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)	1 / 16 / 04
Frank BOSCHELLI	Fecha

RECONOCIMIENTO

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

El día 16 de enero de 2004, Frank BOSCHELLI compareció personalmente ante mí, quien sé que son la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

Janice A. White	(firma: ilegible)
Notario Público, Estado de Nueva York	Notario Público
No. 01WH6052604	
Calificado en el Condado de Rockland	
Mi Comisión Expira el 12-26-2006	

(firma: ilegible)	1 / 16 / 04
Jennifer M. GOLAS	Fecha

RECONOCIMIENTO

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

108

606

El día 16 de enero de 2004, Jennifer M. GOLAS compareció personalmente ante mí, quien sé que son la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

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

(firma: ilegible)
Notario Público

(firma: ilegible)

16 de enero de 2004

Kim T. ARNDT

Fecha

RECONOCIMIENTO

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

El día 16 de enero de 2004, Kim T. ARNDT compareció personalmente ante mí, quien sé que son la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

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

(firma: ilegible)
Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 12 de mayo de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

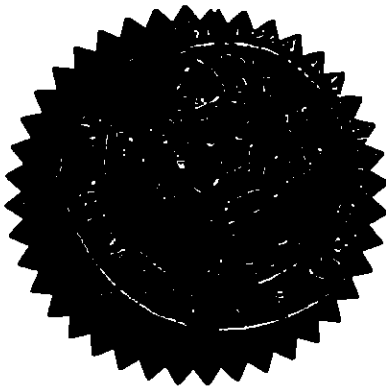
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

109

107

CERTIFIED

- Bradley Abelan



AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N 60/517,819, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "4-ANILINO-3-QUINOLINECARBONITRILES FOR THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA (CML)") dated January 16, 2004 from Frank Boschelli, Jennifer M. Golas and Kim T. Arndt to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 16th day of March, 2006, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

Michelle L. McGowan
Michelle L. McGowan

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 16th day of March 2006, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate 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.

Barbara A. Kiely
Notary Public

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

111

109

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: Frank BOSCHELLI
Residence: 3A Elyse Drive, New City, NY 10956
Citizenship: United States of America

(2) Full Name of Inventor: Jennifer M. GOLAS
Residence: 9C New Bedford Road, West Milford, NJ 07480
Citizenship: United States of America

(3) Full Name of Inventor: Kim T. ARNDT
Residence: 3 Dey Court, Towaco, NJ 07082
Citizenship: United States of America

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

112

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:

4-ANILINO-3-QUINOLINECARBONITRILES FOR THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA (CML)

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. 60/517,819 filed on: November 6, 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 therefore 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 therefore 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.

110
T13

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. 101

Frank Boschelli
Frank BOSCHELLI
Date 1/16/04

ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK }
County of ROCKLAND } ss:

On the 16 day of JAN 2004, Frank BOSCHELLI personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8052804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-20 06

Jenice J. Sklar
Notary Public

Jennifer M. Golas
Jennifer M. GOLAS
Date 1/16/04

ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK }
County of ROCKLAND } ss:

On the 16 day of JAN 2004, Jennifer M. GOLAS personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8052804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-20 06

Jenice J. Sklar
Notary Public

THA

Kim T. Arndt
Kim T. ARNDT

January 16, 2004
Date

112

ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK }
County of ROCKLAND } ss:

On the 16 day of JAN. 2004, Kim T. ARNDT personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH0052804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

Janice A. White
Notary Public

115

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

46
113

**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]
- ♦ 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
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

114

Folio 177

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	06 51033
	Solicitud internacional	US2004/036722
	Fecha inicio fase nacional	06/06/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	1054
	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,

11 AGO 2006

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

adpal