



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

06-19898

54. TÍTULO "SINTESIS REGIOSELECTIVA DE CCI-779"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 498/22, C07F5/02, A61P 35/00,
A61K 31/453, 31/23

71. SOLICITANTE WYETH

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

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

22. BOGOTÁ, D.C. 2007

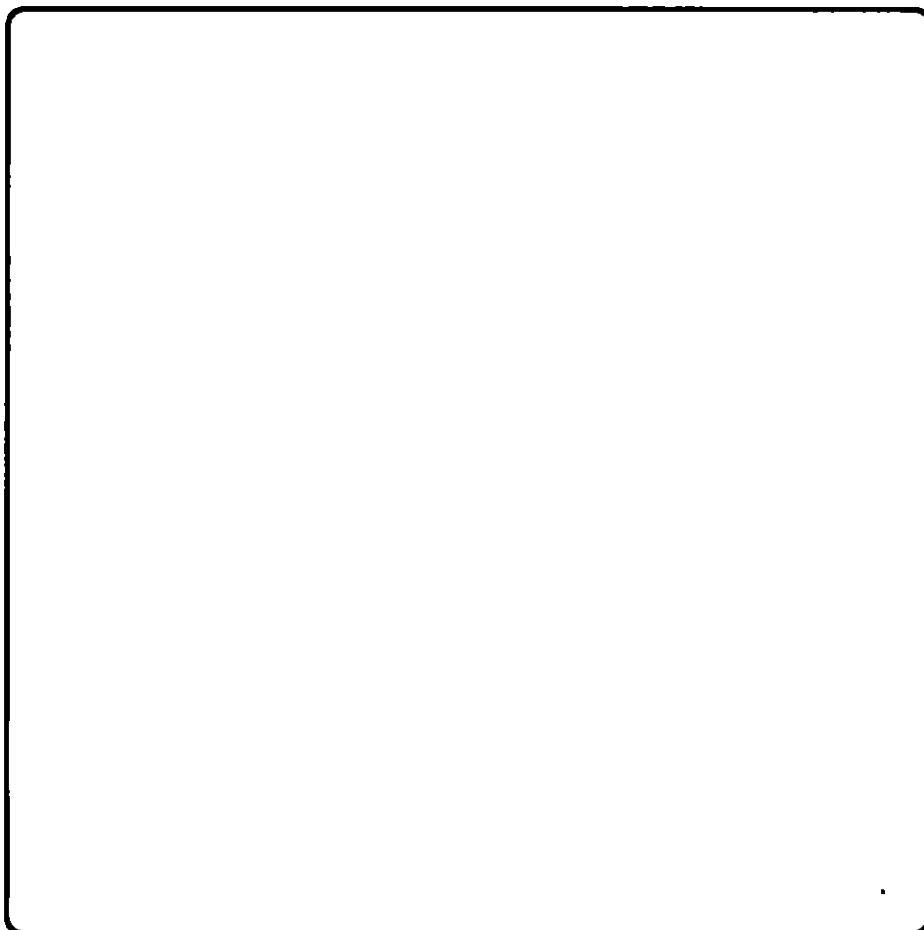
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Opinión escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

✓

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicalcion : 06814796 000000000
Fecha (IMP): 2006-02-06 17:03:06
Trámite : 011 ACT-PATENT 370 PAGE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 9,617
FECHA : FEBRERO 6 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

OSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47523307	06/02/2006	9,330,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.

SOM: 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

A

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

PODER

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

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

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

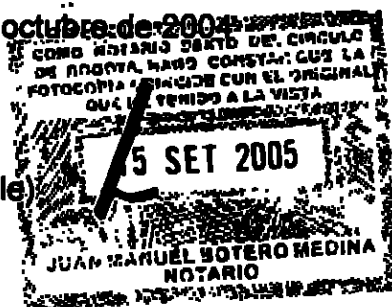
APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

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



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

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

A

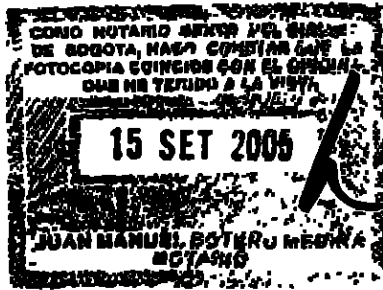
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

283161
Anita Escobar
ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 NOV 10 P 13 40

ucos
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



6

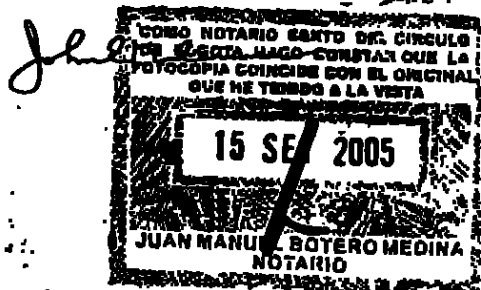
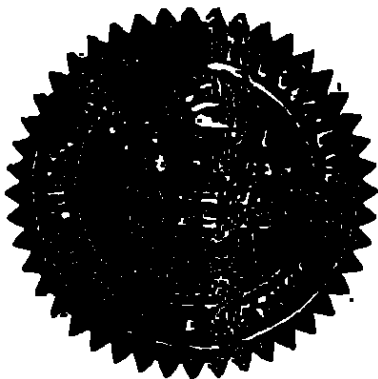
APOSTILLE

(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 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

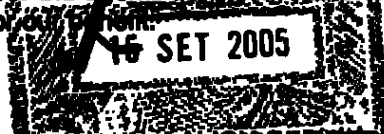
Dado y firmado

6
The undersigned, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

domicled 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. 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

X

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

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

de WYETH la compañía nombrada en el documento
que antecede, una sociedad debidamente organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social;
conforme a las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este
poder, 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, como Notario y

certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre los que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

On this 6th day of October 2004, personally
came, William H. Calnan

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Assistant Secretary of WYETH the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of State of Delaware, United States of
America, domiciled at the City of Madison, County of
Morris, State of New Jersey, United States of
America, legally constituted for a period of tenure not
yet expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of State of Delaware, United
States of America; that the deponent is authorized by
said Company to confer this power of attorney; that
the seal affixed hereunto by the deponent in the
name and on behalf of said Corporation is the
corporate seal thereof; and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of

February 4, 1926, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005

RETIRO FOLIO 7 PARA PUBLICACION.
RETIRO FOLIO 8 Y 9 PARA TALLER.

7

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AM-100919 PCT	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/US2004/022860	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15/07/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 07/08/2003
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 3 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 sugirió esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

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

b. ninguna de las figuras será publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022860

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 C07D498/22 C07F5/02

Según 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 C07D C07F

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, PAJ, Dato WPI, 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.
A	US 5 362 718 A (SKOTNICKI Y SUS COL.) 8 de Noviembre de 1994 (1994-11-08) citado en la solicitud ejemplos 1-14. especialmente el ejemplo 4 columna 3, línea 15 – columna 3, línea 44	1-48
A	US 6 277 983 B1 (SHAW CHIA-CHENG Y SUS COL.) 21 de Agosto de 2001 (2001-08-21) citado en la solicitud esquema I, reivindicaciones 1-13; ejemplos 1-8	1-48
A	H. PIOTROWSKA Y SUS COL.: "Química de las nitroparafinas XCVI. Derivados heterocíclicos de etil nitroacetato" BULLETIN DE L'ACADEMIC POLONAISE DES SCIENCES, SERIE DES SCIENCES CHIMIQUES, Vol. 19, No. 10, 1971, páginas 591-594, XP009043676 página 592, compuestos IVa, IVb	46-48

☐ en el recuadro c se enumeran más documentos.

☒ 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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

8 de Febrero de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

17/02/2004

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

Schmid, A

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022860

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5362718	A	08-11-1994	AT 234307 T 15-03-2003
		AU 679854 B2 30-07-1997	
		AU 2247495 A 10-11-1995	
		BR 9507323 A 30-09-1997	
		CA 2187024 A1 26-10-1995	
		CN 1149296 A, C 07-05-1997	
		CZ 9603052 A3 13-08-1997	
		DE 69529897 D1 17-04-2003	
		DE 69529897 T2 06-11-2003	
		DK 763039 T3 05-05-2003	
		EP 1266899 A2 18-12-2002	
		EP 0763039 A1 19-03-1997	
		ES 2191704 T3 16-09-2003	
		HK 1011352 A1 13-06-2003	
		HU 77410 A2 28-04-1998	
		IL 113179 A 15-06-1998	
		JP 9512018 T 02-12-1997	
		NZ 283988 A 28-07-1998	
		PL 316948 A1 17-02-1997	
		PT 763039 T 30-06-2003	
		RU 2134257 C1 10-08-1999	
		SI 763039 T1 31-08-2003	
		SK 133096 A3 09-04-1997	
		WO 9528406 A1 26-10-1995	
		ZA 9503090 A 14-10-1996	
US 6277983	B1	21-08-2001	US 2001039338 A1 08-11-2001

PATENT COOPERATION TREATY

9

RECEIVED
9/17/05
11/10/05

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

To:
HOWSON AND HOWSON
Attn. Kodroff, Cathy A.
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, PA 19477
UNITED STATES OF AMERICA

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year) 17/02/2005

Applicant's or agent's file reference
AM-100919PCT FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US2004/022860 International filing date
(day/month/year) 15/07/2004

Applicant
WYETH

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

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

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 18 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) 340-3018

Authorized officer

Josef Ullrich

13

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM-100919PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/022860	International filing date (day/month/year) 15/07/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/08/2003
Applicant WYETH		

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

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

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

6. With regard to the drawings,

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

☐ as suggested by the applicant.

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US2004/022860

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D498/22 C07F5/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D C07F

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, PAJ, WPI 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.
A	US 5 362 718 A (SKOTNICKI ET AL) 8 November 1994 (1994-11-08) cited in the application examples 1-14, especially example 4 column 3, line 15 - column 3, line 44	1-48
A	US 6 277 983 B1 (SHAW CHIA-CHENG ET AL) 21 August 2001 (2001-08-21) cited in the application scheme I, claims 1-13; examples 1-8	1-48
A	H. PIOTROWSKA ET AL: "Chemistry of Nitroparaffins. XCVI. Heterocyclic derivatives of ethyl nitroacetate" BULLETIN DE L'ACADEMIE POLONAISE DES SCIENCES, SERIE DES SCIENCES CHIMIQUES, vol. 19, no. 10, 1971, pages 591-594, XPO09043676 page 592, compounds IVa, IVb	46-48

☐ 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
"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 February 2005

Date of mailing of the international search report

17/02/2005

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

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/022860

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5362718	A	08-11-1994	AT 234307 T	15-03-2003
			AU 679854 B2	10-07-1997
			AU 2247495 A	10-11-1995
			BR 9507323 A	30-09-1997
			CA 2187024 A1	26-10-1995
			CN 1149296 A ,C	07-05-1997
			CZ 9603052 A3	13-08-1997
			DE 69529897 D1	17-04-2003
			DE 69529897 T2	06-11-2003
			DK 763039 T3	05-05-2003
			EP 1266899 A2	18-12-2002
			EP 0763039 A1	19-03-1997
			ES 2191704 T3	16-09-2003
			HK 1011352 A1	13-06-2003
			HU 77410 A2	28-04-1998
			IL 113179 A	15-06-1998
			JP 9512018 T	02-12-1997
			NZ 283988 A	28-07-1998
			PL 316948 A1	17-02-1997
			PT 763039 T	30-06-2003
			RU 2134267 C1	10-08-1999
			SI 763039 T1	31-08-2003
			SK 133096 A3	09-04-1997
			WO 9528406 A1	26-10-1995
			ZA 9503090 A	14-10-1996
US 6277983	B1	21-08-2001	US 2001039338 A1	08-11-2001

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

24 de Febrero de 2005 (24.02.2005)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2005/016935 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 498/22,
C07F 5/02

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/022860

(22) Fecha de Registro Internacional: 15 de Julio de 2004
(15.07.2004)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
60/493,249 7 de Agosto de 2003 (07.08.2003) 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): CHEW, Warren [CA/CA]; 751
Querbes Avenue, Outremont, Quebec, H2V, 3W8 (CA).
SHAW, Chia-Cheng [CA/CA]; 730 Saint Germain Street,
Saint Laurent, Quebec H4L 3R5 (CA).

(74) Agentes: KODROFF, Cathy, A. y sus col.; Howson and
Howson, 321 Norristown Road, Suite 200, Spring House
Corporate Center, P.O. Box 457, Spring House, PA 19477
(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, 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, 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).

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

(88) Fecha de la publicación del reporte de búsqueda
internacional:

7 de Abril de 2005

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: "SINTESIS REGIOSELECTIVA DE CCI-779"

(57) Resumen: Un método para la síntesis regioselectiva de CCI-779 a base de química de boronato. Se proporciona también
intermediarios nuevos útiles en este método.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 February 2005 (24.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/016935 A3

(51) International Patent Classification: C07D 498/22,
C07F 5/02

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, 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, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(21) International Application Number:
PCT/US2004/022860

(22) International Filing Date: 15 July 2004 (15.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60493,249 7 August 2003 (07.08.2003) US

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

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

(72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): CHEW, Warren
[CA/CA]; 751 Quebec Avenue, Outremont, Quebec, H2V
3W8 (CA). SHAW, Chia-Cheng [CA/CA]; 730 Saint
Germain Street, Saint Laurent, Quebec H4L 3R5 (CA).

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

(74) Agents: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson and How-
son, 321 Norristown Road, Suite 200, Spring House Corpo-
rate Center, P.O. Box 457, Spring House, PA 19477 (US).

(88) Date of publication of the international search report:
7 April 2005

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

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

WO 2005/016935 A3

(54) Title: REGIOSELECTIVE SYNTHESIS OF CCI-779

(57) Abstract: A method for regioselective synthesis of CCI-779 based on boronate chemistry is provided. Also provided are novel intermediates useful in this method.

fb

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

ver forma PCT/ISA/220

PCT

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.
PCT/US2004/022860

Fecha de registro internacional
(día/mes/año)
15.07.2004

Fecha de prioridad (día/mes/año)
07.08.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
C07D498/22, C07F5/02

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

Schmid, A

Teléfono No. +49 89 2399-8591

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

Casilla No. I. Bases de la opinión

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

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

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

a. tipo de material:

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

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

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

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con 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.

4. Comentarios adicionales:

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 1-48

No: Reivindicaciones
- Nivel inventivo (IS)

Sí: Reivindicaciones 1-48

No: Reivindicaciones
- Aplicabilidad industrial (IA)

Sí: Reivindicaciones 1-48

No: Reivindicaciones
2. Citaciones y explicaciones
- ver hoja separada

Re Item V

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

- 1) El presente proceso difiere de la técnica anterior representada por

D1: US-A-5 362 718 (STOTNICKI ET AL) 8 de noviembre de 1994 (1994-11-08)

D2: US-B1-6 277 983 (SHAW CHIA-CHENG ET AL) 21 de agosto de 2001 (2001-08-21)

en cuanto que un 31-silil-éter de rapamicina es acilado con un ácido dioxiborinan-carboxílico en lugar de con un ácido 1,3-dioxan-carboxílico. El ácido dioxiborinan-carboxílico que como tal según se reivindica en las presentes reivindicaciones 46-48, el cual es un reagente esencial en el presente proceso, no es conocido de la técnica anterior (cf. D3) así como los diferentes derivados de rapamicina según se reivindican en las presentes reivindicaciones 42-45.

En concordancia la presente materia objeto es novedosa según el Artículo 33(2) PCT.

- 2) Los procesos de la técnica anterior sufren la desventaja de que la síntesis es complicada por las mezclas del compuesto requerido con sustancias tales como 31-rapamicina esterificada, 31, 42-rapamicina diesterificada y rapamicina sin reaccionar que requiere purificación adicional por columna de cromatografía.

Puesto que estas desventajas podrían evitarse por medio de un procedimiento usando ácido dioxiborinan-carboxílico en la síntesis (cf. ejemplos) que fue sorprendente y no fue sugerido de ningún modo en la técnica anterior puede reconocerse un nivel inventivo según el Artículo 33(3) PCT también respecto a los diferentes intermediarios reivindicados.

PATENT COOPERATION TREATY

20

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/US2004/022860

International filing date (day/month/year)
15.07.2004

Priority date (day/month/year)
07.08.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D498/22, C07F5/02

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: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Schmid, A
Telephone No. +49 89 2399-8591



23

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/022860

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

22

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/022860

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-48
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-48
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-48
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

25

Re Item V

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

- 1) The present process differs from the prior art represented by

D1: US-A-5 362 718 (SKOTNICKI ET AL) 8 November 1994 (1994-11-08)

D2: US-B1-6 277 983 (SHAW CHIA-CHENG ET AL) 21 August 2001 (2001-08-21)

in that that a rapamycin 31 silyl ether is acylated with a dioxyborinane-carboxylic acid instead of a 1,3-dioxane-carboxylic acid. The dioxyborinane-carboxylic acid as such as claimed in present claims 46-48, which is an essential reagent in the present process, is not known from the prior art (cf. D3) as well as the various rapamycin derivatives as claimed in present claims 42-45.

Accordingly the present subject-matter is novel pursuant to Article 33(2) PCT.

- 2) The prior art processes suffer from the disadvantage that the synthesis is complicated by the mixtures of the required compound with substances such as 31-esterified rapamycin, 31, 42-diesterified rapamycin and unreacted rapamycin which requires further purification by column chromatography.

Since these drawbacks could be avoided by the a procedure using dioxyborinane-carboxylic acid in the synthesis (cf. examples) which was surprising and not suggested in any way from the prior art an inventive step can be acknowledged pursuant to Article 33(3) PCT also with regard to the various claimed intermediates.

2A

SINTESIS REGIOSELECTIVA DE CCI-779

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se describe un método para la síntesis regioselectiva de CCI-779 a base de química de boronato. Se proporciona también intermediarios nuevos útiles en este método.

22

SINTESIS REGIOSELECTIVA DE CCI-779

Antecedentes de la invención

Esta invención proporciona una síntesis
5 regioselectiva de CCI-779, el cual es útil como un agente antineoplástico.

El 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) es un éster de rapamicina que ha demostrado excelentes efectos inhibidores
10 significativos del crecimiento de tumores tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*.

CCI-779 puede retrasar el tiempo para la progresión de tumores o el tiempo para la recurrencia de tumores que es más típico de agentes citostáticos en lugar de agentes
15 citotóxicos. CCI-779 se considera que tiene un mecanismo de acción que es similar al del sirolimus. CCI-779 se une y forma un complejo con la proteína citoplásmica FKBP, la cual inhibe una enzima, mTOR (objetivo mamífero de rapamicina, también conocido como proteína asociada a FKBP12-rapamicina
20 [FRAP]). La inhibición de la actividad cinasa de la mTOR inhibe una variedad de vías de transducción de señales, incluyendo la proliferación de células estimulada por citocinas, la traducción de moléculas de ARNm para varias proteínas clave que regulan la fase G1 del ciclo celular y la
25 transcripción inducida por IL-2, llevando a la inhibición de

la progresión del ciclo celular de G1 a S. El mecanismo de acción de CCI-779 que resulta en el bloqueo de la fase G1-S es nuevo para un fármaco anti-cáncer.

In vitro, CCI-779 ha mostrado inhibir el
5 crecimiento de un número de células tumorales histológicamente diversas. El cáncer del sistema nervioso central (SNC), leucemia (de células T), cáncer de mama, cáncer de próstata y líneas de melanoma estuvieron entre los más sensibles a CCI-779. El compuesto detuvo a las células
10 en la fase G1 del ciclo celular.

Estudios in vivo en ratones desnudos han demostrado que CCI-779 tiene actividad contra xenoinjertos de tumor humanos de diversos tipos histológicos. Los gliomas fueron particularmente sensibles a CCI-779 y el compuesto fue activo
15 en un modelo de glioma ortotópico en ratones desnudos. La estimulación inducida por factor de crecimiento (derivado de plaquetas) de una línea de células de glioblastoma humano in vitro fue marcadamente suprimida por CCI-779. El crecimiento de varios tumores pancreáticos humanos en ratones desnudos
20 así como una de dos líneas de cáncer de mama estudiadas in vivo también fue inhibido por CCI-779.

La preparación y uso de hidroxiésteres de rapamicina, incluyendo CCI-779, se describen en la patente de E.U.A. No. 5,362,718. Una síntesis regioespecífica de CCI-
25 779 se describe en la patente de E.U.A. No. 6,277,983.

CCI-779 puede sintetizarse mediante la acilación no regioselectiva de rapamicina, como se describe en la patente de E.U.A. No. 5,362,718. La síntesis, sin embargo, es complicada por mezclas del 42-éster deseado, con rapamicina 5 31-esterificada, así como con rapamicina 31, 42-diesterificada y rapamicina no reaccionada.

CCI-779 también se puede preparar mediante la acilación del éter 31-silílico de rapamicina con un cetel de ácido bis-(hidroximetil)propiónico, seguida por la remoción 10 del éter 31-silílico y el grupo protector cetel del ácido bis-(hidroximetil)propiónico, como se describe en la patente de E.U.A. No. 6,277,983. Sin embargo, el 42-monoéster crudo producido a partir de esta síntesis regioselectiva requiere de purificación adicional mediante cromatografía en columna 15 para remover cantidades residuales de subproductos de diéster y material de partida de rapamicina no reaccionado.

Breve descripción de la invención

Esta invención proporciona una síntesis 20 regioselectiva de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) a base de química de ácido borónico. Esta invención supera la complejidad y la comúnmente laboriosa purificación del 42-monoéster de rapamicina obtenido usando métodos anteriores.

25 Otros aspectos y ventajas de la presente invención

serán fácilmente aparentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención proporciona una síntesis regioselectiva de un 42-éster de rapamicina al acilar un éter 31-silfílico de rapamicina con un compuesto de la fórmula



10

o un anhídrido mixto del mismo, en donde:

R⁷ es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, -(CR¹²R¹³)₂OR¹⁰, -CF₃, -F o -CO₂R¹⁰;

15

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, trifenilmetilo, bencilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, cloroetilo o tetrahidropiraniilo;

R⁸ y R⁹ se toman juntos para formar X;

20

X es 2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-ilo o 2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-4-ilo, en donde el fenilo puede ser sustituido opcionalmente;

R¹² y R¹³ son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono,

25

29

trifluorometilo o -F;

y

f = 0-6; para dar un éter 31-silílico de 42-éster boronato de rapamicina.

5 Posteriormente, el éter 31-silílico, 42-boronato de rapamicina se hidroliza bajo condiciones levemente ácidas para formar un 42-éster boronato de rapamicina. El 42-éster boronato de rapamicina se trata con un diol adecuado. El proceso permite la preparación de un 42-éster de rapamicina
10 regioespecífico.

 La preparación, aislamiento y purificación de un 42-éster de rapamicina a partir de un éter silílico de rapamicina de acuerdo con el método de la invención implica una reacción de trans-boronación en la cual la porción de
15 fenilboronato del compuesto se transfiere a un diol. Una precipitación del 42-éster de rapamicina a partir de éter:heptanos sigue esta trans-boronación. La ruta sintética de esta invención ofrece varias ventajas distintas sobre la metodología sintética previamente publicada para la
20 preparación de ésteres o éteres de rapamicina; principalmente en la purificación, reducción en el costo de bienes, seguridad incrementada, producción incrementada y reducción del tiempo en planta. Este método de la invención proporciona un nuevo enfoque para la fabricación de 42-
25 ésteres de rapamicina (por ejemplo, CCI-779). Una etapa

32

cromatográfica laboriosa previamente usada en todos los lotes a gran escala del CCI-779 ilustrado ha sido eliminada. La gran cantidad de solvente requerida en la cromatografía descrita en la patente de E.U.A. No. 6,277,983 ha sido
5 eliminada reduciendo así el costo de los bienes. El tiempo en el reactor de la planta y los recursos se reducen en un 50%. El tamaño de reactor necesario para la síntesis a gran escala de CCI-779 se reduce incrementando así la producción total. El nuevo procedimiento de trans-boronación descrito
10 en esta invención reduce el tiempo de procesamiento total. La purificación de éter dietílico final en métodos de síntesis anteriores también ha sido eliminada con un procedimiento de purificación integrado en esta invención.

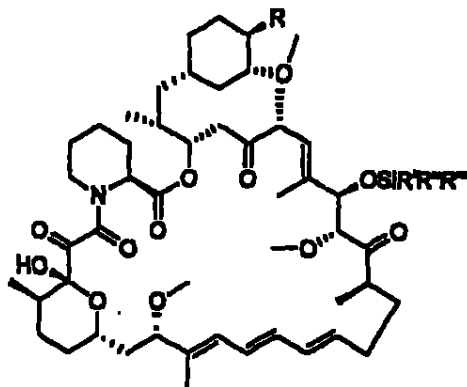
De acuerdo con la invención, un éter 31-silílico de
15 rapamicina se acila usando un compuesto de la fórmula $\text{HOOC.CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$ o anhídrido del mismo, como el definido arriba para proporcionar un 42-éster boronato de 31-sililetilo. En una modalidad, un éter 31-silílico de rapamicina es acilado usando un ácido 5-metil-2-boronato[1,3-dioxano]-5-carboxílico
20 (ejemplificado por el compuesto [A] en el esquema de reacción 1 abajo) o un anhídrido mixto de 2,4,6-triclorobenzoilo de ácido 5-metil-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-carboxílico.

Un método particularmente deseable para la preparación de éteres 31-silílicos de rapamicina se
25 proporciona en la patente de E.U.A. No. 6,277,983. La

invención no está limitada a este método para obtener éteres 31-silílicos de rapamicina. Sin embargo, se prefiere actualmente que el éter 31-silílico de rapamicina sea éter 31-O-trimetilsilílico de rapamicina.

5 En una modalidad, un éter 31-silílico de rapamicina se caracteriza porque tiene la fórmula:

10



en donde R se selecciona de

15

$-O-C=O.CR^7R^8R^9$ en donde:

R^7 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, $-(CR^{12}R^{13})_2OR^{10}$, $-CF_3$, $-F$ o $-CO_2R^{10}$;

20 R^{10} es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, trifenilmetilo, bencilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, cloroetilo o tetrahidropiranilo;

R^8 y R^9 se toman juntos para formar X;

25 X es 2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-ilo o 2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-4-ilo, en donde el fenilo puede ser

sustituido opcionalmente;

R^{12} y R^{13} son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-7 átomos de carbono, alquino de 2-7 átomos de carbono, trifluorometilo o -F;

y

$f = 0-6$;

y en donde R' , R'' y R''' son los mismos o diferentes y se seleccionan de alquilo de 1-6 átomos de carbono, fenilo y bencilo.

La presente invención proporciona el compuesto [A] como un compuesto nuevo útil para la producción de CCI-779 y análogos del mismo. La preparación del compuesto [A] implica mezclar un ácido fenilborónico con ácido 2,2-bis(hidroximetil)-propiónico a temperatura ambiente para dar un fenilborinano. Los rendimientos típicos son $> 90\%$. La reacción puede llevarse a cabo en cloruro de metileno pero el solvente que se prefiere es tetrahidrofurano (THF).

En forma deseable, el fenilborinano es un ácido 2-fenil-1,3,2-dioxoborinan-5-carboxílico en el que el fenilo es sustituido opcionalmente. En otra modalidad, el fenilborinano es un 2-fenil-1,3,2-dioxoborinan-4-ilo, en donde el fenilo es sustituido opcionalmente. Una sustitución particularmente deseable en el grupo fenilo es con un alquilo, más deseablemente un alquilo de C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o

35

C₆. Otros ácidos aril- (incluyendo fenil-) borónicos pueden usarse en esta reacción. Estos incluyen los ácidos arilborónicos mono, di y tri-sustituídos en los cuales los sustituyentes son los mismos o diferentes. Los sustituyentes en el grupo arilo incluyen halógeno, alquilo, alcoxi, ariloxi (por ejemplo, fenoxi), aralquilo, nitro, ciano, fenilo fusionado tal como ácido naftalilborónico. El término alquilo cuando se usa como un grupo o parte de un grupo tal como alcoxi o aralquilo incluye porciones alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, 1-6 átomos de carbono. El término arilo como un grupo o parte de un grupo, por ejemplo, aralquilo o ariloxi significa un grupo aromático que incluye aquellos de 6-10 átomos de carbono, tal como fenilo o naftilo. El ácido arilborónico que se prefiere es ácido fenilborónico.

Brevemente, se prefiere que la rapamicina sea bis-sililada en las posiciones 31 y 42 con cloruro de trimetilsililo seguida por la des-sililación regioselectiva en la posición 42 con ácido sulfúrico diluido. El producto aislado es acilado en la posición 42 con el anhídrido derivado del ácido 2-fenilboronato. Dimetilaminopirídina se añadió como el catalizador para conducir la reacción a la conclusión. La reacción requirió aproximadamente 3 equivalentes de anhídrido mixto para consumir toda la 31-trimetilsilil rapamicina. Después del tratamiento de la

3A

reacción, la solución resultante se almacenó a 0 a 10°C hasta que se necesitara en la siguiente etapa. Al reposar en solución de acetona, el producto sufrirá una disociación al compuesto [B]. Esto no presenta un problema, ya que la

5 siguiente etapa es la hidrólisis del grupo funcional sililo. Una conversión casi completa (<3%) en [B] se logró después de 83 días en acetona a 0 a 10°C.

La formación del anhídrido mixto puede ser seguida por REACTIR (ASI Applied Systems). El sistema REACTIR (ASI

10 Applied Systems) es un instrumento especialmente diseñado para el análisis *in situ* en tiempo real de una variedad de reacciones químicas. Dado que el anhídrido mixto se forma a partir de un ácido carboxílico y un cloruro de ácido, la reacción es muy adecuada para monitorearse mediante

15 espectroscopia infrarroja (IR). IR es un método poderoso para detectar la presencia de grupos funcionales carbonilo, y en el caso de REACTIR, para monitorear la aparición y desaparición de grupos funcionales carbonilo. En un proceso REACTIR (ASI Applied Systems) típico, el compuesto [A] fue

20 mezclado con diisopropiletilamina en cloruro de metileno y enfriada a 0-5°C en un baño de hielo. Se tomó un espectro IR que sirve como un barrido de fondo. Después se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo. Se tomó un segundo barrido espectral IR que sirve como la T=0 minutos (es decir,

25 el inicio de la reacción). El experimento se estableció para

3A

adquirir un espectro IR cada 5 minutos durante 5 horas manteniendo la temperatura del baño de 0 a 5°C. Las bandas características clave fueron 1818 cm^{-1} , 1741 cm^{-1} y 1031 cm^{-1} . Cuando el cloruro de ácido se añadió a la mezcla del 5 compuesto [A] y diisopropiletilamina ($T=0$ min), el espectro no mostró esencialmente alguna señal pico. Sin embargo, las regiones de frecuencia de carbonilo y anhídrido (C-O-C) se incrementaron con el tiempo indicando la formación del anhídrido mixto.

10 La reacción del anhídrido mixto puede llevarse a cabo en acetato de etilo, éter ter-butilmetílico, éter dietílico y tetrahidrofurano (THF) pero las reacciones son más lentas. El solvente que se prefiere es cloruro de metileno por su facilidad de conclusión de reacción. DMAP es 15 el catalizador base que se prefiere para esta reacción. Otras bases que pueden usarse es 4-pirrolidinopiridina, N-metilimidazol y piridina.

El anhídrido mixto es una especie inestable y se prepara *in situ* a bajas temperaturas. Es estable durante 20 hasta 48 horas a -5 a 0°C. Se puede preparar a partir de -50 a 20°C pero la escala de temperatura que se prefiere es -6 a 5°C. El anhídrido mixto es añejado durante hasta 8 horas antes de la reacción de copulación. El tiempo de retención que se prefiere es de 4 a 5 horas antes de la adición del 25 socio de copulación 31-trimetilsilil (TMS) rapamicina.

La reacción de copulación puede llevarse a cabo de -20°C a 20°C pero la escala de temperatura que se prefiere es -11°C a -5°C. A temperaturas más altas, la reacción se hace más lenta y cargas adicionales de anhídrido mixto se requieren para la conclusión. A temperaturas más bajas, el anhídrido mixto es más estable a pesar de que el tiempo de reacción es más largo. La reacción se completa generalmente dentro de 12 a 17 horas.

El compuesto [B] se preparó, aisló y purificó en una secuencia de recipiente de tres etapas y una reacción. El elemento clave en esta reacción fue la elección de acetona como el solvente. Otros solventes que pueden usarse en esta preparación incluyen éter dietílico, acetonitrilo, acetato de etilo, THF, éter ter-butilmetílico y cloruro de metileno. Actualmente, el solvente que se prefiere es acetona.

Así, CCI-779 boronato de 31-trimetilsililo, [D], se disuelve en acetona como un concentrado. Sin embargo, en ciertas modalidades la hidrólisis puede llevarse a cabo usando un sistema de ácido acuoso/solvente orgánico de una sola fase.

La hidrólisis del grupo 31-trimetilsililo (para proporcionar [B]) se lleva a cabo bajo condiciones levemente ácidas. Así, el solvente orgánico seleccionado (por ejemplo, acetona) se mezcla con un ácido inorgánico diluido tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico, clorhídrico o fosfórico.

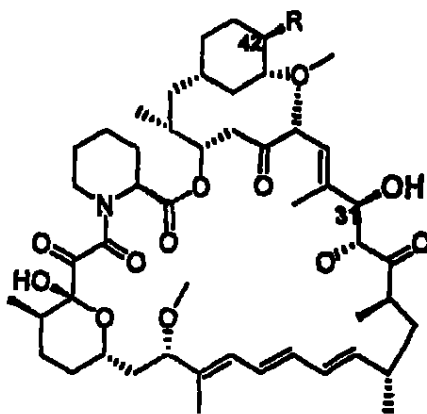
Ejemplos de las concentraciones de ácido inorgánico diluido adecuadas varían de alrededor de 0.1 N a aproximadamente 3 N, alrededor de 0.2N a aproximadamente 2N, o alrededor de 0.5N. Típicamente, esta etapa se lleva a cabo a un temperatura de 5 aproximadamente 25°C o menos, de alrededor de -5°C a aproximadamente 10°C o aproximadamente 0°C a alrededor de 5°C. En forma deseable, esta etapa se lleva a cabo a un pH de 5 a 6. Opcionalmente, un regulador de pH adecuado, por ejemplo, acetato de sodio, o en presencia de bicarbonato de sodio y/o ácido acético se añaden a la mezcla para ajustar o mantener el pH en la escala deseada.

En los siguientes ejemplos, la reacción de hidrólisis utiliza ácido sulfúrico 0.5N a 0 a 5°C. La reacción se completa típicamente en 5 a 6 horas y el compuesto [B] se obtuvo fácilmente mediante una filtración simple. Sin embargo, el uso de reactivos a base de fluoruro para remover el grupo 31-trimetilsililo no se prefiere ya que se forman productos de descomposición.

El éster 42-boronato de rapamicina es un intermediario nuevo útil en el método de la invención para la preparación de un 42-éster de rapamicina. En una modalidad, el intermediario es 42-éster de rapamicina con ácido 5-metil-2-fenil-1,3,2-dioxaborinato-5-carboxílico.

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto 42-éster boronato de rapamicina de la fórmula I:

5



(I)

en donde R se selecciona de

10

$-O-C=O.CR^7R^8R^9$ en donde:

R^7 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, $-(CR^{12}R^{13})_2OR^{10}$, $-CF_3$, $-F$ o $-CO_2R^{10}$;

R^{10} es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, trifenilmetilo, bencilo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, cloroetilo o tetrahidropiraniilo;

R^8 y R^9 se toman juntos para formar X;

X es 2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-ilo o 2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-4-ilo, en donde el fenilo puede ser sustituido opcionalmente;

R^{12} y R^{13} son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, trifluorometilo o $-F$;

y

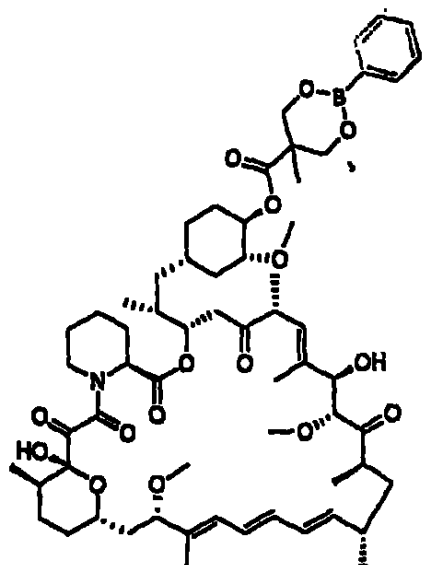
f = 0-6.

En esta etapa del método de la invención, el 42-éster boronato de rapamicina preparado de acuerdo con el
5 método de la invención normalmente está presente como isómeros B y C del compuesto. [Estos dos isómeros del compuesto [B] ejemplar se ilustran abajo]. En esta etapa, la relación de isómeros B:C normalmente es <10:1. Los inventores han encontrado que el isómero B es más cristalino
10 que el isómero C y es menos soluble en acetona que el isómero C. Para sacar ventaja de estas propiedades, los inventores han demostrado que en regulador de pH de acetato de sodio a un pH de 5 a 6, la relación de isómeros B:C puede ser incrementada a más de 20:1. Al incrementar esta relación, la
15 recuperación del compuesto [B] puede ser incrementada. Así, es deseable elevar la relación de isómeros B:C a por lo menos 1:1, más deseablemente, arriba de 5:1, arriba de 10:1, arriba de 15:1, arriba de 20:1 y muy preferiblemente hasta alrededor de 25:1. Se añadió bicarbonato de sodio para neutralizar el
20 ácido sulfúrico y ajustar el pH a 7 a 8. Después se añadió ácido acético para formar acetato de sodio y para que el pH cayera de 5 a 6. Luego de mantener la mezcla de reacción durante 16 horas, la relación de isómeros se vuelve de alrededor de 25:1. Pueden usarse otros reguladores de pH
25 tales como acetato de potasio y acetato de zinc pero el que

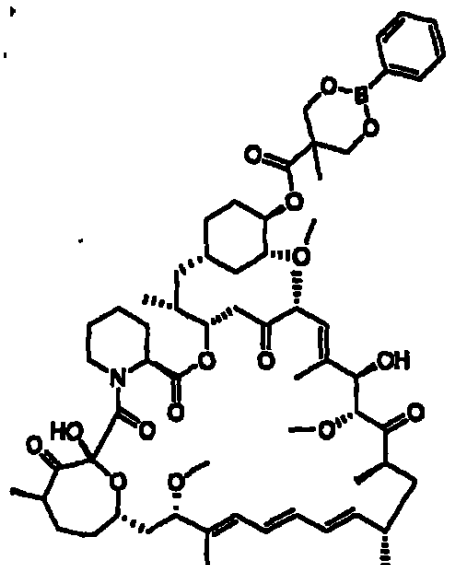
se prefiere es acetato de sodio.

5

10



[B] Isómero B



[B] Isómero C

La mezcla se filtró, se lavó y se secó para
 15 proporcionar el compuesto [B] crudo. Los licores
 madre contienen predominantemente el isómero C, los
 subproductos de bis-éster y otras impurezas
 desconocidas relacionadas con el material de partida
 de rapamicina crudo en cristal.

20 Para facilitar la obtención de un producto
 puro, es esencial en este punto monitorear el nivel
 de rapamicina en el compuesto [B] crudo. El
 contenido de rapamicina es típicamente de alrededor
 de 5% (% de área) mediante cromatografía de líquidos
 25 de alto rendimiento (HPLC). Las recristalizaciones

reducen el contenido de rapamicina a menos de 0.7%. La purificación en solventes adecuados tales como acetona podría reducir los niveles de rapamicina. El compuesto [B], como el ilustrado en el esquema de
5 reacción, es un polvo sólido blanco que es estable a temperatura ambiente.

La reacción puede conducirse en un solvente tal como un solvente de éter, o de preferencia THF, diluyendo la mezcla de reacción con éter t-
10 butilmetílico o tolueno y aplicando un método de extracción acuosa para remover el exceso de subproductos de diol y diol-boronato. Tanto el diol como el diol-boronato son solubles en agua. El método preferido eliminó la extracción acuosa. El
15 método preferido incluye una etapa de filtración simple. El proceso incluye disolver el compuesto [B] en THF, éter t-butilmetílico o acetonitrilo, añadir el diol y mezclar a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente fue destilado para proporcionar
20 la mezcla de reacción como una espuma/aceite. Se añadió éter y el producto fue co-precipitado con heptanos. El proceso puede repetirse para producir CCI-779 en 80% a 90% de rendimiento a partir del compuesto [B].

25 El tratamiento inicial con diol remueve la

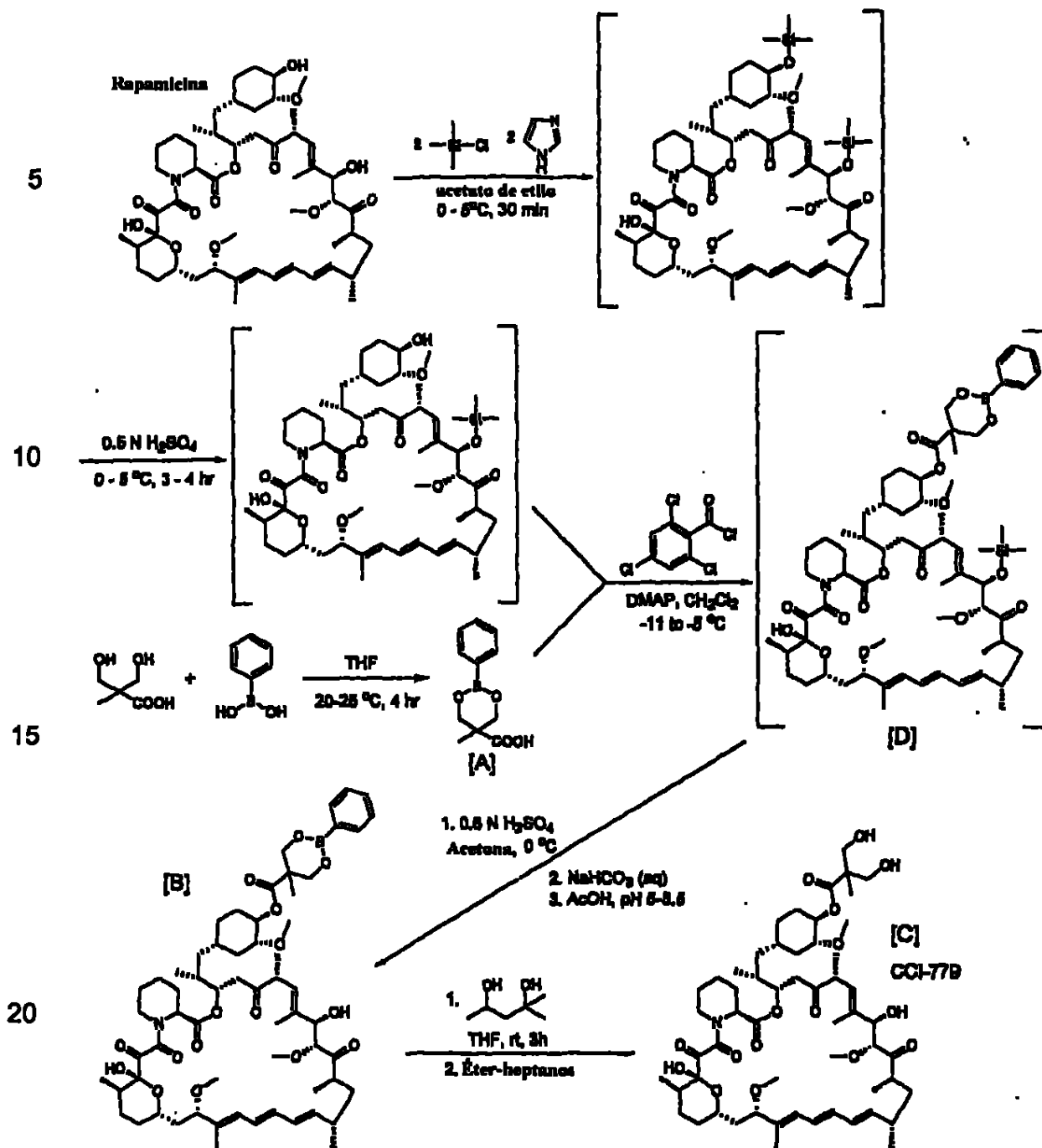
~~XA~~

mayoría del ácido fenilborónico en la mezcla de reacción. Las cantidades residuales de ácido fenilborónico que aún permanecen son fácilmente depuradas por un tratamiento adicional con diol. El
5 compuesto [C] final que resulta de esta práctica muestra que el contenido de ácido fenilborónico es aceptable. El exceso de diol en el tratamiento de trans-boronación puede usarse, pero la cantidad que se prefiere es de 1 a 5 equivalentes molares. El
10 rendimiento obtenido a partir de esta trans-boronación fue de 86%. El rendimiento total de rapamicina fue de 47% a 50%.

Una variedad de 1,2-, 1,3-, 1,4 y 1,5-dioles pueden usarse para llevar a cabo esta trans-
15 boronación. Se prefieren los dioles sustituidos con alquilo tales como 2-metil-2,4-pentanodiol. Dietanolamina o dietanolamina de poliestireno soportada en sólido (PS-DEAM) fueron útiles. La trans-boronación también se puede lograr usando
20 reactivos de ácido carboxílico tales como ácido oxálico, malónico, tartárico, ftálico y salicílico. El ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico fue efectivo pero no pudo ser removido del producto final.

El proceso se ejemplifica en el siguiente
25 esquema de reacción. El esquema de reacción es

ilustrativo solamente y no limita la invención.



Preparación de ácido 5-metil-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-carboxílico, [A]

A una suspensión de ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (131 g, 0.98 mol) en 5 tetrahidrofurano (500 ml) se le añadió una solución de ácido fenilborónico (122 g, 1.0 mol) en tetrahidrofurano (500 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas y se añadió tolueno (1.0 L). Se removió el agua mediante destilación azeotrópica con tolueno. Se añadieron heptanos (500 ml) al producto 10 precipitado, se calentó a reflujo y se enfrió. La mezcla se filtró y se lavó heptanos (2 x 300 ml). Los sólidos se secaron al vacío a 70-75 °C hasta un peso constante para dar 94% de rendimiento. ¹H RNM: δ (DMSO-d₆) 7.65 (d, 2H, Ar), 7.40 (m, 3H, Ar), 4.35 (d, 2H, CH₂), 3.92 (d, 2H, CH₂), 1.17 (s, 3H, 15 CH₃)

Preparación de 42-éster de rapamicina con ácido 5-metil-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-carboxílico, [B]

Como se describió en la patente de E.U.A. No. 20 6,277,983 (2001), un matraz de 3 L se cargó con rapamicina (100 g, 0.104 mol) y se disolvió en acetato de etilo (1.50 L). La solución se enfrió a 5-10 °C. Se añadió imidazol (30 g, 0.44 moles, 4.23 eq.) y se disolvió. Bajo protección con nitrógeno, se añadió cloruro de trimetilsililo (44 g, 0.405 25 mol, 4.0 eq.) durante 30-40 minutos mientras se mantenía la

temperatura a 0-5°C durante la adición. La mezcla se dejó durante un mínimo de 0.5 h. La reacción se monitoreó mediante TLC (30:70 eluyente de acetona:heptano). La reacción se completó cuando toda la rapamicina se había consumido.

Dos a tres gotas de la mezcla de reacción se removieron y se retuvieron como un parámetro de referencia de 31,42-bis(trimetilsilil)rapamicina. Se añadió ácido sulfúrico 0.5 N (300 mL) al matraz de 3 L durante 0.5 hora manteniendo la temperatura a 0-5°C. La mezcla se agitó vigorosamente y se mantuvo durante 5 horas. La reacción se monitoreó mediante cromatografía de capa delgada (TLC) (30:70 eluyente de acetona:heptano). La reacción se completó cuando esencialmente ninguna 31,42-bis-(trimetilsilil)rapamicina estaba presente. Las capas se separaron y la capa acuosa inferior se volvió a extraer con acetato de etilo (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (500 mL) y bicarbonato de sodio saturado (2 x 200 mL) hasta que se obtuviera un pH de 8. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 500 mL) y salmuera (500 mL) hasta que se obtuviera un pH de 6 a 7. La solución se secó sobre sulfato de magnesio (100 g) durante 30 minutos, se filtró en un matraz de 2 L y se concentró hasta un volumen de 135 mL. Se añadió acetato de etilo (500 mL) y se concentró hasta un volumen de 135 mL. La fase de agua se repitió una vez mas

con acetato de etilo (500 ml). Se añadió cloruro de metileno (300 ml) y la solución se mantuvo hasta que se requiriera en la siguiente etapa.

Un matraz de 3 L equipado con un agitador mecánico se cargó con el compuesto [A] (75 g, 0.341 mol) en cloruro de metileno (400 mL). Se añadió por goteo durante 20 minutos diisopropiletilamina (66.1 g, 0.51 mol) y se enjuagó con cloruro de metileno (25 mL). Se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (80 g, 0.328 mol) y se enjuagó con cloruro de metileno (25 mL). La mezcla se mantuvo a 0-5°C durante 4 horas, y se enfrió a $-10 \pm 5^\circ\text{C}$.

La solución de la 31-trimetilsilil rapamicina se añadió al matraz de 3 L que contenía el anhídrido mixto, y se enjuagó con cloruro de metileno (25 mL). Una solución de dimetilaminopiridina (48.5 g, 0.397 mol) en cloruro de metileno (150 mL) se preparó, se añadió durante 1.5 horas, manteniendo la temperatura $< -8^\circ\text{C}$, y se enjuagó con cloruro de metileno (25 mL). La mezcla se mantuvo durante 12 horas a -11 a -5°C . La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con ácido sulfúrico 1 N (600 mL) manteniendo la temperatura $< 10^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó y se mantuvo durante 30 minutos. El pH de la capa acuosa superior fue ≤ 2 . Las capas se separaron, y las capas orgánicas inferiores se lavaron con salmuera (450 mL),

bicarbonato de sodio saturado (500 mL) hasta un pH 28. La capa orgánica se lavó con agua (450 ml) hasta que se obtuviera un pH de 6-7. La solución se concentró, se añadió acetona (250 ml) y se concentró. Esto se repitió con otra porción de acetona (250 ml) y se concentró.

La solución fue diluida con acetona. Se añadió por goteo durante 30 minutos ácido sulfúrico 0.5 N (500 mL) manteniendo la temperatura del recipiente a 0-5°C. La mezcla se dejó durante un mínimo de 5 h, tiempo durante el cual, el producto se precipitó fuera de la solución. Se añadió por goteo durante 30 minutos bicarbonato de sodio acuoso (30 g en 375 mL de agua) manteniendo la temperatura del recipiente de 0 a 5°C; la mezcla se dejó durante un mínimo de 30 minutos. Se añadió ácido acético (25 mL) hasta que el pH fuera de 5-6 manteniendo la temperatura del recipiente <10°C. La mezcla se calentó a la temperatura ambiente y se mantuvo durante 16 horas. El producto sólido se filtró y se lavó con agua, (2 x 100 ml) seguido por 1:1 de acetona:agua (2 x 100 ml). La torta se purificó en acetona (375 ml) para dar 65 g (58% total de rapamicina) del producto [B]. LC/MS: usando una interfaz de electroaspersión en el modo de iones positivos dio el ión molecular $[M + Na] = 1138.5$ unidades de masa atómica (amu).

Preparación de 42-éster de rapamicina con ácido
2,2-bis(hidroximetil)propiónico [C]

El compuesto [B] (200 g, 0.179 mol), se disolvió en tetrahidrofurano (600 ml), se añadió 2-metil-2,4-pentanodiol 5 (42.3 g, 0.358 mol, 2.0 eq.) y la mezcla se agitó durante un mínimo de 3 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta proporcionar una espuma. Se añadió éter dietílico (1.0 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadieron heptanos (1.0 L) por goteo durante 1 hora y la mezcla se agitó durante 10 2 horas. La mezcla se filtró y el producto sólido se lavó con heptanos (500 ml). Los sólidos se volvieron a disolver en acetona (400 mL), se volvieron a tratar con 2-metil-2,4-pentanodiol (21.1 g, 0.179 mole, 1 eq.) en acetona (200 ml), se clarificaron a través de un filtro de cartucho de 0.2 15 micras, y se enjuagaron con acetona (200 mL). La solución se concentró hasta una espuma, se añadió éter dietílico (1.0 L), pre-filtrado a través de un filtro de cartucho de 0.2 micra, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla fue co-precipitada al añadir heptanos prefiltrados (1.0 L). Los 20 sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con éter:heptano (2x500 ml). Los sólidos se secaron (55 a 60°C, 10 mm Hg, mínimo 24 horas) para dar 159 g (86%) del producto [C]. LC/MS: usando APCI en el modo de iones positivo dio el ión molecular $[M + NH_4] = 1047.0$ amu. La 1H RNM del producto 25 (CCI-779) fue idéntica al producto descrito en el ejemplo 11

19

de la patente de E.U.A. No. 5,362,718 (1994).

Todas las patentes, solicitudes de patente, artículos y otros documentos mencionados en la presente se incorporan a manera de referencia. Será claro para un
5 experto en la técnica que pueden hacerse modificaciones a las modalidades específicas descritas en la presente sin alejarse del alcance de la invención.

22

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un 42-éster de rapamicina, caracterizado porque comprende:

- 5 (a) acilar un éter 31-silfílico de rapamicina con un compuesto de la fórmula



o un anhídrido mixto del mismo,

10 en donde:

R^7 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_f\text{OR}^{10}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$ o $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

R^{10} es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, 15 alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, trifenilmetilo, bencilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, cloroetilo o tetrahidropiraniilo;

R^8 y R^9 se toman juntos para formar X;

X es un 2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-ilo o 2-fenil- 20 1,3,2-dioxaborinan-4-ilo, en donde el fenilo puede ser sustituido opcionalmente;

R^{12} y R^{13} son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, 25 trifluorometilo o $-\text{F}$;

y

$f = 0-6$;

para dar un 42-éster boronato éter 31-silílico de rapamicina.

- 5 (b) hidrolizar selectivamente 42-éster boronato éter 31-silílico en condiciones levemente ácidas para formar un 42-éster boronato de rapamicina.

y

- (c) tratar el 42-éster boronato de rapamicina con
10 un diol adecuado para proporcionar un 42-éster de rapamicina.

2. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el 42-éster de rapamicina preparado es CCI-779, y en donde la etapa de acilación (a) comprende acilar el éter 31-silílico de
15 rapamicina con ácido 5-metil-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-carboxílico o un anhídrido mixto de ácido 5-metil-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-carboxílico para dar éter 31-O-silílico de rapamicina, 42-éster boronato.

3. El procedimiento de conformidad con la
20 reivindicación 1 ó reivindicación 2, caracterizado porque el éter 31-silílico tiene la fórmula

$-OSiR'R''R'''$

en donde R' , R'' y R''' son los mismos o diferentes
25 seleccionados de alquilo de 1-6 átomos de carbono, fenilo y

bencilo.

4. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el éter 31-silílico es un éter trimetilsilílico.

5 5. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la etapa de acilación (a) se lleva a cabo con ácido 5-metil-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-carboxílico.

10 6. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la etapa de acilación (a) se lleva a cabo usando el anhídrido mixto de 2,4,6-triclorobenzoilo de ácido 5-metil-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-carboxílico.

15 7. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la acilación en la etapa (a) se lleva a cabo a menos de aproximadamente 20°C.

20 8. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de -50°C a aproximadamente 20°C.

9. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la etapa (a) se lleva a cabo en un solvente que comprende cloruro de metileno.

25 10. El procedimiento de conformidad con cualquiera

~~55~~

3

de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el ácido en la etapa (b) es un ácido inorgánico diluido.

11. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el ácido es ácido
5 sulfúrico, clorhídrico o fosfórico.

12. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ácido usado en la etapa (b) es ácido sulfúrico.

13. El procedimiento de conformidad con cualquiera
10 de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque el ácido usado en la etapa (b) es de aproximadamente 0.1N a alrededor de 3N.

14. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el ácido usado en la
15 etapa (b) es de alrededor de 0.2N a aproximadamente 2N.

15. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 13 ó 14, caracterizado porque el ácido usado en la etapa (b) es de aproximadamente 0.5N.

16. El procedimiento de conformidad con cualquiera
20 de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque la etapa (b) se lleva a cabo en un sistema de ácido acuoso/solvente orgánico de una sola fase.

17. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el solvente orgánico
25 es acetona.

36

51

18. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 25°C o menos.

5 19. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -5°C a alrededor de 10°C.

10 20. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 18 o reivindicación 19, caracterizado porque la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 0°C a aproximadamente 5°C.

15 21. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado porque el diol usado en la etapa (c) es un 1,2-, 1,3-, 1,4 ó 1,5-diol.

22. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el diol es 2-metil-2,4-pentano diol.

20 23. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado porque el diol en la etapa (c) se usa en una cantidad de alrededor de 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares.

25 24. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizado porque la etapa (c) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -5°C

52

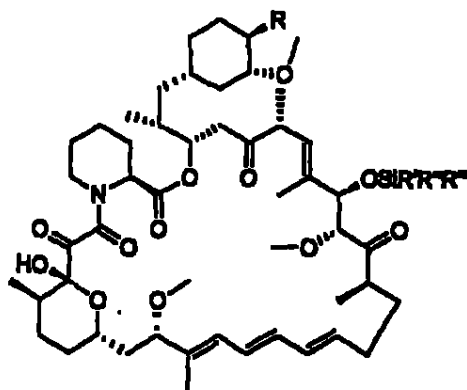
a alrededor de +25°C.

25. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizado porque la etapa (c) se lleva a cabo en presencia de solvente 5 tetrahidrofurano.

26. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizado porque se lleva a cabo en presencia de solvente de éter.

27. El procedimiento de conformidad con la 10 reivindicación 1, caracterizado porque el éter 31-O-trimetilsilílico de rapamicina, 42-éster boronato tiene la fórmula:

15



en donde R es $-O-C(=O)-CR^7R^8R^9$, en donde:

20

R^7 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, $-(CR^{12}R^{13})_fOR^{10}$, $-CF_3$, $-F$ o $-CO_2R^{10}$;

R^{10} es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos 25 de carbono, trifenilmetilo, bencilo, alcoximetilo de 2-7

átomos de carbono, cloroetilo o tetrahidropiraniilo;

R^8 y R^9 se toman juntos para formar X;

X es 2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-ilo o 2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-4-ilo, en donde el fenilo puede ser
5 sustituido opcionalmente;

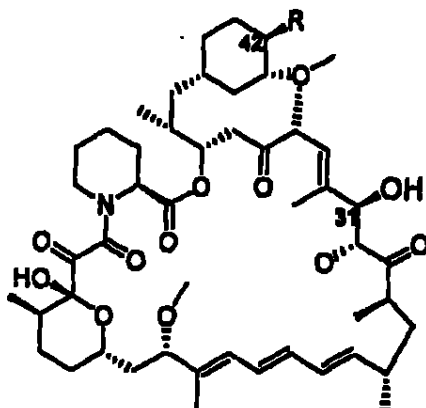
R^{12} y R^{13} son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, trifluorometilo o -F;

10 y

$f = 0-6$;

28. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque 42-boronato éster de rapamicina tiene la fórmula:

15



20

en donde R es $-O-C=O.CR^7R^8R^9$, en donde:

R^7 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos
25 de carbono, $-(CR^{12}R^{13})_fOR^{10}$, $-CF_3$, $-F$ o $-CO_2R^{10}$;

R^{10} es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-7 átomos de carbono, alquino de 2-7 átomos de carbono, trifenilmetilo, bencilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, cloroetilo o tetrahidropirano;

5 R^8 y R^9 se toman juntos para formar X;

X es 2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-ilo o 2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-4-ilo, en donde el fenilo puede ser sustituido opcionalmente;

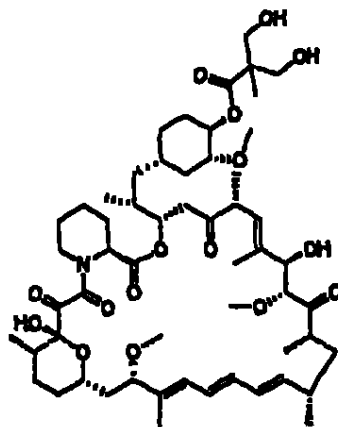
10 R^{12} y R^{13} son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-7 átomos de carbono, alquino de 2-7 átomos de carbono, trifluorometilo o -F;

y

f = 0-6.

15 29. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula:

20



caracterizado porque comprende tratar un éter 31-silílico,
25 éster 42-boronato de rapamicina con un diol adecuado.

80

5

30. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque el diol usado es un 1,2-, 1,3-, 1,4 ó 1,5-diol.

31. El procedimiento de conformidad con la
5 reivindicación 29 o reivindicación 30, caracterizado porque el diol es 2-metil-2,4-pentano diol.

32. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, caracterizado porque el diol se usa en una cantidad de alrededor de 1 a aproximadamente 5
10 equivalentes molares.

33. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32, caracterizado porque se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -5°C a alrededor de +25°C.

15 34. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 33, caracterizado porque se lleva a cabo en presencia de solvente tetrahidrofurano.

35. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 33, caracterizado porque se
20 lleva a cabo en presencia de solvente de éter.

36. Un procedimiento para preparar ácido 5-metil-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-carboxílico, caracterizado porque comprende:

hacer reaccionar ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico con ácido fenilborónico.

25 37. El procedimiento de conformidad con la

51

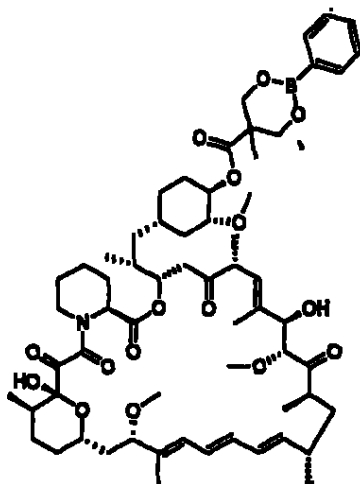
5

reivindicación 36, caracterizado porque se lleva a cabo en presencia de solvente tetrahidrofurano.

38. Un procedimiento para incrementar la pureza de un compuesto de la fórmula

5

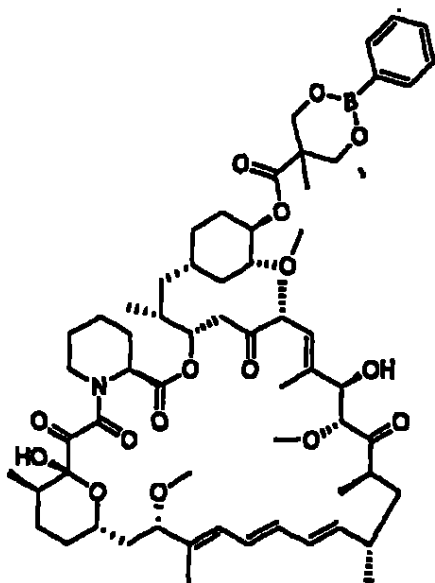
10



en una solución que contiene isómeros B y C en una relación de aproximadamente <10:1

15

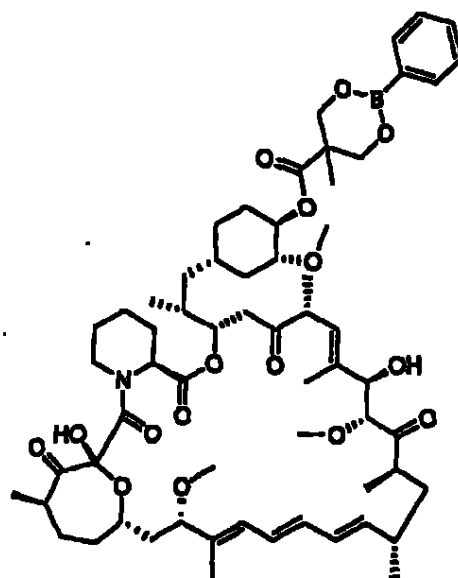
20



25

Isómero B

e



Isómero C

62

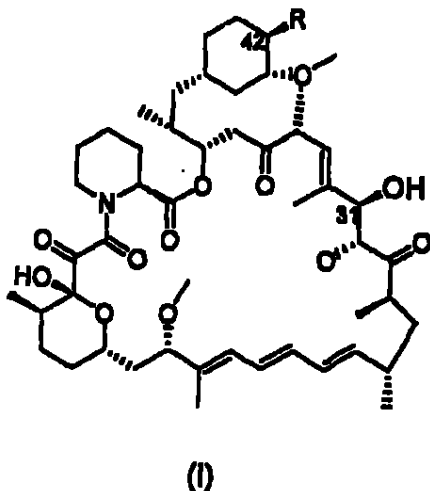
caracterizado porque comprende la etapa de ajustar el pH de la solución a un pH de alrededor de 5 a aproximadamente 6.

39. El procedimiento de conformidad con la 5 reivindicación 38, caracterizado porque se lleva a cabo en presencia de solvente acetona.

40. El procedimiento de conformidad con la 10 reivindicación 38 o reivindicación 39, caracterizado porque se lleva a cabo en presencia de regulador de pH de acetato de sodio.

41. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 38 o reivindicación 39, caracterizado porque se lleva a cabo en presencia de bicarbonato de sodio y ácido acético.

15 42. Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula (I):



25 en donde R se selecciona de

$-O-C=O.CR^7R^8R^9$ en donde:

R^7 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, $-(CR^{12}R^{13})_fOR^{10}$, $-CF_3$, $-F$ o $-CO_2R^{10}$;

5 R^{10} es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, trifenilmetilo, bencilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, cloroetilo o tetrahidropiraniilo;

R^8 y R^9 se toman juntos para formar X;

10 X es 2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-ilo o 2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-4-ilo, en donde el fenilo puede ser sustituido opcionalmente;

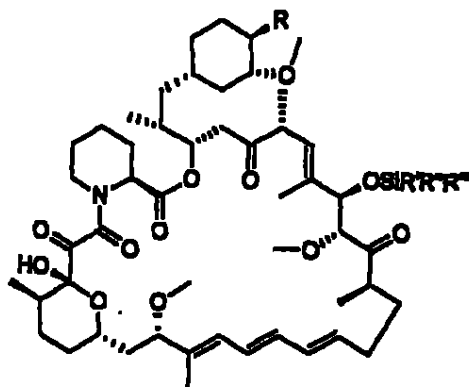
R^{12} y R^{13} son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono,
15 alquinilo de 2-7 átomos de carbono, trifluorometilo o $-F$;

Y

$f = 0-6$.

43. Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula:

20



25

62

en donde R se selecciona de

$-O-C=O.CR^7R^8R^9$ en donde:

R^7 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, $-(CR^{12}R^{13})_fOR^{10}$, $-CF_3$, $-F$ o $-CO_2R^{10}$;

R^{10} es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, trifenilmetilo, bencilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, cloroetilo o tetrahidropiranilo;

10 R^8 y R^9 se toman juntos para formar X;

X es 2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-ilo o 2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-4-ilo, en donde el fenilo puede ser sustituido opcionalmente;

R^{12} y R^{13} son cada uno, independientemente, 15 hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, trifluorometilo o $-F$;

Y

$f = 0-6$;

20 y en donde R' , R'' y R''' son los mismos o diferentes seleccionados de alquilo de 1-6 átomos de carbono, fenilo y bencilo.

44. Un compuesto caracterizado porque es 42-éster de rapamicina con ácido 5-metil-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5- 25 carboxílico.

85

63

45. Un compuesto caracterizado porque es éter 31-O-trimetilsilílico de rapamicina, 42-éster con ácido 5-metil-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-carboxílico.

46. Un compuesto caracterizado porque tiene la
5 fórmula:



en donde R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron en la
10 reivindicación 1, o un derivado de anhídrido mixto del mismo.

47. El compuesto de conformidad con la
reivindicación 46, caracterizado porque es ácido 5-metil-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-carboxílico, en donde el fenil es
sustituido opcionalmente; o un derivado anhídrido mixto de
15 2,4,6-triclorobenzoilo del mismo.

48. El compuesto de conformidad con la
reivindicación 46, caracterizado porque es ácido 5-metil-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-carboxílico o un derivado
anhídrido mixto de 2,4,6-triclorobenzoilo del mismo.

66

6A

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-02-06-085
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 Melody L Marsden
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de Melody L Marsden, Notario, Condado de Montgomery, Commonwealth de Pennsylvania

Certificado

- | | |
|---|-------------------------------|
| 5. en Harrisburg, Pennsylvania | 6. el día 18 de enero de 2006 |
| 7. por Pedro A. Cortés, Secretario del Commonwealth de Pennsylvania | |
| 8. No. 200602330 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
| Sello dorado. | Pedro A. Cortés |

Estado de Pennsylvania
Condado de Montgomery

TRANSLUCCION OFICIAL
No. 2006-02-06-085
NOTARIO PUBLICO
PEDRO A. CORTES
UNITA ESCOBAR DETAMAYO

El 9 de enero de 2006, certifico que el documento adjunto/precedente es una fotocopia verdadera, exacta, completa e inalterada hecha por Sandra Weiss de un documento de Cesión ejecutado por el Cedente nombrado, Warren Chew el 23 de septiembre y Chia-Cheng Shaw el 23 de septiembre de 2003.

(firma: ilegible)
Notario Público

762

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

59087
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 FEB -7 P 1:09

1003
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

65

Commonwealth de Pennsylvania

Sello Notarial

**Melody L. Marsden, Notario Público
Lower Gwyned Twp. Condado de Montgomery
Mi Comisión Expira el 26 de julio de 2008
Miembro, Asociación de Notarios de Pennsylvania**

Sello Notarial

68

68

Expediente No: AM100919L1

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: Warren Chew

Residencia: 751 Querbes Avenue, Outremont, Quebec, Canadá, H2V3W8

Ciudadanía: Canadá

(2) Nombre Completo del Inventor: Chia-Cheng Shaw

Residencia: 730 Saint Germain Street, St. Laurent, Quebec, Canadá, H4L3R5

Ciudadanía: Canadá

(3) Nombre Completo del Inventor:

Residencia:

Ciudadanía:

mediante el presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO:

Wyeth

69

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:

Síntesis Regloselectiva de CCI-779

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 Patente Provisional de los EE.UU. No. 60/493.249, presentada el: 7 de agosto 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

68

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

7

69

las mismas, sin más compensación, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

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

(firma: ilegible)		23 – Septiembre- 03
Warren Chew	L.S.	Fecha

RECONOCIMIENTO

Pais Canadá)
) ss:
Provincia de Quebec)

El día 23 de septiembre de 2003, Warren Chew 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.

(firma: ilegible)
Notario Público

Line Martin, Notario
Mi comisión es de por vida

72

(firma: ilegible)

23 de septiembre de 2003

Chia-Cheng Shaw

L.S.

Fecha

RECONOCIMIENTO

Pais Canadá)
) ss:
Provincia de Quebec)

El día de 28 de septiembre de 2003, Chia-Cheng Shaw 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.

(firma: ilegible)

Notario Público

Line Martin, Notario

Mi comisión es de por vida

71

Departamento de Comercio de los Estados Unidos
Oficina de Patentes y Marcas
Subsecretario y Comisionado de Patentes y Marcas
Washington, D.C. 20231

05 de enero de 2004

PTAS

HOWSON AND HOWSON

700058822A

CATHY A. KODROFF

SPRING HOUSE CORPORATE CENTER, BOX 457

SPRING HOUSE, PA 19477

**OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO**

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO LOS NUMEROS DE CARRETEL Y MARCO CUYAS REFERENCIAS SE MENCIONAN MAS ADELANTE.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION QUE CONTIENE ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE PREGUNTAS RELACIONADAS CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE FIGURA EN ESTA

74

72

NOTIFICACION EN EL TELEFONO 703-308-9723. POR FAVOR ENVIE LAS SOLICITUDES DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

FECHA DE REGISTRO: 01/02/2004 REEL /FRAME: 014230/0223

NUMERO DE PAGINAS: 5

RESUMEN: TRASPASO CORRECTIVO PARA CORREGIR LA FECHA DE PRESENTACION, DOCUMENTO PREVIAMENTE REGISTRADO EN EL REEL 014081 FRAME 0881 EL CEDENTE POR EL PRESENTE CONFIRMA EL TRASPASO DE TODO EL INTERES.

CEDENTE:

CHEW, WARREN

FECHA DEL DOCUMENTO: 09/23/2003

CEDENTE:

SHAW, CHIA-CHENG

FECHA DEL DOCUMENTO: 09/23/2003

CESIONARIO:

WYETH

FIVE GIRALDA FARMS

MADISON, NEW JERSEY 07940

NUMERO DE SERIE: 60493249

FECHA DE PRESENTACION: 08/07/2003

PATENTE NUMERO:

FECHA DE EXPEDICION:

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 6 de febrero de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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

51
73

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States Of America

2. This public document has been signed by **MELODY L MARSDEN**

3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**

bears the seal/stamp **MELODY L MARSDEN, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania

6. The 18th day of January, 2008

7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania

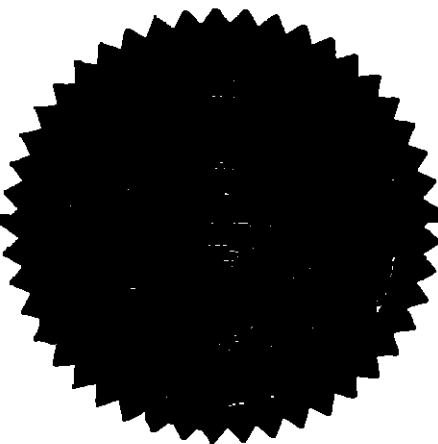
8. No : 200602330

9. Seal/Stamp

10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



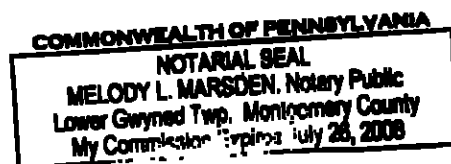
76

State of Pennsylvania

County of Montgomery

On January 9, 2006, I certify that the preceding/attached document is a true,
exact, complete and unaltered photocopy made by Sandra Weiss of an Assignment document
executed by the named Assignors, Warren Chew on September 23 and Chia-Cheng Shaw on
September 23, 2003.


Notary Public



77

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: Warren Chew
Residence: 751 Querbes Avenue, Outremont, Quebec, Canada, H2V3W8
Citizenship: Canada
-
- (2) Full Name of Inventor: Chia-Cheng Shaw
Residence: 730 Saint Germain Street, St. Laurent, Quebec, Canada, H4L3R5
Citizenship: Canada
-
- (3) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:
-
- (4) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:
-
- (5) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:
-
- (6) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:
-

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth

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:
Regioselective Synthesis of CCI-779

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. Provisional Patent Application No. 60/493,249, filed on: August 7, 2003
(e) ☐ U.S. Patent No. issued on:

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

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

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

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

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

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

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

Warren Chew
Warren Chew

23-Sept-03
Date

ACKNOWLEDGMENT

Country of Canada }
ss:
Province of Quebec }

On the 23rd day of September 2003, Warren Chew 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.

Line Martin
Notary Public

LINE MARTIN NOTARY
MY COMMISSION IS
FOR LIFE

23-Sept-2023
Date

Country of Canada)
Province of Quebec)

Notary Public

LIVE KUTAGIN NOTAY

MY COMMISSION
IS FOR LIFE



UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231



JANUARY 05, 2004

PTAS

700060822A

JAN - 5 2004

HOWSON AND HOWSON
CATHY A. KODROFF
SPRING HOUSE CORPORATE CENTER
BOX 457
SPRING HOUSE, PA 19477

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 01/02/2004

REEL/FRAME: 014230/0223
NUMBER OF PAGES: 5

BRIEF: CORRECTIVE ASSIGNMENT TO CORRECT THE FILING DATE. DOCUMENT PREVIOUSLY RECORDED ON REEL 014081 FRAME 0881 ASSIGNOR HEREBY CONFIRMS THE ASSIGNMENT OF THE ENTIRE INTEREST.

ASSIGNOR:
CHEW, WARREN

DOC DATE: 09/23/2003

ASSIGNOR:
SHAW, CHIA-CHENG

DOC DATE: 09/23/2003

ASSIGNEE:
WYETH
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON, NEW JERSEY 07940

SERIAL NUMBER: 60493249
PATENT NUMBER:

FILING DATE: 08/07/2003
ISSUE DATE:

82

**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]
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ♦ Descripción de la invención [X]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

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 []

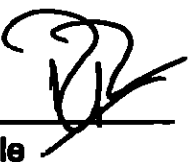
INCOMPLETA []

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

81

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2020
Bogotá D.C.,

Folio 84

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

REFERENCIA	Radicación No.	06 19898
	Solicitud internacional	US2004/022860
	Fecha inicio fase nacional	07/03/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	291
	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 ABR. 2006

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

jramos