

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**PET**  
SOLICITUD  
**PATENTE DE INVENCION**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

**07-21230**

54. TITULO

SINTESIS DE BENZOXAZINONA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/423

A61P31/18.

71. SOLICITANTE

BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO

PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

02/03/2007

F 02 04 2007

Cross

AS: 103.307

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 07-0217230-00000-0000  
P.O. 2005-03-12 10:21:20 Dep. 2005-03-12  
TIT. 11 PATENTES  
Ene. 3/05 FASE NACIONAL  
ACT 111 PRESENTACION FORM. V2

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**  
**PCT**  
**ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)Nombre: BRISTOL - MYERS SQUIBB  
COMPANYDirección: P.O. Box 4000, Route 206 and Province  
Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos  
de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: Fax

E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4

Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 80 410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)  
(72)Nombre: Purushotham VEMISHETTI, Scott L. CHADWICK, Carrie A. COSTELLO, Sridhar  
DESIKAN, Emily A. REIFFDirección: 53 Chesapeake Road, Monmouth Junction, NJ 08852, US; 1332 Virginia Avenue,  
Redwood City, CA 94061, US; 187 Thornberry Lane, Rensselaer, NY 12144, US; 39 Dewit  
Lane, Hillsborough NJ 08844, US; 24 West Foch Avenue, Milltown, NJ 08850, US  
(Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos (Respectivamente)

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/031541

Fecha 02-09-2005

Publicación Internacional No. WO 2006/029079 A3

Fecha 16-03-2006

6 Título (54): SINTESIS DE BENZOXAZINONA

7 Clasificación Internacional (51)

A61K31/423 // A61P31/18

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐(33) País de  
Origen

US

(32) Fecha

02-09-2004

(31) Número de Solicitud

60/606.702

9 Comprobante de pago No. 07-13.489

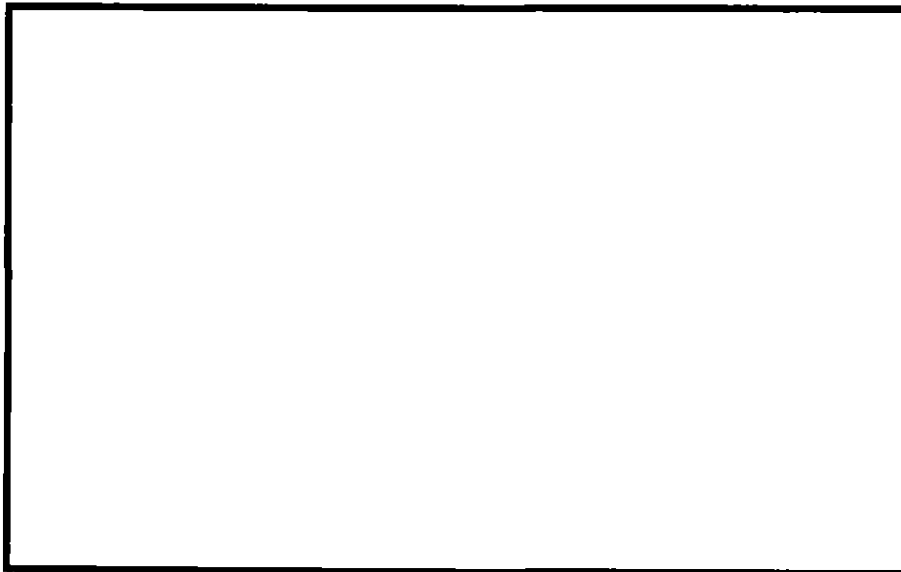
Fecha 01-03-2007

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

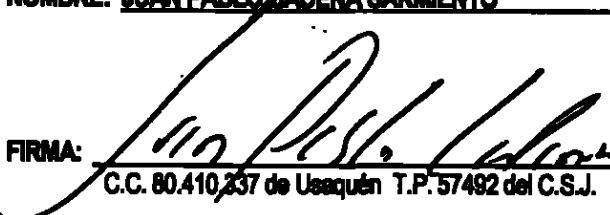
2020-F08 (01-11-15)

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$482.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las Comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Documentos PCT  
Tarjeta de Propietarios

## 11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



## 12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.237 de Usaquén T.P. 57482 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

Ab 103.307 3

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 07-021230-00000-0000  
Pec: 2007-03-02 10:21:20 Dep. 2020 NUECREACIONES  
TRO. 11 PATENTEYS  
Eve: 3/8 FASENACIONALI  
AC411 PRESENTACION Folios: 02

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 13,489  
FECHA : FEBRERO 14 DE 2007

##### CONSIGNACION #####

| DEPOSITANTE           | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-----------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| BRIGARD & CASTRO LTDA | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 52423538 | 14/02/2007 | 17,370,000.00 |

##### CONCEPTO #####

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 482,000.       |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 482,000.00  |

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

123-307 4

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
16 March 2006 (16.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2006/029079 A3

(51) International Patent Classification:  
C07D 263/18 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/US2005/021541

(22) International Filing Date:  
2 September 2005 (02.09.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/606,702 2 September 2004 (02.09.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Princetown Road, Princetown, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VEMISHETTI, Purushotham [US/US]; 53 Chesapeake Road, Monmouth Junction, NJ 08852 (US). CHADWICK, Scott, T. [US/US]; 1332 Virginia Avenue, Redwood City, CA 94061 (US). COSTELLO, Carrie, A. [US/US]; 167 Thornberry Lane, Roseland, NY 12144 (US). DESIKAN, Sridhar [IN/US]; 39 Dewitt Lane, Hillsborough, NJ 08844 (US). REIFF, Emily, A. [US/US]; 24 West Foch Avenue, Milltown, NJ 08850 (US).

(74) Agents: VANATTEN, Mary, K. et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

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

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

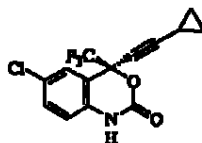
Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:  
1 June 2006

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

(54) Title: SYNTHESIS OF A BENZOXAZINONE



(III)

(57) Abstract: The present invention provides novel methods for the synthesis of (S)-6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one of formula (III) which is useful as a human immunodeficiency virus (HIV) reverse transcriptase inhibitor.

WO 2006/029079 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internationalsuche\_PCT

PCT/US05/31541

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC: C07D 265/18 (2006.01)<br><br>USPC: 544/92<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                   |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>U.S. : 544/92<br><br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br><br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>STN CAS online, EAST |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                   |
| Category *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                 | Relevant to claim No.                                             |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | US 5,922,864 (FREY et al.) 13 July 1999 (13.07.1999), see entire document.                                                                                                                                                                         | 1-8                                                               |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                   |
| <b>* Special categories of cited documents</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                   |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | "Y" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understate the principle or theory underlying the invention                                                |                                                                   |
| "E" earlier application or patent published on or after the international filing date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | "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                                                                       |                                                                   |
| "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)                                                                                                                                                                                                                                                                      | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |                                                                   |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | "A" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                      |                                                                   |
| "T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                   |
| Date of the actual completion of the international search<br>09 March 2006 (09.03.2006)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                    | Date of mailing of the international search report<br>05 APR 2006 |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US<br>Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450<br>Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. (571) 273-3201                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                    | Authorized officer<br>Kahsey Habte<br>Telephone No. 571-272-0667  |

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION  
35, rue de la Harpe, 75005 Paris, France  
P.O. Box 680, 1211 Zürich, Switzerland  
P.O. Box 88, 2500 Leiden, The Netherlands  
P.O. Box 17, 1100 AA Amsterdam, The Netherlands  
P.O. Box 17, 1100 AA Amsterdam, The Netherlands

(43) International Publication Date  
16 March 2006 (16.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2006/029079 A2

(51) International Patent Classification:  
C07D 265/18 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/US2005/031541

(22) International Filing Date:  
2 September 2005 (02.09.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60606,702 2 September 2004 (02.09.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Provincetown Road, Princetown, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): VEMISHETTI, Purushotham [US/US]; 53 Chesapeake Road, Monmouth Junction, NJ 08852 (US). CHADWICK, Scott, T. [US/US]; 1332 Virginia Avenue, Redwood City, CA 94061 (US). COSTELLO, Carrie, A. [US/US]; 167 Thornberry Lane, Ramapo, NY 12144 (US). DESIKAN, Sridhar [IN/US]; 39 Dewitt Lane, Hillsborough, NJ 08844 (US). REIFF, Emily, A. [US/US]; 24 West Foch Avenue, Milltown, NJ 08850 (US).

(74) Agents: VANATTEN, Mary, K. et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KM, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Declarations under Rule 4.17:

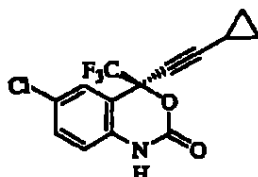
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR,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

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: SYNTHESIS OF A BENZOXAZINONE



(III)

(57) Abstract: The present invention provides novel methods for the synthesis of (S)-6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one of formula (III) which is useful as a human immunodeficiency virus (HIV) reverse transcriptase inhibitor.

WO 2006/029079 A2

TITLESYNTHESIS OF A BENZOXAZINONE

5        This application claims a benefit of priority from  
U.S. Provisional Application No. 60/606,702, filed  
September 2, 2004, the entire disclosure of which is  
herein incorporated by reference.

10                    Field of the Invention

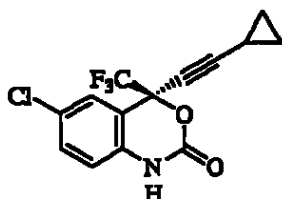
      The present invention provides novel methods for the  
synthesis of (S)-6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-  
trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one which  
is useful as human immunodeficiency virus (HIV) reverse  
15   transcriptase inhibitor.

Background of the Invention

      Reverse transcription is a characteristic of  
retrovirus replication. Viral replication requires a  
20   virally encoded reverse transcriptase to generate DNA  
copies of viral sequences by reverse transcription of the  
viral RNA genome. Reverse transcriptase, therefore, is a  
clinically relevant target for the chemotherapy of  
retroviral infections because the inhibition of virally  
25   encoded reverse transcriptase would interrupt viral  
replication.

      A number of compounds are effective in the treatment  
the human immunodeficiency virus (HIV) which is the  
retrovirus that causes progressive destruction of the  
30   human immune system with the resultant onset of AIDS.  
Effective treatment through inhibition of HIV reverse  
transcriptase is known for both nucleoside based  
inhibitors, such as azidothymidine, and non-nucleoside  
based inhibitors. Benzoxazinones have been found to be  
35   useful non-nucleoside based inhibitors of HIV reverse  
transcriptase. The (S)-6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-

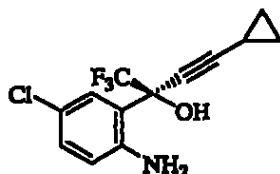
trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one of formula (III):



(III)

also known as efavirenz, is not only a highly potent reverse transcriptase inhibitor, it is also efficacious against HIV reverse transcriptase resistance. Due to the importance of the compound (III) as a reverse transcriptase inhibitor, economical and efficient synthetic processes for its production need to be developed.

The final step in preparing the compound (III) is the cyclization reaction from compound (I).



(I)

This is done commercially using phosgene to prepare efavirenz. Phosgene is a highly toxic gas and it would be advantageous to prepare the compound without the use of phosgene.

U.S. Patent 5,922,864 describes a method for preparing the compound (III) by a cyclization reaction involving alkyl and aryl chloroformates. However, the method using alkyl chloroformates involves isolating the carbamate intermediate.

It would be an advantage to have a cyclization procedure using less toxic ingredients and without having to isolate another intermediate in the cyclization step.

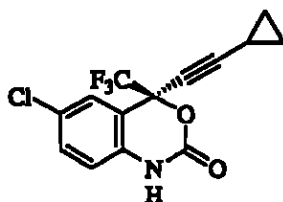
None of the above-cited references describe the methods of the present invention for the synthesis of

benzoxazinones useful as inhibitors of HIV reverse transcriptase.

Summary of the Invention

5 The present invention concerns novel processes for the preparation of benzoxazinone compounds which are useful as HIV reverse transcriptase inhibitors. The processes provide for a novel cyclization procedure to form the benzoxazinone core. The processes of the  
10 present invention provide high yields, can be conducted on a kilogram scale, and yield stable intermediates.

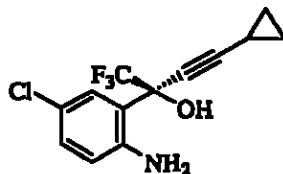
There is provided by this invention a process for the preparation of a compound of formula (III):



(III)

said process comprising:

(1) contacting a compound of formula (I):



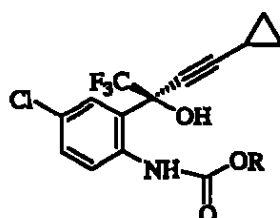
(I)

or a salt thereof;

(the compound of formula (I) may exist as the MSA salt,  
25 Ia, wherein MSA is methanesulfonic acid)

with C<sub>1-6</sub> alkyl chloroformate in the presence of a first base, in a first solvent, at a temperature of about 20-56°C, alternatively at a temperature of about 50-56°C,

under ambient atmosphere, to give a compound of formula (II)



(II):

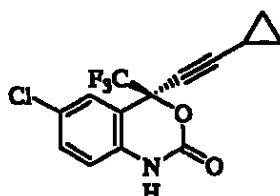
5 wherein R is C<sub>1-6</sub> alkyl;

(2) separating organic layer and concentrating to obtain the compound of formula (II) in solution;

10 (3) contacting the compound of formula (II) in solution with a second base at about 47-52°C to obtain the compound of formula III.

15 Detailed Description of the Invention

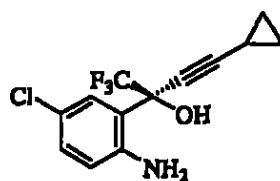
In a first embodiment, the present invention provides a novel process for the preparation of compounds of formula (III):



(III)

said process comprising:

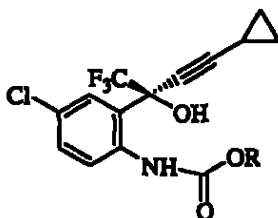
(1) contacting a compound of formula (I):



(I)

or a salt thereof;

with C<sub>1-6</sub> alkyl chloroformate in the presence of a first  
5 base, in a first solvent, at a temperature of about 20-  
56°C (alternatively at 50-56°C), under ambient  
atmosphere, to give a compound of formula (II)



(II):

10 wherein R is C<sub>1-6</sub> alkyl;

(2) separating organic layer and concentrating to  
obtain the compound of formula (II) in solution;

15 (3) contacting the compound of formula (II) in  
solution with a second base at about 47-52°C to obtain  
the compound of formula III.

20 In another embodiment the present invention provides  
a novel process for the preparation of compounds of  
formula (III), wherein

the alkyl chloroformate is methyl chloroformate or ethyl  
chloroformate; and

25

R is methyl or ethyl.

In another embodiment the present invention provides  
a novel process for the preparation of compounds of  
30 formula (III):

wherein the first base is alkali monohydrogenphosphate, alkali carbonate, alkali bicarbonate, alkali alkoxide (wherein the alkoxide is -OR and R is C<sub>1-5</sub> alkyl), alkali-HMDS, or alkali hydroxide, and wherein alkali is Na, K,  
5 or Li; and

the first solvent is tetrahydrofuran (THF), 2-methyltetrahydrofuran (MeTHF), ethyl acetate, n-butyl acetate, isopropyl acetate, methyl t-butyl ether (MTBE),  
10 toluene, xylenes, acetonitrile, acetone, methanol, ethanol, or isopropanol.

In another embodiment the present invention provides a novel process for the preparation of compounds of  
15 formula (III):

wherein the first base is K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> and the second base is NaOH; and

20 the first solvent is ethyl acetate.

In another embodiment the present invention provides a novel process for the preparation of compounds of  
25 formula (III):

wherein the solvent is ethyl acetate; and

step 3 further comprises

obtaining the compound of formula (III) as a  
30 solution of (III) in ethyl acetate;

washing the solution containing the compound of formula (III) with water, adding heptanes to the ethyl acetate solution and washing with aqueous HCl, water, aqueous KHCO<sub>3</sub>, and water; solvent swapping the solvent  
35 and crystallizing the compound of formula (III) from heptanes-EtOAc.

13

~~14~~

In another embodiment the present invention provides a novel process for the preparation of compounds of formula (III):

5

wherein the crystallization of the compound of formula (III) gives Form 1 of the compound of formula (III).

10

In another embodiment the present invention provides a novel process for the preparation of compounds of formula (III):

wherein step 3 further comprises

15

adding water, separating the ethyl acetate layer, concentrating the ethyl acetate layer, and adding heptanes, concentrating the solution and crystallizing the compound of formula (III).

20

The invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof. This invention also encompasses all combinations of aspects and/or embodiments of the invention noted herein. It is understood that any and all embodiments of the present invention may be taken in conjunction with any other embodiment to describe additional embodiments of the present invention.

25

Furthermore, any elements of an embodiment are meant to be combined with any and all other elements from any of the embodiments to describe additional embodiments.

30

The reactions of the synthetic methods claimed herein are carried out in suitable solvents which may be readily selected by one of skill in the art of organic synthesis, said suitable solvents generally being any solvent which is substantially nonreactive with the starting materials (reactants), the intermediates, or

35

14

products at the temperatures at which the reactions are carried out, i.e., temperatures which may range from the solvent's freezing temperature to the solvent's boiling temperature. A given reaction may be carried out in one solvent or a mixture of more than one solvent. Depending on the particular reaction step, suitable solvents for a particular reaction step may be selected.

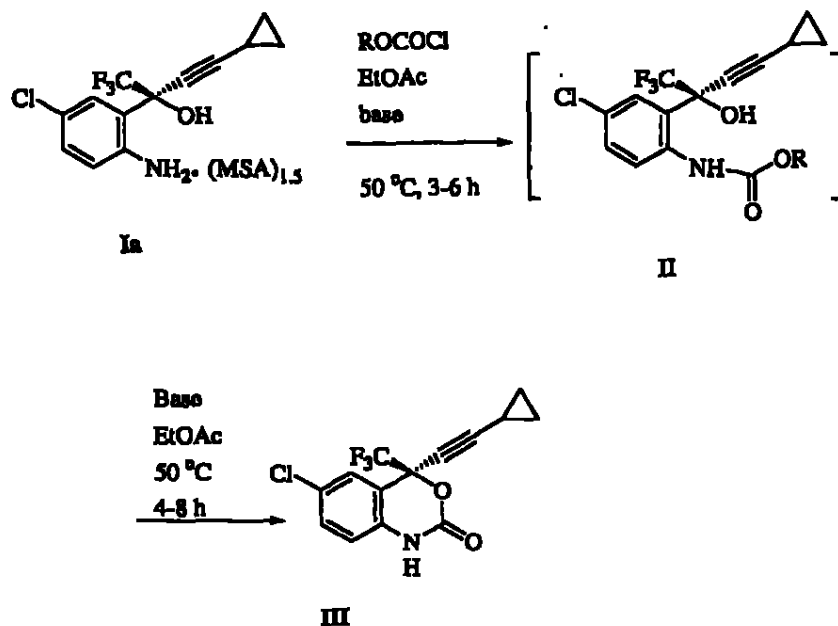
"Alkyl" as used herein is intended to include both branched and straight chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having one to twelve carbon atoms. "Alkoxy" as used herein is intended to include an alkyl group of indicated number of carbon atoms attached through an oxygen bridge.

The compounds herein described may have asymmetric centers. All chiral, diastereomeric, and racemic forms are included in the present invention. It will be appreciated that certain compounds of the present invention contain an asymmetrically substituted carbon atom, and may be isolated in optically active or racemic forms. It is well known in the art how to prepare optically active forms, such as by resolution of racemic forms or by synthesis, from optically active starting materials. All chiral, diastereomeric, racemic forms and all geometric isomeric forms of a structure are intended, unless the specific stereochemistry or isomer form is specifically indicated.

As used herein, "solvent swapping" is exchanging one primary solvent for another. This is often done by concentrating or evaporating down the solution containing the first primary solvent and adding the second solvent.

The methods of the present invention, by way of example and without limitation, may be further understood by reference to Scheme 1.

Scheme 1



5

It is the object of the present invention to provide an improved process for the synthesis of benzoxazinones in multi-kilograms which are useful as HIV reverse transcriptase inhibitors.

- 10 The compound of formula (Ia) in EtOAc (ethyl acetate) was treated with ethyl chloroformate (1.15-1.20 eq) in the presence of aq (aqueous) potassium hydrogenphosphate (2.70-2.75 eq) at 55 °C for 3-6 h to furnish the ethyl carbamate (II, R=Et) solution after
- 15 work up. The latter solution was treated with 50% sodium hydroxide (0.5 eq) at 50 °C for the cyclization reaction. After 4-8 h, >99% conversion to efavirenz is observed per HPLC analysis. After a series of washes and solvent exchange into heptanes having 2-5% EtOAc, crystallization
- 20 afforded Form 1 efavirenz in 78-85% yield. Form 1 efavirenz could also be isolated from the propylene glycol/water crystallization method.

X 16

The polymorphic Forms (Form 1, 2, 3, 4, and 5) of efavirenz, the compound of formula (III), are described in U.S. Patents No. 6,673,372 which is hereby incorporated by reference.

5       Exchanging methyl chloroformate for ethyl chloroformate in the above process gave higher yield, 89-92%, but storage of methyl chloroformate at a manufacturing site requires Process Safety Management (PSM) as per OSHA and Risk Management Process (RMP) as  
10       per EPA. Other alkyl chloroformates, R= Pr, iPr, n-Bu, iBu, t-Bu, allyl, 2-methoxyethyl, trichloroethyl and Bn, were also evaluated for the synthesis of efavirenz.

      The carbamate (II) is formed using a base such as alkali monohydrogenphosphate (preferably  $K_2HPO_4$ ), alkali  
15       carbonate, alkali bicarbonate, alkali t-butoxide, alkali alkoxide (wherein the alkoxide is -O-R wherein R is  $C_{1-5}$  alkyl), alkali-HMDS (hexamethyldisilazide), or alkali hydroxide, and wherein alkali is Na, K, or Li.

      Examples of other solvents that may be used in the  
20       preparation of the carbamate (II) are methyl t-butyl ether (MTBE), tetrahydrofuran (THF), 2-methylTHF (MeTHF), n-butyl acetate, isopropyl acetate, toluene, xylenes, acetonitrile, acetone, methanol, ethanol, and isopropanol.

25       Conversion of the carbamate (II) solution to efavirenz (III) can be accomplished equally well with anhydrous bases such as Li/K/NaHMDS, Li/K/Na-OR (R=  $C_{1-5}$  alkyl) and BuLi.

      It was discovered that crystallization from 2-5%  
30       EtOAc in heptanes is a rugged process to give directly Form 1 efavirenz exclusive of other forms (Form 2, 3, 4 and 5). Seeding with different forms (2, 3, 4 and 5 in place of Form 1 in the reaction process affords Form 1 exclusively. The Form 1 polymorph is desired because it  
35       is the polymorph used for formulation of drug product.

All previous commercial processes required a thermal process (at 85-95 °C) to convert from Form 4 to Form 1.

### Experimental Procedures

5

#### Procedure 1:

*Preparation of efavirenz (the compound III) using aq NaOH as the second base*

10

To a 25 L glass reactor equipped with mechanical agitator, thermocouple and addition funnel, compound Ia (1 kg, 2.31 mol), EtOAc (5 L) and aq K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (prepared from 1.084 Kg K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> in 5 L water) were added sequentially at 15 25 °C. Ethyl chloroformate (0.261 L, 2.65 mol) was added over 5 min at 25 °C, and the resulting biphasic mixture was heated to 50 °C. After 3-6 h of agitation, formation of II was complete as per HPLC. The reaction mixture was cooled to room temperature and the water layer was 20 separated from the organic phase. The latter phase was washed with water and azeotropically distilled to give rich ethyl carbamate solution (II, R = Et) (10 L).

50% sodium hydroxide (0.092 Kg, 1.15 mol) was added to 25 rich ethyl carbamate solution (II, R = Et, 10 L) and stirred at 50°C for 4-8 h for the cyclization reaction. After the reaction mixture was cooled to room temperature, the organic phase was washed with water (5 L). The rich efavirenz solution was diluted with an 30 equal volume of heptanes (10 L) and washed with 9M HCl (5 L) at 0-5 °C followed by subsequent washes with water (5 L), aq 10% KHCO<sub>3</sub> (5 L) solution and water (5 L) at room temperature. Rich efavirenz solution was co-distilled under vacuum with heptanes to get the desired EtOAc range 35 (2.5-5.0%; 13-15 L/Kg). It was heated to 65 °C to form a clear solution, which was cooled to 45-50 °C, seeded with

Form 1 efavirenz (5 g) and held at 45-50 °C to form an opaque slurry in 1-2 h. The crystal slurry was cooled to 20-25 °C over 2-4 h and to -8 to -12 °C over 2 h. After 2 h of holding period at -8 to -12 °C, the slurry was  
5 filtered. The cake was washed with cold heptanes (-8 to -12 °C, 4-6 L) and dried at <50 °C under vacuum to give efavirenz as Form 1, 78-85% yield, 0.56-0.62 Kg.

Procedure 2:

10

*Preparation of efavirenz using solid NaOH as the second base*

Compound Ia (50.0 g, 115 mmol, 1.00 equiv) was slurried  
15 in ethyl acetate (3-5 mL/g). Aqueous potassium phosphate dibasic (55.2 g, 317 mmol, 2.75 equiv in 5 mL/g water) was freshly prepared and charged to the slurry followed by ECF (ethyl chloroformate) (13.6 mL, 143 mmol, 1.15-1.20 equiv, corrected for potency). The biphasic  
20 reaction mixture was warmed to 55 °C and was complete in 2 hours. After the phase split and water wash (5 mL/g), the water in the carbamate solution was reduced by azeotropic distillation. The carbamate solution in ethyl acetate (5-10 mL/g) was cyclized using solid NaOH (2.32  
25 g, 57.6 mmol, 0.500 equiv) at 50 °C giving 0.46 AP II (R=Et) after 4 hours with compound I levels at 0.49 AP. The batch was washed with water (5 mL/g) twice, distilled to ~2-3 mL/g, heptanes were added and the solvent swap was completed giving 3% ethyl acetate. After heating at  
30 60-65 °C to obtain a homogeneous solution, the batch was cooled to 47 °C and seeded with Form 1 of compound III. The resulting slurry was held at 45 °C for 2.5 hours and cooled to 25 °C over two hours. The batch was cooled to -10 °C over one hour and held two hours. The slurry was  
35 filtered and washed with cold heptanes (2x2 mL/g). The

19

wet cake was dried at 50 °C giving compound III (32.8 g, 90.1 M% yield).

Procedure 3:

5

*Preparation of efavirenz from (I) (using anhydrous base for cyclization)*

Addition of 1.1 eq of anhydrous base (such as LiOtBu, NaOtBu, KOtBu, LiHMDS, KHMDS, NaHMDS, BuLi) in place of 50% sodium hydroxide in the above cyclization reaction of compound (II) solution, furnished a 100% conversion to Efavirenz in 4-6 h at 50-70 °C. The reaction mixture was quenched with 1.0 N AcOH to neutral pH and washed with water. The resulting rich efavirenz solution was exchanged into heptanes/2.5-5% EtOAc (13 L/Kg) and crystallized as described above to give efavirenz as Form 1 in 86-89% yield.

20

Procedure 4:

*Isolation of Form 1 efavirenz in the presence of other Form seeds from EtOAc/heptanes*

25

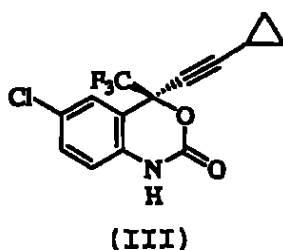
A solution of efavirenz at 15 ml/g (2.23% ethyl acetate in heptanes) and at 65 °C was transferred via cannula to four reaction flasks in 75 ml aliquots. The solutions were seeded near 50 °C and also near 25 °C (actual temperatures in parentheses) with Form 2 (59 °C, 28 °C), Form 3 (53 °C, 25 °C), and Form 4 (50 °C, 25 °C) Form 5 (45 °C, 25 °C), efavirenz, respectively. All seed amounts were 25 mg. The slurries were cooled to -5 °C, filtered, washed with cold heptanes, and dried at 50 °C. Samples were taken for Form at 32 °C, room temperature, -5 °C, and dry cake. The samples at all temperatures for

Form 2, Form 3, and Form 4 seeding were Form 1 only by  
PXRD (XRPD), for a description of the XRPD, see US Patent  
No. 6,673,372.

Although the present invention has been described  
5 with respect to specific embodiments, the details of  
these embodiments are not to be construed as limitations.  
Various equivalents, changes and modification may be made  
without departing from the spirit and the scope of this  
invention, and it is understood that such equivalent  
10 embodiments are part of this invention. The present  
invention may be embodied in other specific forms without  
departing from the spirit or essential attributes thereof  
and, accordingly, reference should be made to the  
appended claims as further indicating the scope of the  
15 invention.

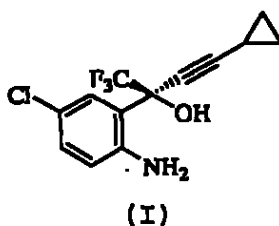
What is claimed is:

1. A process for the synthesis of a compound of formula (III):



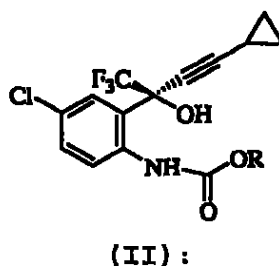
said process comprising:

(1) contacting a compound of formula (I):



or a salt thereof

15 with C<sub>1-6</sub> alkyl chloroformate in the presence of a first base, in a first solvent, at a temperature of about 20-56°C, under ambient atmosphere, to give a compound of formula (II)



20 wherein R is C<sub>1-6</sub> alkyl;

(2) separating organic layer and concentrating to obtain the compound of formula (II) in solution;

22

27

(3) contacting the compound of formula (II) in solution with a second base at about 47-52°C to obtain the compound of formula III.

5

2. A process according to Claim 1 for the preparation of a compound of formula (III), wherein:

the alkyl chloroformate is methyl chloroformate or ethyl chloroformate; and  
10 R is methyl or ethyl.

3. A process according to Claim 2 for the preparation of a compound of formula (III):

15

wherein the first base is alkali monohydrogenphosphate, alkali carbonate, alkali bicarbonate, alkali alkoxide, alkali-HMDS, or alkali hydroxide, and wherein alkali is Na, K, or Li; and

20

the first solvent THF, MeTHF, ethyl acetate, n-butyl acetate, isopropyl acetate, methyl t-butyl ether (MTBE), toluene, xylenes, acetonitrile, acetone, methanol, ethanol, or isopropanol.

25

4. A process according to Claim 1 for the preparation of a compound of formula (III), wherein:

the first base is  $K_2HPO_4$  and the second base is NaOH; and

30

the first solvent is ethyl acetate.

5. A process according to Claim 2 for the preparation of a compound of formula (III), wherein:

35

step (3) further comprises

obtaining the compound of formula (III) as a solution of (III) in ethyl acetate;

washing the solution containing the compound of formula (III) with water, adding heptanes to the ethyl acetate solution and washing with aqueous HCl, water, aqueous  $\text{KHCO}_3$ , and water; distilling the solvent and crystallizing the compound of formula (III) from heptanes-EtOAc.

10 6. A process according to Claim 5 for the preparation of a compound of formula (III), wherein:

the crystallization of the compound of formula (III) gives Form 1 of the compound of formula (III).

15

7. A process according to claim 2 for the preparation of a compound of Formula (III), wherein:

20 step 3 further comprises

adding water, separating the ethyl acetate layer, concentrating the ethyl acetate, and adding heptanes, concentrating the solution and crystallizing the compound of formula (III).

25

8. A process according to Claim 7 for the preparation of a compound of formula (III), wherein:

the crystallization of the compound of formula (III)

30 gives Form 1 of the compound of formula (III).

(51) Clasificación de patente internacional:  
C07D 265/18 (2006.01)

(21) Número de aplicación internacional:  
PCT/US2005/031541

(22) Fecha de presentación internacional:  
Septiembre 2, 2005 (02.09.2005)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:  
60/606,702 Septiembre 2, 2004 (02.09.2004) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Apartado Postal 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princetown, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (para EUA solamente):  
YEMISHETTI, Purushotham [(US/US); 53 Chesapeake Road, Monmouth Junction, NJ 08852 (US).  
CHADWICK, Scott, L. [(US/US); 1332 Virginia Avenue, Redwood City, CA 94061 (US). COSTELLO, Carrie, A. [(US/US); 167 Thornberry Lane, Rensselaer, NY 12144 (US). DESIKAN, Sridhar [(IN/US); 39 Dewit Lane, Hillsborough NJ 08844 (US). REIFF, Emily, A. [(US/US); 24 West Foch Avenue, Milltown, NJ 08850 (US).

(74) Agente: VANATTEN, Mary, K. y otros; Bristol-Mayers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique otra cosa, para cada clase de protección nacional): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, 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, KM, 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, US, VZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique otra cosa para cada tipo de protección regional disponible):  
ARIPO, (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europa (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- según los derechos del Solicitante para solicitar y otorgarse una patente (Regla 4.17(ii))
- según del derecho del solicitante para reclamar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))

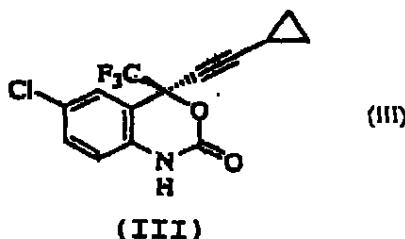
Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes del vencimiento del límite de tiempo para corregir las reivindicaciones y que se volverán a publicar en el caso de la recepción de las correcciones.

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional: Junio 1, 2006

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al inicio de cada punto regular del Boletín Oficial PCT

(54) Título: SÍNTESIS DE BENZOXAZINONA



(57) La presente invención provee nuevos métodos para la síntesis de (S)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona de la fórmula (III) que es útil como un inhibidor de transcriptasa inversa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

## SINTESIS DE UNA BENZOXAZINONA

### CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona los nuevos  
5 métodos para la síntesis de la (S)-6-cloro-4-  
ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-  
benzoxazin-2-ona que es útil como inhibidor de la transcriptasa  
inversa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

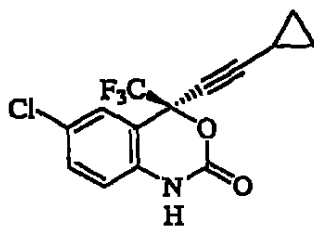
### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La transcripción inversa es una característica de  
la replicación del retrovirus. La replicación viral requiere  
una transcriptasa inversa viralmente codificada, para generar  
copias del ADN de secuencias virales mediante transcripción  
inversa del genoma del ARN viral. La transcriptasa inversa,  
15 por lo tanto, es un objetivo clínicamente relevante para la  
quimioterapia de infecciones retrovirales debido a que la  
inhibición de la transcriptasa inversa viralmente codificada,  
podría interrumpir la replicación viral.

Son efectivos un número de compuestos en el  
20 tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que  
es el retrovirus que provoca la destrucción progresiva del  
sistema inmune humano con el inicio resultante del SIDA. El  
tratamiento efectivo a través de la inhibición de la  
transcriptasa inversa del VIH es conocido para los  
25 inhibidores basados en nucleósido, tales como la

---

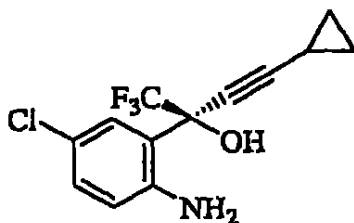
azidotimidina y los inhibidores no basados en nucleósido. Se ha encontrado que las benzoxazinonas son inhibidores no basados en nucleósido, útiles de la transcriptasa inversa del VIH. La (S)-6-cloro-4-ciclopropyletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona de la fórmula (III):



(III)

también conocida como efavirenz, no es únicamente un inhibidor altamente potente de la transcriptasa inversa, ésta también tiene eficacia contra la resistencia de la transcriptasa inversa del VIH. Debido a la importancia del compuesto (III) como un inhibidor de la transcriptasa inversa, necesitan ser desarrollados procesos sintéticos económicos y eficientes para su producción.

El paso final en la preparación del compuesto (III) es la reacción de ciclización del compuesto (I).



(I)

Esto se realiza comercialmente utilizando fosgeno

para preparar el efavirenz. El fosgeno es un gas altamente tóxico y sería ventajoso preparar el compuesto sin el uso del fosgeno.

La Patente de los Estados Unidos No. 5,922,864 describe un método para preparar el compuesto (III) mediante la reacción de ciclización que involucra cloroformatos de alquilo y de arilo. Sin embargo, el método que utiliza cloroformatos de alquilo involucra el aislamiento del intermediario de carbamato.

Podría ser una ventaja tener un procedimiento de ciclización utilizando ingredientes menos tóxicos y sin tener que aislar otro intermediario en el paso de ciclización.

Ninguna de las referencias anteriormente citadas describe los métodos de la presente invención para la síntesis de las benzoxazinonas útiles como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH.

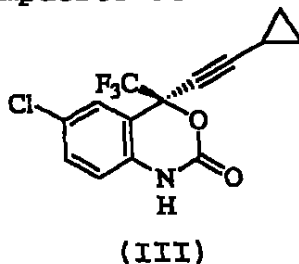
#### BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a los novedosos procesos para la preparación de los compuestos de benzoxazinona que son útiles como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. Los procesos proporcionan un novedoso procedimiento de ciclización para formar el núcleo de benzoxazinona. Los procesos de la presente invención proporcionan altos rendimientos, pueden ser conducidos en una escala de kilogramo, y producen intermediarios estables.

---

28

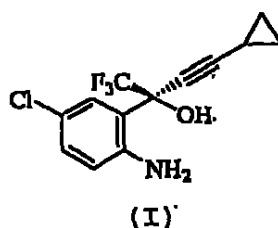
Es proporcionado por esta invención un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (III):



dicho proceso comprende:

(1) poner en contacto un compuesto de la fórmula (I):

10

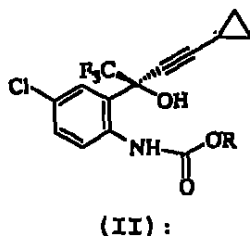


o una sal del mismo;

(el compuesto de la fórmula (I) puede existir como la sal de MSA, Ia, en donde MSA es el ácido metansulfónico) con el cloroformiato de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en presencia de una primera base, en un primer solvente, a una temperatura de aproximadamente 20 a 56°C, alternativamente a una temperatura de aproximadamente 50 a 56°C, bajo atmósfera ambiental, para dar un compuesto de la fórmula (II)

15

20



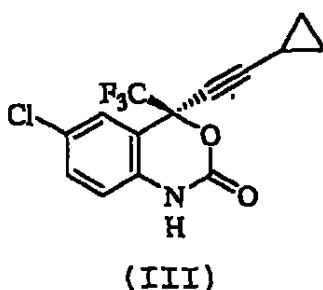
25 en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

(2) separar la capa orgánica y concentrar hasta obtener el compuesto de la fórmula (II) en solución;

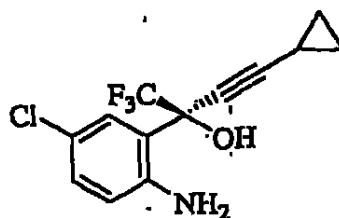
(3) poner en contacto el compuesto de la fórmula (II) en solución con una segunda base a aproximadamente 47-52°C para obtener el compuesto de la fórmula (III).

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En una primera modalidad, la presente invención proporciona un proceso novedoso para la preparación de los compuestos de la fórmula (III):



15 (1) poner en contacto un compuesto de la fórmula (I):



20

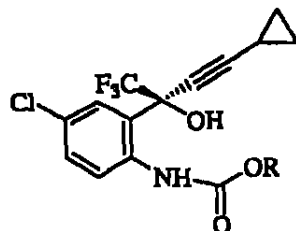
o una sal del mismo;

con el cloroformiato de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en presencia de una primera base, en un primer solvente, a una temperatura de aproximadamente 20 a 56°C (alternativamente de 50 a 56°C), bajo atmósfera ambiental,

25

---

para dar un compuesto de la fórmula (II)



(II):

en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

(2) separar la capa orgánica y concentrar hasta obtener el compuesto de la fórmula (II) en solución;

10 (3) poner en contacto el compuesto de la fórmula (II) en solución con una segunda base aproximadamente a 47-52°C para obtener el compuesto de la fórmula III.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un proceso novedoso para la preparación de los  
15 compuestos de la fórmula (III), en donde

el cloroformiato de alquilo es cloroformiato de metilo o cloroformiato de etilo; y

R es metilo o etilo.

En otra modalidad más, la presente invención  
20 proporciona un proceso novedoso para la preparación de los compuestos de la fórmula (III):

en donde la primera base es monofosfato ácido alcalino, carbonato alcalino, bicarbonato alcalino, alcóxido alcalino (en donde el alcóxido es -OR y R es alquilo de 1 a 5  
25 átomos de carbono), álcali-HMDS, o hidróxido alcalino, y en

donde el alcalino es sodio, potasio o litio; y

el primer solvente es tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF), acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de isopropilo, éter t-butílico de metilo (MTBE), tolueno, xilenos, acetonitrilo, acetona, metanol, etanol o isopropanol.

En otra modalidad más, la presente invención proporciona un proceso novedoso para la preparación de los compuestos de la fórmula (III):

10 en donde la primera base es  $K_2HPO_4$  y la segunda base es NaOH; y

el primer solvente es acetato de etilo.

En otra modalidad más la presente invención proporciona un proceso novedoso para la preparación de los compuestos de la fórmula (III):

15 en donde el solvente es acetato de etilo; y

el paso 3 comprende además

la obtención del compuesto de la fórmula (III) como una solución de (III) en acetato de etilo;

20 el lavado de la solución que contiene el compuesto de la fórmula (III) con agua, agregando heptanos a la solución de acetato de etilo y lavando con HCl acuoso, agua,  $KHCO_3$  acuoso y agua; intercambio de solvente y la cristalización del compuesto de la fórmula (III) a partir de

25 heptanos-acetato de etilo.

---

En otra modalidad, la presente invención proporciona un proceso novedoso para la preparación de los compuestos de la fórmula (III):

5 en donde la cristalización del compuesto de la fórmula (III) da la Forma 1 del compuesto de la fórmula (III).

En otra modalidad, la presente invención proporciona un proceso novedoso para la preparación de los compuestos de la fórmula (III):

10 en donde el paso 3 comprende además

la adición de agua, la separación de la capa de acetato de etilo, la concentración de la capa de acetato de etilo, y la adición de heptanos, concentrando la solución y cristalizando el compuesto de la fórmula (III).

15 La invención puede ser ejemplificada en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o atributos esenciales de la misma. Esta invención también abarca todas las combinaciones de aspectos y/o modalidades de la invención anotada aquí. Se entiende que cualesquiera y todas las  
20 modalidades de la presente invención pueden ser tomadas en conjunto con cualquier otra modalidad para describir las modalidades adicionales de la presente invención. Además, se entiende que cualquiera de los elementos de una modalidad son combinados con cualesquiera y todos los otros elementos de  
25 cualquiera de las otras modalidades para describir las

---

modalidades adicionales.

Las reacciones de los métodos sintéticos reclamados aquí, son llevados a cabo en solventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de la síntesis orgánica, los solventes adecuados son en general cualquier solvente que sea sustancialmente no reactivo con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios o productos a las temperaturas a las cuales son llevadas a cabo las reacciones, por ejemplo, las temperaturas que pueden estar en el intervalo de la temperatura de congelamiento de solvente hasta la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede ser llevada a cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, pueden ser seleccionados los solventes adecuados para un paso de reacción particular.

"Alquilo" como se utiliza en la presente se pretende que incluya los grupos hidrocarburo alifáticos, saturados, de cadena lineal y ramificada que tengan de uno a doce átomos de carbono. "Alcoxi" como se utiliza en la presente, se pretende que incluya un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono enlazados a través de un puente de oxígeno.

---

34  
28

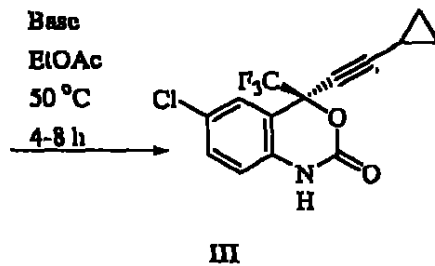
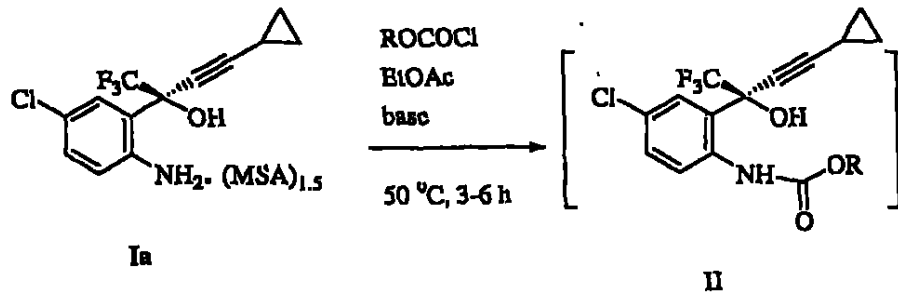
Los compuestos descritos en la presente pueden tener centros asimétricos. Todas las formas quirales, diastereoisoméricas y racémicas son incluidas en la presente invención. Se apreciará que  
5 ciertos compuestos de la presente invención contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido, y pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien sabido en la técnica cómo preparar las formas ópticamente activas, tales como mediante  
10 resolución de las formas racémicas o mediante síntesis, a partir de materiales de partida ópticamente activos. Todas las formas racémicas, diaestereoméricas, quirales y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura pretendidas,  
15 a no ser que la estereoquímica específica o la forma isomérica sea específicamente indicada.

Como se utiliza en la presente, "intercambio de solvente" es intercambiar un solvente primario por otro. Esto es frecuentemente realizado por la  
20 concentración o evaporación de la solución que contiene el primer solvente primario y agregando el segundo solvente.

Los métodos de la presente invención, a manera de ejemplo y sin limitación, pueden ser además  
25 comprendidos por referencia al Esquema de Reacción 1.

---

ESQUEMA DE REACCION 1



Un objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la síntesis de las benzoxazinonas en múltiples kilogramos, que son útiles como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH.

El compuesto de la fórmula (Ia) en EtOAc (acetato de etilo) fue tratado con cloroformiato de etilo (1.15-1.20 equivalentes) en presencia de fosfato ácido de potasio acuoso (2.70-2.75 equivalentes) a 55°C por 3 a 6 horas para proporcionar la solución de carbamato de etilo (II, R=Et) después del tratamiento. La última solución fue tratada con hidróxido de sodio al 50% (0.5 equivalentes) a 50°C para la reacción de ciclización. Después de 4 a 8 horas, se observa

más de 99% de conversión a efavirenz mediante el análisis de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en ingles). Después de una serie de lavados e intercambio de solvente en heptanos que tiene 2 a 5% de acetato de etilo, la cristalización proporcionó la Forma 1 del efavirenz con un rendimiento de 78-85%. La Forma 1 del efavirenz podría ser también aislada a partir del método de cristalización con propilenglicol/agua.

Las Formas polimórficas (Forma 1, 2, 3, 4 y 5) del efavirenz, el compuesto de la fórmula (III), se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 6,673,372 que se incorpora por referencia en la presente.

El intercambio del cloroformiato de metilo por cloroformiato de etilo en el proceso anterior dio un rendimiento más alto, 89 a 92%, pero el almacenamiento del cloroformiato de metilo en un sitio de fabricación requiere Manejo de Seguridad del Proceso (PSM, por sus siglas en ingles) de acuerdo con OSHA y Proceso de Manejo de Riesgo (RMP, por sus siglas en ingles) de acuerdo con EPA. Otros cloroformiatos de alquilo, R=Pr, iPr, n-Bu, iBu, t-Bu, alilo, 2-metoxietilo, tricloroetiló y Bn, fueron también evaluados para la síntesis del efavirenz.

El carbamato (II) es formado utilizando una base tal como monofosfato ácido de metal alcalino (preferentemente  $K_2HPO_4$ ) carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal

37

alcalino, t-butoxido de metal alcalino, alcóxido de metal alcalino (en donde el alcóxido es -O-R en donde R es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), metal alcalino-HMDS (hexametildisilazida), o hidróxido de metal alcalino, y en 5 donde el metal alcalino es sodio, potasio o litio.

Los ejemplos de otros solventes que pueden ser utilizados en la preparación del carbamato (II) son éter t-butílico de metilo (MTBE), tetrahidrofurano (THF), 2-metilTHF (MeTHF), acetato de n-butilo, acetato de isopropilo, tolueno, 10 xilenos, acetonitrilo, acetona, metanol, etanol e isopropanol.

La conversión de la solución del carbamato (II) al efavirenz (III) puede ser lograda igualmente bien con bases anhidras tales como Li/K/NaHMDS, Li/K/Na-OR (R=alquilo de 1 a 15 5 átomos de carbono) y BuLi.

Se descubrió que la cristalización a partir de acetato de etilo al 2-5% en heptanos es un proceso tosco para dar directamente la Forma 1 del efavirenz exclusiva de otras formas (Formas 2, 3, 4 y 5). La siembra con diferentes formas 20 (2, 3, 4 y 5) en lugar de la Forma 1 en el proceso de reacción, proporciona la Forma 1 exclusivamente. El polimorfo de la Forma 1 es deseado debido a que éste es el polimorfo utilizado para la formulación del producto farmacológico. Todos los procesos comerciales previos requirieron un proceso 25 térmico (a 85-95°C) para convertir de la Forma 4 a la Forma 1.

---

38

Procedimientos Experimentales

## Procedimiento 1:

*Preparación del efavirenz (el compuesto III) utilizando NaOH acuoso como la segunda base*

5 A un reactor de vidrio de 25 litros equipado con un agitador mecánico, termopar y embudo de adición, se agregaron secuencialmente a 25°C el compuesto Ia (1 kg, 2.31 moles), 5 litros de acetato de etilo y  $K_2HPO_4$  acuoso (preparado a partir de 1.084 kg de  $K_2HPO_4$  en 5 litros de agua). Se agregó  
10 cloroformiato de etilo (0.261 litros, 2.65 moles) en 5 minutos a 25°C, y la mezcla bifásica resultante se calentó a 50°C. Después de 3 a 6 horas de agitación, se completó la formación de II como se comprobó por HPLC. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y la capa acuosa  
15 se separó de la fase orgánica. La última fase se lavó con agua y se destiló azeotrópicamente para dar la solución rica en carbamato de etilo (II, R=Et) (10 L).

Se agregó hidróxido de sodio al 50% (0.092 Kg, 1.15 moles) a la solución rica en carbamato de etilo (II, R = Et,  
20 10 l) y se agitó a 50°C por 4 a 8 horas para la reacción de ciclización. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la fase orgánica se lavó con 5 litros de agua. La solución rica en efavirenz se diluyó con un volumen igual de heptanos (10 litros) y se lavó con 5 litros  
25 de HCl 9M a 0-5°C seguido por lavados subsecuentes con 5

---

39.

litros de agua, 5 litros de una solución acuosa al 10% de carbonato ácido de potasio y 5 litros de agua, a temperatura ambiente. La solución rica en efavirenz fue co-destilada a vacío con heptanos para obtener el intervalo deseado de acetato de etilo (2.5-5.0%; 13-15, 1/Kg). Este se calentó a 65°C para formar una solución clara, la cual se enfrió a 45-50°C, se sembró con 5 g de la Forma 1 del efavirenz y se mantuvo a 45-50°C para formar una suspensión opaca en 1 a 2 horas. La suspensión cristalina se enfrió a 20-25°C en 2 a 4 horas y a -8 a -12°C en 2 horas. Después de 2 horas de periodo de mantenimiento a -8 a -12°C, la suspensión se filtro. La torta se lavó con heptanos fríos (-8 a -12°C, 4-6 litros) y se secó a <50°C a vacío para dar el efavirenz como la Forma 1, rendimiento 78-85%, 0.56-0.62 Kg.

15 Procedimiento 2:

*Preparación del efavirenz utilizando NaOH sólido como la segunda base*

El compuesto Ia (50.0 g, 115 mmoles, 1.00 equivalentes) fue suspendido en acetato de etilo (3-5 ml/g). El fosfato de potasio acuoso dibásico (55.2 g, 317 mmoles, 2.75 equivalentes en 5 ml/g de agua) se preparó recientemente y se cargo a la suspensión, seguido por ECF (cloroformiato de etilo) (13.6 ml, 143 mmoles, 1.15-1.20 equivalentes, corregido para potencia). La mezcla de reacción bifásica se calentó a 55°C y se completó en 2 horas. Después de la

división de fases y lavado con agua (5 ml/g), el porcentaje de agua en la solución de carbamato fue reducido mediante destilación azeotrópica. La solución de carbamato en acetato de etilo (5-10 ml/g) fue ciclizada utilizando hidróxido de sodio sólido (2.32 g, 57.6 mmoles, 0.500 equivalentes) a 50°C, dando 0.46 AP II (r=Et) después de 4 horas con los niveles del compuesto I a 0.49 AP. El lote fue lavado con agua dos veces (5 ml/g), destilado aproximadamente a 2-3 ml/g, se agregaron heptanos y se completó el intercambio del solvente dando 3% de acetato de etilo. Después del calentamiento a 60-65°C para obtener una solución homogénea, el lote se enfrió a 47°C y se sembró con la Forma 1 del compuesto III. La suspensión resultante se mantuvo a 45°C por 2.5 horas y se enfrió a 25°C en dos horas. El lote se enfrió a -10°C en una hora y se mantuvo así por dos horas. La suspensión se filtro y se lavó con heptanos fríos (2x2 ml/g). La torta húmeda se secó a 50°C dando el compuesto III (32.8 g, 90.1% de rendimiento).

### Procedimiento 3:

Preparación del efavirenz a partir de (I) (utilizando base anhidra para la ciclización)

La adición de 1.1 equivalente de la base anhidra (tal como LiOtBu, NaOtBu, KOtBu, LiHMDS, KHMDS, NaHMDS, BuLi) en lugar de hidróxido de sodio al 50% en la reacción de ciclización anterior de la solución del compuesto (II),

41

proporcionó una conversión del 100% al Efavirenz en 4 a 6 horas a 50-70°C. La mezcla de reacción se apagó con ácido acético 1.0 N hasta pH neutro, y se lavó con agua. La solución resultante rica en efavirenz fue intercambiada en 5 heptanos/2.5-5% de acetato de etilo (13 litros/Kg) y se cristalizó como se describe anteriormente para dar el efavirenz como la Forma 1 con un rendimiento de 86 a 89%.

Procedimiento 4:

Aislamiento de la Forma 1 del efavirenz en 10 presencia de semillas de otra Forma, a partir de acetato de etilo/heptanos

Una solución de efavirenz a 15 ml/g (2.23% de acetato de etilo en heptanos) y a 65°C, se transfirió por medio de una cánula a cuatro matraces de reacción en 15 alícuotas de 75 ml. Las soluciones se sembraron a cerca de 50°C y también cerca de 25°C (temperaturas efectivas en paréntesis) con la Forma 2 (59°C; 28°C), Forma 3 (53°C, 25°C), y Forma 4 (50°C, 25°C) Forma 5 (45°C, 25°C), efavirenz, respectivamente. Todas las cantidades de siembra 20 fueron de 25 mg. Las suspensiones se enfriaron a -5°C, se filtraron, se lavaron con heptanos fríos, y se secaron a 50°C. Se tomaron muestras para la forma a 32°C, a temperatura ambiente, -5°C, y la torta seca. Las muestras a todas las temperaturas para la Forma 2, Forma 3, y Forma 4 de siembra, 25 fueron la Forma 1 únicamente por PXRD (XRPD), para una

---

~~19~~ 42

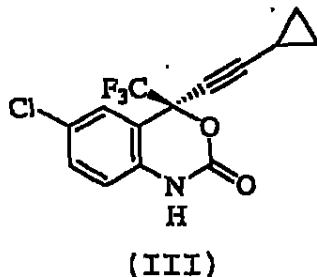
descripción del XRPD, ver la Patente de los Estados Unidos No. 6,673,372.

Aunque la presente invención ha sido descrita con respecto a las modalidades específicas los detalles de estas  
5 modalidades no deben ser considerados como limitaciones. Pueden ser realizados diversos equivalentes, cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de esta invención, y se entiende que tales modalidades equivalentes son parte de esta invención. La presente invención puede ser  
10 ejemplificada en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o atributos esenciales de la misma y, en consecuencia, debe hacerse referencia a las reivindicaciones anexas como indica adicionalmente el alcance de la invención.

---

~~44~~ 43REIVINDICACIONES

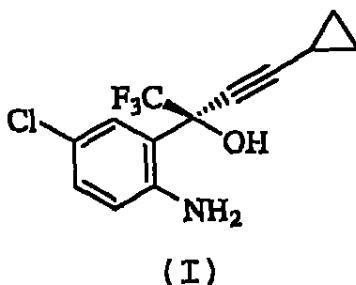
1.- Un proceso para la síntesis de un compuesto de la fórmula (III):



10 caracterizado porque comprende:

(1) poner en contacto un compuesto de la fórmula

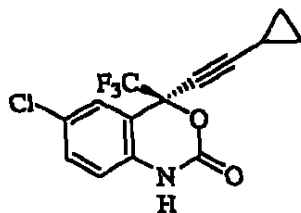
(I):



o una sal del mismo;

con el cloroformiato de alquilo de 1 a 6  
20 átomos de carbono en presencia de una primera base,  
en un primer solvente, a una temperatura de  
aproximadamente 20 a 56°C bajo atmósfera ambiental,  
para dar un compuesto de la fórmula (II)

44



(III)

5

en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

(2) separar la capa orgánica y concentrar hasta obtener el compuesto de la fórmula (II) en solución;

(3) poner en contacto el compuesto de la fórmula  
10 (II) en solución con una segunda base aproximadamente a 47-52°C para obtener el compuesto de la fórmula III.

2.- El proceso de conformidad con la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de la fórmula (II), caracterizado porque:

15 el cloroformiato de alquilo es cloroformiato de metilo o cloroformiato de etilo; y

R es metilo o etilo.

3.- El proceso de conformidad con la reivindicación 2, para la preparación de un compuesto de la  
20 fórmula (III):

caracterizado porque la primera base es monofosfato, ácido alcalino, carbonato alcalino, bicarbonato alcalino, alcóxido alcalino, alcalino-HMDS, o hidróxido alcalino, y en donde alcalino es sodio, potasio o litio; y

25 el primer solvente es THF, MeTHF, acetato de etilo,

---

45

acetato de n-butilo, acetato de isopropilo, éter t-butilico de metilo (MTBE), tolueno, xilenos, acetonitrilo, acetona, metanol, etanol, o isopropanol.

4.- El proceso de conformidad con la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de la fórmula (III), caracterizado porque:

la primera base es  $K_2HPO_4$  y la segunda base es NaOH;

y

el primer solvente es acetato de etilo.

5.- El proceso de conformidad con la reivindicación 2, para la preparación de un compuesto de la fórmula (III), caracterizado porque:

el paso (3) comprende además:

la obtención del compuesto de la fórmula (III) como una solución de (III) en acetato de etilo;

el lavado de la solución que contiene el compuesto de la fórmula (III) con agua, la adición de heptanos a la solución de acetato de etilo y el lavado con HCl acuoso, agua, carbonato ácido de potasio acuoso, y agua; la destilación del solvente y cristalización del compuesto de la fórmula (III) a partir de heptanos-acetato de etilo.

6.- El proceso de conformidad con la reivindicación 5, para la preparación de un compuesto de la fórmula (III), caracterizado porque:

la cristalización del compuesto de la fórmula (III)

46

da la Forma 1 del compuesto de la fórmula (III).

7.- El proceso de conformidad con la reivindicación 2, para la preparación de un compuesto de la fórmula (III), caracterizado porque:

5 el paso 3 comprende además:

la adición de agua, la separación de la capa de acetato de etilo, la concentración del acetato de etilo, y la adición de heptanos, la concentración de la solución y cristalización del compuesto de la fórmula (III).

10 8.- El proceso de conformidad con la reivindicación 7, para la preparación de un compuesto de la fórmula (III), caracterizado porque:

la cristalización del compuesto de la fórmula (III) da la Forma 1 del compuesto de la fórmula (III).

---

~~47~~

47

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona los métodos  
novedosos para la síntesis de la (S)-6-cloro-4-  
ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-  
5 benzoxazin-2-ona de la fórmula (III) que es útil como un  
inhibidor de la transcriptasa inversa del virus de  
inmunodeficiencia humana (VIH).

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BMS PATENT LAW

VANATTEN, Mary, K.  
Bristol-Myers Squibb Company  
P.O. Box 4000  
Princeton, NJ 08540  
United States of America

FEB 06 2006

Due Date

Attorney

|                                                                  |                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>23 January 2006 (23.01.2006) | IMPORTANT NOTIFICATION                                                       |
| Applicant's or agent's file reference<br>10109 PCT               |                                                                              |
| International application No.<br>PCT/US2005/031541               | International filing date (day/month/year)<br>02 September 2005 (02.09.2005) |

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant    ☒ the inventor    ☐ the agent    ☐ the common representative

## Name and Address

CHADWICK, Scott, T.  
5700 Lake Road  
Tully, NY 13159  
United States of America

## State of Nationality

US

## State of Residence

US

## Telephone No.

## Facsimile No.

## Teleprinter No.

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person    ☐ the name    ☒ the address    ☐ the nationality    ☐ the residence

## Name and Address

CHADWICK, Scott, T.  
1332 Virginia Avenue  
Redwood City, CA 94061  
United States of America

## State of Nationality

US

## State of Residence

US

## Telephone No.

## Facsimile No.

## Teleprinter No.

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office    ☐ the designated Offices concerned  
☐ the International Searching Authority    ☐ the elected Offices concerned  
☐ the International Preliminary Examining Authority    ☐ other:
The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.88.85

## Authorized officer

Abderrezak SMAHI

Telephone No. (41-22) 338 8021

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

**RECEIVED****BMS PATENT LAW**VANATTEN, Mary, K.  
Bristol-Myers Squibb Company  
P.O. Box 4000  
Princeton, NJ 08543-4000  
United States of America  
FEB 06 2006  
Docketed Item

Due Date

Attorney

|                                                                  |                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>23 January 2006 (23.01.2006) | IMPORTANT NOTIFICATION                                                       |
| Applicant's or agent's file reference<br>10109 PCT               |                                                                              |
| International application No.<br>PCT/US2005/031541               | International filing date (day/month/year)<br>02 September 2005 (02.09.2005) |

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☒ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

## Name and Address

 COSTELLO, Carrie, A.  
8179 Rizzo Drive  
Clay, NY 13041  
United States of America

## State of Nationality

US

## State of Residence

US

## Telephone No.

## Facsimile No.

## Teleprinter No.

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☒ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

## Name and Address

 COSTELLO, Carrie, A.  
167 Thornberry Lane  
Rensselaer, NY 12144  
United States of America

## State of Nationality

US

## State of Residence

US

## Telephone No.

## Facsimile No.

## Teleprinter No.

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the designated Offices concerned  
☐ the International Searching Authority
 ☐ the elected Offices concerned  
☐ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:

 The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.85

## Authorized officer

Abderrazak SMAHI

Telephone No. (41-22) 338 8021

# TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

## NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92bis.1 PCT e  
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

VANATTEN, Mary, K.  
Bristol-Myers Squibb Company  
Apartado Postal 4000  
Princeton, NJ 08543-4000  
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año)

Enero 23, 2006 (23.01.2006)

Referencia del archivo del Solicitante o agente

10109 PCT

Solicitud Internacional No.

PCT/US2005/031541

### NOTIFICACION IMPORTANTE

Fecha de presentación Internacional  
(días/mes/año)

Septiembre 2, 2005 (02.09.2005)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en el registro correspondiente:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

CHADWICK, Scott, T.  
5700 Lake Road  
Tully, NY 13159  
Estados Unidos de América

Estado de Nacionalidad  
US

Estado de Residencia  
US

No. de teléfono

No. de Fax

No. de teletipo

2. La Oficina Internacional por este medio notifica que se ha registrado el siguiente cambio correspondiente:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad  
☐ la residencia

Nombre y Dirección

CHADWICK, Scott, T.  
1332 Virginia Avenue  
Redwood City, CA 94061  
Estados Unidos de América

Estado de Nacionalidad  
US

Estado de Residencia  
US

No. de teléfono

No. de Fax

No. de teletipo

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

4. Una copia de esta notificación ha sido enviada a:

☒ la Oficina receptora ☐ las Oficinas designadas correspondientes  
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas elegidas correspondientes  
☐ la Autoridad de Examinación Preliminar Internacional ☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Suiza

Funcionario autorizado

Abderrezak SMAHI

Teléfono No. (41-22) 338 8021

## TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO  
DE UN CAMBIO

Fecha de envío por correo (día/mes/año)

Enero 23, 2006 (23.01.2006)

Referencia del archivo del Solicitante o agente

10109 PCT

Solicitud Internacional No.

PCT/US2005/031541

Para: !

VANATTEN, Mary, K.  
Bristol-Myers Squibb Company  
Apartado Postal 4000  
Princeton, NJ 08543-4000  
Estados Unidos de América

## NOTIFICACION IMPORTANTE

Fecha de presentación Internacional  
(días/mes/año)

Septiembre 2, 2005 (02.09.2005)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en el registro correspondiente:

☒ el solicitante  
representante común

☒ el inventor

☐ el agente

☐ el

Nombre y Dirección

COSTELLO, Carrie, A.  
8179 Rizzo Drive  
Clay, NY 13041  
Estados Unidos de América

Estado de Nacionalidad  
USEstado de Residencia  
US

No. de teléfono

No. de Fax

No. de teletipo

2. La Oficina Internacional por este medio notifica que se ha registrado el siguiente cambio correspondiente:

☐ la persona

☐ el nombre

☒ la dirección

☐ la nacionalidad

☐ la residencia

Nombre y Dirección

COSTELLO, Carrie, A.  
167 Thornberry Lane  
Rensselaer, NY 12144  
Estados Unidos de América

Estado de Nacionalidad  
USEstado de Residencia  
US

No. de teléfono

No. de Fax

No. de teletipo

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

4. Una copia de esta notificación ha sido enviada a:

☒ la Oficina receptora  
correspondientes

☐ las Oficinas designadas

☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional  
correspondientes

☐ las Oficinas elegidas

☐ la Autoridad de Examinación Preliminar Internacional

☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Suiza

Funcionario autorizado

Abderrezak SMAHI

Teléfono No. (41-22) 338 8021

# PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:  
MARY K. VANATTEN  
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY  
P.O. BOX 4000  
PRINCETON, NJ 08543-4000

**PCT**

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

(PCT Rule 44.1)

|                                                    |                                                                              |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>10109 PCT | Date of mailing<br>(day/month/year) <b>05 APR 2006</b>                       |
| International application No.<br>PCT/US05/31541    | International filing date<br>(day/month/year) 02 September 2005 (02.09.2005) |
| Applicant<br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY          |                                                                              |

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.  
  
 Filing of amendments and statement under Article 19:  
 The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):  
  
 When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.  
  
 Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland. Facsimile No.: (41-22) 338.82.70.  
  
 For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet. APR 21 2006
2. ☐ The applicant is hereby notified that an international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
  - ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
  - ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.
4. **Reminders**  
 Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.  
  
 The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.  
  
 Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.  
  
 In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.  
  
 See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

|                                                                                                                                                                                       |                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US<br>Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450<br>Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. (571) 273-3201 | Authorized officer<br><br>Kathy Hulse<br><br>Telephone No. 571-272-0667 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|

Form PCT/ISA/226 (January 2004)

**RECEIVED**  
**BMS PATENT LAW**

APR 07 2006

Docketed Item S. Hines Approved 4/5/06  
 Due Date Int'l Exam 7/5/06  
 Attorney S. Hines

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                    |                                                                              |                                                                             |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>10109 PCT | FOR FURTHER<br>ACTION                                                        | see Form PCT/ISA/210<br>as well as, where applicable, Item 5 below.         |
| International application No.<br>PCT/US05/31541    | International filing date (day/month/year)<br>02 September 2005 (02.09.2005) | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>02 September 2004 (02.09.2004) |
| Applicant<br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY          |                                                                              |                                                                             |

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 2 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.



a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 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 No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (See Box No. 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/US05/31541

54

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: C07D 265/18 (2006.01)

USPC: 544/92

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)

U.S. : 544/92

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 practicable, search terms used)  
STN CAS online, EAST

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X          | US 5,922,864 (FREY et al.) 13 July 1999 (13.07.1999), see entire document.         | 1-8                   |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"T" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may show doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (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

"I" 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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 March 2006 (09.03.2006)

Date of mailing of the international search report

05 APR 2006

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Communications for Patents

P.O. Box 1430

Alexandria, Virginia 22313-1430

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Kelsey Hobbs

Telephone No. 571-272-0667

## PATENT COOPERATION TREATY

from the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:  
MARY K. VANATTEN  
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY  
P.O. BOX 4000  
PRINCETON, NJ 08543-4000

PCT

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) 05 APR 2006

Applicant's or agent's file reference

10109 PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US05/31541

International filing date (day/month/year)

02 September 2005 (02.09.2005)

Priority date (day/month/year)

02 September 2004 (02.09.2004)

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

IPC: C07D 265/18 (2006.01)

USPC: 544/92

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

## 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 be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that 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 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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/ US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US<br>Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1430<br>Alexandria, Virginia 22313-1430<br>Facsimile No. (571) 273-3201 | Date of completion of this<br>opinion<br>09 March 2006 (09.03.2006) | Authorized officer<br>Kahmy Hebe<br>Telephone No. 571-272-0667 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US05/31541

56

Box No. I Basis of this 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  
☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) 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

- ☐ on paper  
☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

- ☐ contained in the international application as filed.  
☐ filed together with the international application in electronic 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(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.  
PCT/US05/31541

57

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

1. Statement

|                               |                    |     |
|-------------------------------|--------------------|-----|
| Novelty (N)                   | Claims <u>NONE</u> | YES |
|                               | Claims <u>1-8</u>  | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims <u>NONE</u> | YES |
|                               | Claims <u>1-8</u>  | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims <u>1-8</u>  | YES |
|                               | Claims <u>NONE</u> | NO  |

2. Citations and explanations:

Claims 1-8 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Frey et al. US Pat. No. 5,922,864. Cited reference teaches the synthesis of 6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3, 1-benzoxazin-2-one that is the same as applicants.

Claims 1-8 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Frey et al. US Pat. No. 5,922,864. Cited reference teaches the synthesis of 6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3, 1-benzoxazin-2-one that is almost the same process as applicants (see columns 9-10). The only difference is that Frey et al. isolates carbamate intermediate before making the product, while applicants do not require isolation of the carbamate intermediate. Since isolation of an intermediate is an optional step, one skilled in the art would not consider the presence or the absence of an isolation step of an intermediate as a new invention.

Claims 1-8 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus the 6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3, 1-benzoxazin-2-one compound has industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US05/31541

58

Box No. VII Certain defects in the international application

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

Claims 6 and 8 are objected to under PCT Rule 66.2(a)(III) as containing the following defect(s) in the form or contents thereof: the phrase Form 1 has no support. There is no mention of Form 1 in claim 1.

59

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES  
PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                      |                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referencia al expediente del solicitante o del agente<br>10109 PCT                                                                                                                                                                                                                                                   | PARA ACCION<br>ADICIONAL                                                             | véase Forma PCT/ISA/220<br>así como también, donde sea aplicable, el artículo 5 posterior. |
| No. de solicitud internacional<br>PCT/US2005/31541                                                                                                                                                                                                                                                                   | Fecha de presentación internacional (año/mes/año)<br>Septiembre 2, 2005 (02.09.2005) | Fecha de prioridad (la más reciente) (año/mes/año)<br>Septiembre 2, 2004 (02.09.2004)      |
| Solicitante<br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      |                                                                                            |
| Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 18. Una copia está siendo transmitida a la Oficina Internacional                                                                                      |                                                                                      |                                                                                            |
| Este Reporte de Búsqueda Internacional consiste de un total de <u>2</u> hojas.                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                      |                                                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> También está acompañado por una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.                                                                                                                                                                           |                                                                                      |                                                                                            |
| 1. Base del reporte                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      |                                                                                            |
| a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se llevó a cabo en base de:                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                      |                                                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> In solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó.                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      |                                                                                            |
| <input type="checkbox"/> una traducción de la solicitud internacional en _____, que es el idioma de una traducción elaborada para los propósitos de esta búsqueda internacional (Regla 12.3 (a) y 23.1 (b)).                                                                                                         |                                                                                      |                                                                                            |
| b. <input type="checkbox"/> Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional, véase Cuadro No. I.                                                                                                                                                            |                                                                                      |                                                                                            |
| 2. <input type="checkbox"/> Se encontró que ciertas reivindicaciones no son investigables (véase Cuadro II).                                                                                                                                                                                                         |                                                                                      |                                                                                            |
| 3. <input type="checkbox"/> La unidad de la invención es deficiente (véase Cuadro III).                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                      |                                                                                            |
| 4. Con respecto al título,                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                      |                                                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> el texto se aprueba como lo presentó el solicitante.                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                      |                                                                                            |
| <input type="checkbox"/> esta Autoridad ha establecido que el texto se lee como sigue:                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                      |                                                                                            |
| 5. Con respecto al resumen,                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      |                                                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> el texto se aprueba como lo presentó el solicitante                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                      |                                                                                            |
| <input type="checkbox"/> esta Autoridad ha establecido que el texto es, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro No. IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta Autoridad. |                                                                                      |                                                                                            |
| 6. Con respecto a los dibujos,                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                      |                                                                                            |
| a. la figura de los dibujos que se va a publicar con el resumen es la Figura No. _____                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                      |                                                                                            |
| <input type="checkbox"/> como lo sugirió el solicitante.                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                      |                                                                                            |
| <input type="checkbox"/> como lo seleccionó esta Autoridad, porque al solicitante le faltó sugerir una figura.                                                                                                                                                                                                       |                                                                                      |                                                                                            |
| <input type="checkbox"/> como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor la invención.                                                                                                                                                                                                       |                                                                                      |                                                                                            |
| b. <input type="checkbox"/> ninguna de las figuras debe publicarse con el resumen.                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                      |                                                                                            |

Forma PCT/ISA/210 (primera hoja) (Abril 2005)

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional  
PCT/US2005/31541

**A. CLASIFICACIÓN DEL TEMA**  
IPC: C07D 265/185 (2006.01)

USPC: 544/92

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

## **B. CAMPOS BUSCADOS**

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación):

U.S.: 544/92

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados:

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados):

STN CAS en línea, EAST

## **C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN QUE SON RELEVANTES**

| Categoría* | Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes | Relevante a la Reivindicación No. |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| X          | US 5,922,864 (FREY y otros) Julio 13, 1999 (13.07.1999), ver documento completo       | 1-8                               |



Documentos adicionales se listan en la continuación del bloque C



Véase familia de patentes anexa.

\* Categorías especiales de los documentos citados

"A" documento que define el estado general de la técnica al cual no se considera ser de particular relevancia.

"U" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.

"L" documento al cual puede surgir dudas sobre la(s) reivindicación (es) de prioridad o al cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra alta u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"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 no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.

"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada.

"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.

"Z" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Noviembre 29, 2005

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

06/12/2005

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA  
Parada de Correo PCT, Attn: ISA/US  
Comisionado para Patentes  
Apartado Postal 1450  
Alexandria, Virginia 22313-1450

Fax: (571) 273-3201

Funcionario Autorizado

Kahsay Habte

Teléfono No. 571-272-0667

Forma PCT/ISA/210 (segunda página) (Abril 2005)

# TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA  
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Destinatario:

MARY K. VANATTEN  
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY  
APARTADO POSTAL 4000  
PRINCETON, NJ 08543-4000

PCT

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN  
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Regla 43bis.1 del PCT)

Fecha de expedición  
(día/mes/año)  
05 ABRIL 2006

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario  
10109 PCT

PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN

ver párrafo 2 siguiente

Solicitud internacional N°  
PCT/US2005/31541

Fecha de presentación internacional  
(día/mes/año)  
Septiembre 2, 2005 (02-09-2005)

Fecha de prioridad (día/mes/año)  
Septiembre 2, 2004 (02-09-2004)

Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP  
IPC: C07D 265/18 (2006.01)  
USPC: 544/92

Solicitante  
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. La presente opinión contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

- |                                     |               |                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Recuadro I    | Base de esta opinión                                                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>            | Recuadro II   | Prioridad                                                                                                                                                              |
| <input type="checkbox"/>            | Recuadro III  | No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial                                                                          |
| <input type="checkbox"/>            | Recuadro IV   | Falta de unidad de invención                                                                                                                                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Recuadro V    | Declaración motivada según la Regla 43bis.1(n) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial: citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| <input type="checkbox"/>            | Recuadro VI   | Ciertos documentos citados                                                                                                                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Recuadro VII  | Defectos en la solicitud internacional                                                                                                                                 |
| <input type="checkbox"/>            | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional                                                                                                                   |

## 2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN

Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1bis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales.

Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde.

Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220.

3. Para más detalles, ver las notas del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y dirección postal de ISA:  
Parada de Correo PCT, Attn: ISA/US  
Comisionado para Patentes  
Apartado Postal 1450  
Alexandria, Virginia 22313-1450  
Fax: (571) 273-3201

Fecha de terminación de esta opinión  
Marzo 9, 2006 (09.03.2006)

Funcionario autorizado  
Kahsay Habte  
N° de teléfono 571-273-0667

Forma PCT/ISA/237 (primera página) (Abril 2005)

**OPINION ESCRITA DE LA  
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

**Solicitud Internacional No.  
PCT/US2005/31541**

b2

**Recuadro No. 1 Bases de la opinión**

1. Con respecto al idioma, esta opinión se ha establecido sobre las bases de:
  - ☒ la solicitud internacional en el idioma en cual se presentó
  - ☐ una traducción de la solicitud internacional a \_\_\_\_\_ que es el idioma de una traducción elaborada para los propósitos de la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 (a) y 23.1 (b)).
2. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácido descrita en la solicitud internacional y necesaria para la invención reclamada, esta opinión se ha establecido sobre las bases de:
  - a. tipo de material:
    - ☐ una lista de secuencias
    - ☐ el (los) cuadro(s) relacionado(s) con la lista de secuencias
  - b. formato del material:
    - ☐ en papel
    - ☐ en forma electrónica
  - c. hora de presentación/preparación:
    - ☐ contenida en la solicitud internacional según presentada
    - ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma electrónica.
    - ☐ preparada subsiguientemente a esta Autoridad para los propósitos de la búsqueda.
3. ☐ Además, en el caso de más de una versión o copia de una lista de secuencias y/o cuadro relacionado con la misma que se ha presentado o elaborado, se prepararon las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales son idénticas a aquella de la solicitud según presentada o no va más allá de la solicitud según presentada, según sea apropiado:
4. Comentarios adicionales:

Cuadro No. V Declaración concluida bajo la Regla 43b/a.1(a)(I) con respecto a la novedad, paso de la invención o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración

1. Declaración

|                               |                  |                |    |
|-------------------------------|------------------|----------------|----|
| Novedad (N)                   | Reivindicaciones | <u>NINGUNA</u> | SI |
|                               | Reivindicaciones | <u>1-8</u>     | NO |
| Paso de la invención (PI)     | Reivindicaciones | <u>NINGUNA</u> | SI |
|                               | Reivindicaciones | <u>1-8</u>     | NO |
| Aplicabilidad industrial (AI) | Reivindicaciones | <u>1-8</u>     | SI |
|                               | Reivindicaciones | <u>NINGUNA</u> | NO |

2. Citas y explicaciones

Las reivindicaciones 1-8 carecen de novedad bajo el Artículo 33(2) PCT como se anticipa por Frey y otros, patente de E.U.A. No. 5,922,864. La referencia citada enseña la síntesis de 6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona que es igual que las de los solicitantes.

Las reivindicaciones 1-8 carecen de un paso inventivo según el Artículo 33(3) PCT como es obvio según Frey y otros, patente de E.U.A. No. 5,922,864. La referencia citada enseña la síntesis de 6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona que es casi el mismo proceso que el del solicitante (ver columnas 9-10). La única diferencia es que Frey y otros aíslan el intermediario de carbamato antes de hacer el producto, mientras el solicitante no requiere del aislamiento del intermediario de carbamato. Ya que el aislamiento de un intermediario es un paso opcional, un experto en la técnica no considera la presencia o ausencia de un paso de aislamiento de un intermediario como una nueva invención.

Las reivindicaciones 1-8 cumplen con el criterio del Artículo 33(4) PCT, y de esta forma el compuesto 6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona tiene la aplicabilidad industrial porque el tema reivindicado se puede hacer o utilizar en la industria.

**OPINION ESCRITA DE LA  
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

**Solicitud Internacional No.**

**PCT/US2005/31541**

**Recuadro No. VII. Ciertos defectos en la solicitud Internacional**

**Se han observado los siguientes defectos en la forma o contenido de la solicitud internacional:**

Las reivindicaciones 6 y 8 se objetaron bajo el Artículo 66.2 (a) (iii) como conteniendo el (los) siguiente(s) defecto(s) en forma o contenido de los mismos: la frase Forma 1 no tiene soporte. No se hace mención a la Forma 1 en la reivindicación 1.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year)  
13 January 2006 (13.01.2006)

Applicant's or agent's file reference  
10109 PCT

International application No.  
PCT/US2005/031541

International publication date (day/month/year)

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al

To:

VANATTEN, Mary, K.

Bristol-Myers Squibb Company

P.O. Box 4000

Princeton, NJ 08543-4000

ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Due Date

Attorney

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

02 September 2005 (02.09.2005)

Priority date (day/month/year)

02 September 2004 (02.09.2004)

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date

Priority application No.

Country or regional Office  
or PCT receiving Office

Date of receipt  
of priority document

02 September 2004 (02.09.2004)

60/606,702

US

07 November 2005 (07.11.2005)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Frederick SAMUELS

Facsimile No. (41-22) 338.89.65

Telephone No. +41 22 338 9471

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (January 2004)

CPSFYFMM

66

**PATENT COOPERATION TREATY**

International Application No.: PCT/2005/031541  
International Filing Date: 2 September 2005  
Priority Date: 2 September 2004  
Applicant: Bristol-Myers Squibb Company

For: **SYNTHESIS OF A BENZOXANINONE**

International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
CH-1211 Geneva 20, Switzerland  
Facsimile No. 41 22 733 54 28

**92 BIS CHANGE**

**SIR:**

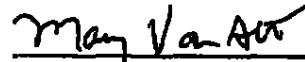
Please amend the records in the above International Application to reflect the following inventors' changes of address:

Scott T. Chadwick  
1332 Virginia Avenue  
Redwood City, CA 94061

Carrie A. Costello  
167 Thornberry Lane  
Rensselaer, NY 12144

The second page of the PCT Request is re-submitted herewith with the corrections.

Respectfully submitted,



Mary K. VanAtten, Attorney for Applicant  
Reg. No. 39,408  
Bristol-Myers Squibb Company  
P.O. Box 4000  
Princeton, New Jersey 08543-4000  
(609) 252-4379

Dated: October 13, 2005

cc: U.S.R.O. Mail Stop PCT  
Fax: 571-273-3201

## PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

|         |                           |                                                                            |
|---------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| III-2   | Applicant and/or inventor | applicant and inventor                                                     |
| III-2-1 | This person is            | US only                                                                    |
| III-2-2 | Applicant for             | US only                                                                    |
| III-2-4 | Name (LAST, First)        | CHADWICK, Scott T.                                                         |
| III-2-5 | Address                   | 1332 Virginia Avenue<br>Redwood City, CA 94061<br>United States of America |
| III-2-6 | State of nationality      | US                                                                         |
| III-2-7 | State of residence        | US                                                                         |
| III-3   | Applicant and/or inventor | applicant and inventor                                                     |
| III-3-1 | This person is            | US only                                                                    |
| III-3-2 | Applicant for             | US only                                                                    |
| III-3-4 | Name (LAST, First)        | COSTELLO, Carrie A.                                                        |
| III-3-5 | Address                   | 167 Thornberry Lane<br>Rensselaer, NY 12144<br>United States of America    |
| III-3-6 | State of nationality      | US                                                                         |
| III-3-7 | State of residence        | US                                                                         |
| III-4   | Applicant and/or inventor | applicant and inventor                                                     |
| III-4-1 | This person is            | US only                                                                    |
| III-4-2 | Applicant for             | US only                                                                    |
| III-4-4 | Name (LAST, First)        | DESIKAN, Sridhar                                                           |
| III-4-5 | Address                   | 39 Dewitt Lane<br>Hillsborough, NJ 08844<br>United States of America       |
| III-4-6 | State of nationality      | IN                                                                         |
| III-4-7 | State of residence        | US                                                                         |
| III-5   | Applicant and/or inventor | applicant and inventor                                                     |
| III-5-1 | This person is            | US only                                                                    |
| III-5-2 | Applicant for             | US only                                                                    |
| III-5-4 | Name (LAST, First)        | REIFF, Emily A.                                                            |
| III-5-5 | Address                   | 24 West Foch Avenue<br>Milltown, NJ 08850<br>United States of America      |
| III-5-6 | State of nationality      | US                                                                         |
| III-5-7 | State of residence        | US                                                                         |

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RECEIVED  
BMS PATENT LAWVANATTEN, Mary, K.  
Bristol-Myers Squibb Company  
P.O. Box 4000  
Princeton, NJ 08542-4000  
United States of America

FEB 06 2006

Declassified Item

Due Date

Attorney

|                                                                  |                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>23 January 2006 (23.01.2006) | IMPORTANT NOTIFICATION                                                       |
| Applicant's or agent's file reference<br>10109 PCT               |                                                                              |
| International application No.<br>PCT/US2005/031541               | International filing date (day/month/year)<br>02 September 2005 (02.09.2005) |

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant    ☒ the inventor    ☐ the agent    ☐ the common representative

|                                                                                                          |                            |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Name and Address<br>CHADWICK, Scott, T.<br>5700 Lake Road<br>Tully, NY 13159<br>United States of America | State of Nationality<br>US | State of Residence<br>US |
|                                                                                                          | Telephone No.              |                          |
|                                                                                                          | Facsimile No.              |                          |
|                                                                                                          | Teleprinter No.            |                          |

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person    ☐ the name    ☒ the address    ☐ the nationality    ☐ the residence

|                                                                                                                       |                            |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Name and Address<br>CHADWICK, Scott, T.<br>1332 Virginia Avenue<br>Redwood City, CA 94061<br>United States of America | State of Nationality<br>US | State of Residence<br>US |
|                                                                                                                       | Telephone No.              |                          |
|                                                                                                                       | Facsimile No.              |                          |
|                                                                                                                       | Teleprinter No.            |                          |

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office    ☐ the designated Offices concerned  
☐ the International Searching Authority    ☐ the elected Offices concerned  
☐ the International Preliminary Examining Authority    ☐ other:

|                                                                                               |                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br>Abderrezak SMAHI |
| Facsimile No. (41-22) 338.88.65                                                               | Telephone No. (41-22) 338 8021         |

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

**RECEIVED****BMS PATENT LAW**VANATTEN, Mary, K.  
Bristol-Myers Squibb Company  
P.O. Box 4000  
Princeton, NJ 08543-4000  
United States of America

FEB 06 2006

Due Date \_\_\_\_\_

Attorney \_\_\_\_\_

Date of mailing (day/month/year)

23 January 2006 (23.01.2006)

Applicant's or agent's file reference

10109 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2005/031541

International filing date (day/month/year)

02 September 2005 (02.09.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

COSTELLO, Carrie, A.  
8179 Rizzo Drive  
Clay, NY 13041  
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

COSTELLO, Carrie, A.  
167 Thornberry Lane  
Rensselaer, NY 12144  
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 336.88.85

Authorized officer

Abderrezak SMAHI

Telephone No. (41-22) 336 8021

2/70

Docket No: 10109

**PATENT COOPERATION TREATY**

International Application No.: PCT/2005/031541  
International Filing Date: 2 September 2005  
Priority Date: 2 September 2004  
Applicant: Bristol-Myers Squibb Company

For: **SYNTHESIS OF A BENZOXAZINONE**

Via Facsimile - 571-273-3201  
Assistant Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

**RESPONSE TO COMMUNICATION**

SIR:

In response to the Communication in Cases for Which No Other Form is Applicable mailed 18 January 2006, attached is replacement Page 1 of the PCT Request, in which the Title of Invention is spelled in conformity with the first page of the Descriptions.

Respectfully submitted,

  
Mary K. VanAtten, Attorney for Applicant  
Reg. No. 39,408  
Bristol-Myers Squibb Company  
P.O. Box 4000  
Princeton, New Jersey 08543-4000  
(609) 252- 4379

Dated: February 16, 2006

cc: WIPO

10109 PCT

1/7

## PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

|         |                                                                                                                                         |                                                                                                                  |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0       | For receiving Office use only                                                                                                           |                                                                                                                  |
| 0-1     | International Application No.                                                                                                           |                                                                                                                  |
| 0-2     | International Filing Date                                                                                                               |                                                                                                                  |
| 0-3     | Name of receiving Office and "PCT International Application"                                                                            |                                                                                                                  |
| 0-4     | Form PCT/RO/101 PCT Request                                                                                                             |                                                                                                                  |
| 0-4-1   | Prepared Using                                                                                                                          | PCT-SAFE [EASY mode]<br>Version 3.51.001.176 NT/FOF<br>20060101/0.20.4rc.2.7                                     |
| 0-5     | Petition<br>The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty |                                                                                                                  |
| 0-6     | Receiving Office (specified by the applicant)                                                                                           | United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)                                                        |
| 0-7     | Applicant's or agent's file reference                                                                                                   | 10109 PCT                                                                                                        |
| I       | Title of invention                                                                                                                      | SYNTHESIS OF A BENZOXAZINONE                                                                                     |
| II      | Applicant                                                                                                                               |                                                                                                                  |
| II-1    | This person is                                                                                                                          | applicant only                                                                                                   |
| II-2    | Applicant for                                                                                                                           | all designated States except US                                                                                  |
| II-4    | Name                                                                                                                                    | BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY                                                                                     |
| II-5    | Address                                                                                                                                 | P.O. Box 4000<br>Route 206 and Provinceline Road<br>Princeton, New Jersey 08543-4000<br>United States of America |
| II-6    | State of nationality                                                                                                                    | US                                                                                                               |
| II-7    | State of residence                                                                                                                      | US                                                                                                               |
| II-8    | Telephone No.                                                                                                                           | 609-252-4000                                                                                                     |
| II-9    | Facsimile No.                                                                                                                           | 609-252-4526                                                                                                     |
| III-1   | Applicant and/or inventor                                                                                                               |                                                                                                                  |
| III-1-1 | This person is                                                                                                                          | applicant and inventor                                                                                           |
| III-1-2 | Applicant for                                                                                                                           | US only                                                                                                          |
| III-1-4 | Name (LAST, First)                                                                                                                      | VENKATESH, Purushotham                                                                                           |
| III-1-6 | Address                                                                                                                                 | 53 Chesapeake Road<br>Monmouth Junction, NJ 08852<br>United States of America                                    |
| III-1-8 | State of nationality                                                                                                                    | US                                                                                                               |
| III-1-7 | State of residence                                                                                                                      | US                                                                                                               |

# PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE

PCT

COMMUNICATION IN CASES FOR WHICH  
NO OTHER FORM IS APPLICABLE

|                                                                                                              |                                                                  |                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| To:<br>MARY K. VANATTEN<br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY<br>P.O. BOX 4000<br>PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000 |                                                                  | Date of mailing<br>(day/month/year) <u>18 Jan 2006</u> |
| Applicant's or agent's file reference<br><u>10109 PCT</u>                                                    | REPLY DUE<br><u>See paragraph 1 below</u>                        |                                                        |
| International application No.<br><u>PCT/US2005/031541</u>                                                    | International filing date<br>(day/month/year) <u>02 Sep 2005</u> |                                                        |
| Applicant<br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY                                                                    |                                                                  |                                                        |

1. ☒ REPLY DUE within 1 months/days from the above date of mailing
- ☐ NO REPLY DUE, however, see below \_\_\_\_\_
- ☒ IMPORTANT COMMUNICATION
- ☐ INFORMATION ONLY

## 2. COMMUNICATION:

As to the present international application, applicant's attention is drawn to the fact that the title of the invention listed on the Request is not identical with the title of the invention listed on the first page of the Description. Please clarify on a corrected replacement page 1 of the Request or on a corrected page 1 of the Description.

RECEIVED  
BMS PATENT LAW

JAN 17 2006

Docketed Item M15  
 Due Date 2/15/06  
 Attorney (AKU)

*Manna*

|                                                                                                                                                                       |                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Name and mailing address of the receiving Office<br>Mail Stop PCT, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450<br>Facsimile No. 703-305-3330 | Authorized officer<br>Melvin Brooks, Sr.<br>Telephone No. 703-308-9290 EX 123 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|

## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

|         |                                                                                                                                         |                                                                                                 |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0       | For receiving Office use only                                                                                                           |                                                                                                 |
| 0-1     | International Application No.                                                                                                           |                                                                                                 |
| 0-2     | International Filing Date                                                                                                               |                                                                                                 |
| 0-3     | Name of receiving Office and "PCT International Application"                                                                            |                                                                                                 |
| 0-4     | Form PCT/RQ/101 PCT Request Prepared Using                                                                                              | PCT-SAFE [EASY mode]<br>Version 3.50 (Build 0002.173)                                           |
| 0-5     | Petition<br>The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty |                                                                                                 |
| 0-6     | Receiving Office (specified by the applicant)                                                                                           | United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)                                       |
| 0-7     | Applicant's or agent's file reference                                                                                                   | 10109 PCT                                                                                       |
| I       | Title of invention                                                                                                                      | SYNTHESIS OF A BENZOXANINONE                                                                    |
| II      | Applicant                                                                                                                               | applicant only                                                                                  |
| II-1    | This person is                                                                                                                          | all designated States except US                                                                 |
| II-2    | Applicant for                                                                                                                           | BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY                                                                    |
| II-4    | Name                                                                                                                                    | P.O. Box 4000                                                                                   |
| II-5    | Address                                                                                                                                 | Route 206 and ProvinceLine Road<br>Princeton, New Jersey 08543-4000<br>United States of America |
| II-6    | State of nationality                                                                                                                    | US                                                                                              |
| II-7    | State of residence                                                                                                                      | US                                                                                              |
| II-8    | Telephone No.                                                                                                                           | 609-252-4000                                                                                    |
| II-9    | Facsimile No.                                                                                                                           | 609-252-4526                                                                                    |
| III-1   | Applicant and/or inventor                                                                                                               | applicant and inventor                                                                          |
| III-1-1 | This person is                                                                                                                          | US only                                                                                         |
| III-1-2 | Applicant for                                                                                                                           | VERMISHETTI, Purushotham                                                                        |
| III-1-4 | Name (LAST, First)                                                                                                                      | 53 Chesapeake Road                                                                              |
| III-1-5 | Address                                                                                                                                 | Monmouth Junction, NJ 08852<br>United States of America                                         |
| III-1-6 | State of nationality                                                                                                                    | US                                                                                              |
| III-1-7 | State of residence                                                                                                                      | US                                                                                              |

## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

|         |                           |                                                                       |
|---------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| II-2    | Applicant and/or inventor |                                                                       |
| III-2-1 | This person is            | applicant and inventor                                                |
| III-2-2 | Applicant for             | US only                                                               |
| III-2-4 | Name (LAST, First)        | CHADWICK, Scott T.                                                    |
| III-2-5 | Address                   | 5700 Lake Road<br>Tully, NY 13159<br>United States of America         |
| III-2-6 | State of nationality      | US                                                                    |
| III-2-7 | State of residence        | US                                                                    |
| III-3   | Applicant and/or inventor |                                                                       |
| III-3-1 | This person is            | applicant and inventor                                                |
| III-3-2 | Applicant for             | US only                                                               |
| III-3-4 | Name (LAST, First)        | COSTELLO, Carrie A.                                                   |
| III-3-5 | Address                   | 8179 Rizzo Drive<br>Clay, NY 13041<br>United States of America        |
| III-3-6 | State of nationality      | US                                                                    |
| III-3-7 | State of residence        | US                                                                    |
| III-4   | Applicant and/or inventor |                                                                       |
| III-4-1 | This person is            | applicant and inventor                                                |
| III-4-2 | Applicant for             | US only                                                               |
| III-4-4 | Name (LAST, First)        | DESIKAN, Sridhar                                                      |
| III-4-5 | Address                   | 39 Dewitt Lane<br>Hillsborough, NJ 08844<br>United States of America  |
| III-4-6 | State of nationality      | IN                                                                    |
| III-4-7 | State of residence        | US                                                                    |
| III-5   | Applicant and/or inventor |                                                                       |
| III-5-1 | This person is            | applicant and inventor                                                |
| III-5-2 | Applicant for             | US only                                                               |
| III-5-4 | Name (LAST, First)        | REIFF, Emily A.                                                       |
| III-5-5 | Address                   | 24 West Foch Avenue<br>Milltown, NJ 08850<br>United States of America |
| III-5-6 | State of nationality      | US                                                                    |
| III-5-7 | State of residence        | US                                                                    |

## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

|        |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IV-1   | Agent or common representative; or address for correspondence<br>(The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: | agent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| IV-1-1 | Name (LAST, First)                                                                                                                                                                                                  | VANATTEN, Mary K.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| IV-1-2 | Address                                                                                                                                                                                                             | Bristol-Myers Squibb Company<br>P.O. Box 4000<br>Princeton, New Jersey 08543-4000<br>United States of America                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| IV-1-3 | Telephone No.                                                                                                                                                                                                       | 609-252-4379                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| IV-1-4 | Facsimile No.                                                                                                                                                                                                       | 609-252-4526                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| IV-1-5 | e-mail                                                                                                                                                                                                              | mary.vanatten@bms.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| IV-1-6 | Agent's registration No.                                                                                                                                                                                            | 39,408                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| IV-2   | Additional agent(s)                                                                                                                                                                                                 | additional agent(s) with same address as first named agent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| IV-2-1 | Name(s)                                                                                                                                                                                                             | RODNEY, Burton (22,076); SHER, Audrey F. (39,024); BABAJKO, Suzanne E. (32,880); BAXAM, Deanna L. (45,266); BOGIE, Terence J. (44,544); BERGEN, Briana C. (39,123); COHEN, Jacqueline M. (51,574); D'AMICO, Stephen C. (46,652); DAVIS, Stephen B. (26,693); DUNCAN, Laurelee A. (44,096); DUNCAN, Sammy G. (46,675); GIBBONS, Maureen B. (44,121); GOLLAN, Paul D. (42,591); GREENBLATT, Gary (47,609); GU, Henry H. (55,227); KORSEN, Elliott (32,705); LAMERDIN, John A. (44,858); O'BRIEN, Maureen P. (42,043); PARLET, Nickki L. (44,996); PROVOOST, Jonathan N. (44,292); SUN, Jing G. (45,914); WANG, Joseph C. (44,391); WILLE, Louis J.; WINSLOW, Anastasia P. (40,875); ALGIERI, Aldo (31,697); CHIN, Jennifer T. (47,487); DUBOFF, Samuel (25,969); EPPERSON, James (52,867); MAKUJINA, Shah (41,174); MINGO, Pamela A. (48,256); RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren (33,810); KILCOYNE, John (33,100); KRIEGER, Stuart E. (28,731) |

## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

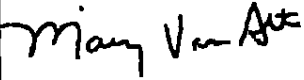
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                     |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| V       | DESIGNATIONS                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                     |
| V-1     | The filing of this request constitutes under Rule 4.8(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. |                                                                                                     |
| VI-1    | Priority claim of earlier national application                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                     |
| VI-1-1  | Filing date                                                                                                                                                                                                                                                                            | 02 September 2004 (02.09.2004)                                                                      |
| VI-1-2  | Number                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 60/606,702                                                                                          |
| VI-1-3  | Country                                                                                                                                                                                                                                                                                | US                                                                                                  |
| VI-2    | Priority document request                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                     |
|         | (The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):                                                                                                                     | VI-1                                                                                                |
| VII-1   | International Searching Authority Chosen                                                                                                                                                                                                                                               | United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)                                          |
| VII-2   | Request to use results of earlier search; references to that search                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                     |
| VII-2-1 | Date                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 01 September 2005 (01.09.2005)                                                                      |
| VII-2-2 | Number                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Unknown. Please see comments in Remarks, including docket number, applicant, filing date and title. |
| VII-2-3 | Country (or regional Office)                                                                                                                                                                                                                                                           | US                                                                                                  |
| VIII    | Declarations                                                                                                                                                                                                                                                                           | Number of declarations                                                                              |
| VIII-1  | Declaration as to the identity of the inventor                                                                                                                                                                                                                                         | -                                                                                                   |
| VIII-2  | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent                                                                                                                                                               | 1                                                                                                   |
| VIII-3  | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application                                                                                                                                                   | 1                                                                                                   |
| VIII-4  | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)                                                                                                                                                                                 | -                                                                                                   |
| VIII-5  | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty                                                                                                                                                                                                         | -                                                                                                   |

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-2-1          | Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent<br>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:<br>Name (LAST, First) | in relation to this international application<br><br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following: |
| VIII-2-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | an assignment from VEMISHETTI, Purushotham to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 30 September 2004 (30.09.2004)                                               |
| VIII-2-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | an assignment from CHADWICK, Scott T. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 30 September 2004 (30.09.2004)                                                    |
| VIII-2-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | an assignment from COSTELLO, Carrie A. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 30 September 2004 (30.09.2004)                                                   |
| VIII-2-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | an assignment from DESIKAN, Sridhar to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 22 September 2004 (22.09.2004)                                                      |
| VIII-2-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | an assignment from REIFF, Emily A. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 30 September 2004 (30.09.2004)                                                       |
| VIII-2-1(i)<br>x) | This declaration is made for the purpose of:                                                                                                                                                                                                                                                                                | all designations except the designation of the United States of America                                                                                        |

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-3-1          | <p><b>Declaration: Entitlement to claim priority</b><br/> Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii))</p> <p>Name</p> | <p>in relation to this international application</p> <p>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY<br/> is entitled to claim priority of earlier application No. 60/606,702 by virtue of the following:</p> |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | an assignment from VEMISHETTI, Purushotham to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 30 September 2004 (30.09.2004)-                                                                             |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | an assignment from CHADWICK, Scott T. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 30 September 2004 (30.09.2004)                                                                                   |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | an assignment from COSTELLO, Carrie A. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 30 September 2004 (30.09.2004)                                                                                  |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | an assignment from DESIKAN, Sridhar to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 22 September 2004 (22.09.2004)                                                                                     |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | an assignment from REIFF, Emily A. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 30 September 2004 (30.09.2004)                                                                                      |
| VIII-3-1(i)<br>x) | This declaration is made for the purpose of:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | all designations                                                                                                                                                                              |

## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

|       |                                                            |                                                                                    |                             |
|-------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| IX    | Check list                                                 | number of sheets                                                                   | electronic file(s) attached |
| IX-1  | Request (including declaration sheets)                     | 7                                                                                  | ✓                           |
| IX-2  | Description                                                | 14                                                                                 | -                           |
| IX-3  | Claims                                                     | 3                                                                                  | -                           |
| IX-4  | Abstract                                                   | 1                                                                                  | ✓                           |
| IX-5  | Drawings                                                   | 0                                                                                  | -                           |
| IX-7  | TOTAL                                                      | 25                                                                                 |                             |
|       | Accompanying items                                         | paper document(s) attached                                                         | electronic file(s) attached |
| IX-8  | Fee calculation sheet                                      | ✓                                                                                  | -                           |
| IX-10 | Original general power of attorney                         | ✓                                                                                  | -                           |
| IX-17 | PCT-SAFE physical media                                    | -                                                                                  | ✓                           |
| IX-18 | other                                                      |                                                                                    |                             |
| IX-19 | Figure of the drawings which should accompany the abstract |                                                                                    |                             |
| IX-20 | Language of filing of the international application        | English                                                                            |                             |
| X-1   | Signature of applicant, agent or common representative     |  |                             |
| X-1-1 | Name (LAST, First)                                         | VANATTEN, Mary K.                                                                  |                             |
| X-1-2 | Name of signatory                                          |                                                                                    |                             |
| X-1-3 | Capacity                                                   |                                                                                    |                             |

## FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

|        |                                                                                                                                         |        |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 10-1   | Date of actual receipt of the purported international application                                                                       |        |
| 10-2   | Drawings:                                                                                                                               |        |
| 10-2-1 | Received                                                                                                                                |        |
| 10-2-2 | Not received                                                                                                                            |        |
| 10-3   | Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application |        |
| 10-4   | Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)                                                              |        |
| 10-5   | International Searching Authority                                                                                                       | ISA/US |
| 10-6   | Transmittal of search copy delayed until search fee is paid                                                                             |        |

## FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

|      |                                                                |  |
|------|----------------------------------------------------------------|--|
| 11-1 | Date of receipt of the record copy by the International Bureau |  |
|------|----------------------------------------------------------------|--|

## PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

|         |                                                                                                    |                                                           |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 0       | For receiving Office use only                                                                      |                                                           |
| 0-1     | International Application No.                                                                      |                                                           |
| 0-2     | Date stamp of the receiving Office                                                                 |                                                           |
| 0-4     | Form PCT/RO/101 (Annex)                                                                            |                                                           |
| 0-4-1   | PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using                                                           | PCT-SAFE [EASY mode]<br>Version 3.50 (Build 0002.173)     |
| 0-9     | Applicant's or agent's file reference                                                              | 10109 PCT                                                 |
| 2       | Applicant                                                                                          | BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY                              |
| 12      | Calculation of prescribed fees                                                                     | fee amount/multiplier      Total amounts (USD)            |
| 12-1    | Transmittal fee      T      3                                                                      | 300                                                       |
| 12-2-1  | Search fee      S      3                                                                           | 300                                                       |
| 12-2-2  | International search to be carried out by                                                          | US                                                        |
| 12-3    | International filing fee (first 30 sheets)      H      1211                                        |                                                           |
| 12-4    | Remaining sheets      0                                                                            |                                                           |
| 12-5    | Additional amount      (X) 0                                                                       |                                                           |
| 12-6    | Total additional amount      12                                                                    | 0                                                         |
| 12-7    | H + 12 =      I      1211                                                                          |                                                           |
| 12-12   | EASY Filing reduction      R      -87                                                              |                                                           |
| 12-13   | Total international filing fee (I-R)      I      1124                                              |                                                           |
| 12-14   | Fee for priority document<br>Number of priority documents requested      1                         |                                                           |
| 12-15   | Fee per document      (X) 20                                                                       |                                                           |
| 12-16   | Total priority document fee      P      20                                                         |                                                           |
| 12-17   | TOTAL FEES PAYABLE (T+S+H+P)      1744                                                             |                                                           |
| 12-18   | Mode of payment                                                                                    | authorization to charge deposit account                   |
| 12-20   | Deposit account instructions<br>The receiving Office                                               | United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US) |
| 12-20-1 | Authorization to charge the total fees indicated above                                             | ✓                                                         |
| 12-20-2 | Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above | ✓                                                         |
| 12-20-3 | Authorization to charge the fee for priority document                                              | ✓                                                         |
| 12-21   | Deposit account No.                                                                                | 19-3880                                                   |
| 12-22   | Date                                                                                               | 01 September 2005 (01.09.2005)                            |
| 12-23   | Name and signature                                                                                 | VANATTEN, Mary K.<br><i>Mary Vanatten</i>                 |

10109 PCT

1/7

## SOLICITUD PCT

Original (para PRESENTACION)

|         |                                                                                                                                                                |                                                                                                                         |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0       | Para uso de la Oficina receptora solamente                                                                                                                     |                                                                                                                         |
| 0-1     | Solicitud Internacional No.                                                                                                                                    |                                                                                                                         |
| 0-2     | Fecha de presentación Internacional                                                                                                                            |                                                                                                                         |
| 0-3     | Nombre de la Oficina Receptora y "Solicitud Internacional PCT"                                                                                                 |                                                                                                                         |
| 0-4     | Forma PCT/RO/101 de Solicitud PCT                                                                                                                              |                                                                                                                         |
| 0-4-1   | Preparada utilizando                                                                                                                                           | PCT-SAFE<br>Versión 3.50 (Compilado 0002.173)                                                                           |
| 0-5     | Petición<br>Las solicitudes suscritas con las cuales se va a procesar la solicitud internacional presente de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes |                                                                                                                         |
| 0-6     | Oficina Receptora (especificada por el solicitante)                                                                                                            | Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos (USPTO) (RO/US)                                                          |
| 0-7     | Referencia de archivo del solicitante o agente                                                                                                                 | 10109 PCT                                                                                                               |
| I       | Título de la invención                                                                                                                                         | SÍNTESIS DE UNA BENZOXAZINONA                                                                                           |
| II      | Solicitante                                                                                                                                                    |                                                                                                                         |
| II-1    | Esta persona es                                                                                                                                                | Solamente solicitante                                                                                                   |
| II-2    | Solicitante para                                                                                                                                               | todos los estados designados excepto US                                                                                 |
| II-4    | Nombre                                                                                                                                                         | BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY                                                                                            |
| II-5    | Dirección                                                                                                                                                      | Apartado Postal 4000<br>Route 206 y Province Line Road<br>Princeton, New Jersey 08543-4000<br>Estados Unidos de América |
| II-6    | Estado de nacionalidad                                                                                                                                         | US                                                                                                                      |
| II-7    | Estado de residencia                                                                                                                                           | US                                                                                                                      |
| II-8    | No. telefónico                                                                                                                                                 | 609-252-4000                                                                                                            |
| II-9    | No. de fax                                                                                                                                                     | 609-252-4526                                                                                                            |
| III-1   | Solicitante y/o inventor                                                                                                                                       |                                                                                                                         |
| III-1-1 | Esta persona es                                                                                                                                                | Solicitante e inventor                                                                                                  |
| III-1-2 | Solicitante para                                                                                                                                               | US solamente                                                                                                            |
| III-1-4 | Nombre (APELLIDO, Nombre)                                                                                                                                      | VENISHETTI, Purushotham                                                                                                 |
| III-1-5 | Dirección                                                                                                                                                      | 53 Chesapeake Road<br>Monmouth Junction, NJ 08852<br>Estados Unidos de América                                          |
| III-1-6 | Estado de nacionalidad                                                                                                                                         | US                                                                                                                      |
| III-1-7 | Estado de residencia                                                                                                                                           | US                                                                                                                      |

## SOLICITUD PCT

Original (para PRESENTACION)

|         |                           |                           |
|---------|---------------------------|---------------------------|
| III-2   | Solicitante y/o inventor  | Solicitante e inventor    |
| III-2-1 | Esta persona es           | US solamente              |
| III-2-2 | Solicitante para          | CHADWICK, Scott T.        |
| III-2-4 | Nombre (APELLIDO, Nombre) | 5700 Lake Road            |
| III-2-5 | Dirección                 | Tully, NY 13159           |
|         |                           | Estados Unidos de América |
| III-2-6 | Estado de nacionalidad    | US                        |
| III-2-7 | Estado de residencia      | US                        |
| III-3   | Solicitante y/o inventor  | Solicitante e inventor    |
| III-3-1 | Esta persona es           | US solamente              |
| III-3-2 | Solicitante para          | COSTELLO, Carrie A.       |
| III-3-4 | Nombre (APELLIDO, Nombre) | 8179 Rizzo Drive          |
| III-3-5 | Dirección                 | Clay, NY 13041            |
|         |                           | Estados Unidos de América |
| III-3-6 | Estado de nacionalidad    | US                        |
| III-3-7 | Estado de residencia      | US                        |
| III-4   | Solicitante y/o inventor  | Solicitante e inventor    |
| III-4-1 | Esta persona es           | US solamente              |
| III-4-2 | Solicitante para          | DESIKAM, Sridhar          |
| III-4-4 | Nombre (APELLIDO, Nombre) | 39 Dewitt Lane            |
| III-4-5 | Dirección                 | Hillsborough, NJ 08844    |
|         |                           | Estados Unidos de América |
| III-4-6 | Estado de nacionalidad    | US                        |
| III-4-7 | Estado de residencia      | US                        |
| III-5   | Solicitante y/o inventor  | Solicitante e inventor    |
| III-5-1 | Esta persona es           | US solamente              |
| III-5-2 | Solicitante para          | REIFF, Emily A.           |
| III-5-4 | Nombre (APELLIDO, Nombre) | 24 West Foch Avenue       |
| III-5-5 | Dirección                 | Milltown, NJ 08850        |
|         |                           | Estados Unidos de América |
| III-5-6 | Estado de nacionalidad    | US                        |
| III-5-7 | Estado de residencia      | US                        |

10109 PCT

3/7

SOLICITUD PCT

Original (para PRESENTACION)

|        |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IV-1   | <b>Agente o representante común; o dirección para correspondencia</b><br>Esta persona identificada a continuación es por la presente/ha sido designada para actuar en beneficio del solicitante(s) ante las Autoridades internacionales competentes como: | <b>agente</b><br><br>VANATTEN, Mary K.<br>Bristol-Myers Squibb Company<br>Apartado Postal 4000<br>Princeton, New Jersey 08543-4000<br>Estados Unidos de América<br>609-252-4379<br>609-252-4526<br>mary.vanatten@bms.com<br>39,408                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| IV-1-1 | Nombre                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| IV-1-2 | Dirección                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| IV-1-3 | No. de teléfono:                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| IV-1-4 | No. de fax:                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| IV-1-5 | Correo electrónico                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| IV-1-6 | Registro del agente No.                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| IV-2   | Agente(s) adicional(es)                                                                                                                                                                                                                                   | Agente(s) adicional con la misma dirección que el primer agente nombrado<br>RODNEY, Burton (22,076); SHER, Audrey F. (39,024); BARBAJKO, Suzanne E. (32,880); HAKAM, Deanna L. (45,266); BOGIE, Terence J. (44,544); BERGEN, Briana C. (39,123); COHEN, Jacqueline M. (51,574); D'AMICO, Stephen C. (46,652); DAVIS, Stephen B. (26,693); DUNCAN, Laurelee A. (44,096); DUNCAN, Sammy G. (46,675); GIBSONS, Maureen S. (44,121); GOLIAN, Paul D. (42,591); GREENBLATT, Gary (47,609); GU, Henry H. (55,227); KORSER, Elliott (32,075); LAMERDIN, John A. (44,858); O'BRIEN, Maureen P. (42,043); PARLET, Mickki L. (44,996); PROVOOST, Jonathan N. (44,292); SUN, Jing G. (45,914); WANG, Joseph C. (44,391); WILLE, Louis J.; WINSLOW, Anastasia P. (40,875); ALGIERI, Aldo (31,697); CHIN, Jennifer T. (47,487); DUBOFF, Samuel (25,969); EPPERSON, James (52,867); MAKUJINA, Shah (41,174); MINGO, Pamela A. (48,256); RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren (33,810); KRINGER, Stuart E. (28,731) |
| IV-2-1 | Nombre(s)                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## SOLICITUD PCT

Original (para PRESENTACION)

| V       | DESIGNACIONES                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                  |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| V-1     | La presentación de esta solicitud constituye bajo la Regla 4.9(a), la designación de todos los Estados Contractuales enlazados a través de la PCT en la fecha de presentación Internacional, para otorgar cada clase de protección disponible y, cuando es aplicable, otorgar tanto patentes regionales como nacionales. |                                                                                                                                  |
| VI-1    | Reivindicación prioritaria de solicitud nacional anterior                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                  |
| VI-1-1  | Fecha de presentación                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Septiembre 2, 2004 (02.09.2004)                                                                                                  |
| VI-1-2  | Número                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 60/606,702                                                                                                                       |
| VI-1-3  | País                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | US                                                                                                                               |
| VI-2    | Solicitud de documento de prioridad                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                  |
|         | Se solicita a la Oficina Receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la(s) solicitud(es) anterior(es) identificada(s) anteriormente como artículo(s):                                                                                                                          | VI-1                                                                                                                             |
| VII-1   | Administración de Búsqueda Internacional Seleccionada                                                                                                                                                                                                                                                                    | Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO) (ISA/US)                                                              |
| VII-2   | Solicitud para utilizar resultados de la búsqueda anterior; referencia a esa búsqueda                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                  |
| VII-2-1 | Fecha                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Septiembre 1, 2005 (01.09.2005)                                                                                                  |
| VII-2-2 | Número                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Desconocido. Por favor ver comentarios en Comentarios, incluyendo el número de caso, solicitante, fecha de presentación y título |
| VII-2-3 | País (u Oficina regional)                                                                                                                                                                                                                                                                                                | US                                                                                                                               |
| VIII    | Declaraciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Número de de declaraciones                                                                                                       |
| VIII-1  | Declaración de la identidad del inventor                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -                                                                                                                                |
| VIII-2  | Declaración de los derechos del solicitante, según la fecha de presentación Internacional, para la solicitud y otorgamiento de una patente                                                                                                                                                                               | 1                                                                                                                                |
| VIII-3  | Declaración de los derechos del solicitante, según la fecha de presentación, para reclamar la prioridad de la solicitud anterior                                                                                                                                                                                         | 1                                                                                                                                |
| VIII-4  | Declaración de la propiedad de la invención (solamente para los propósitos de la designación de los Estados Unidos de América)                                                                                                                                                                                           | -                                                                                                                                |
| VIII-5  | Declaración de las declaraciones o excepciones no perjudiciales faltas de novedad                                                                                                                                                                                                                                        | -                                                                                                                                |

## SOLICITUD PCT

Original (para PRESENTACION)

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                              |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-2-1     | Declaración: Concesión de derecho por aplicar y para otorgarse una patente:<br>Declaración de la concesión de derecho del solicitante, según la fecha de presentación, para solicitar y otorgársele una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis.1 (a)(ii)), en caso en donde la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no es apropiada:<br>Nombre (APELLIDO, Nombre) | con relación a esta solicitud internacional<br><br>Se le concede el derecho a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY de solicitar y otorgársele una patente en virtud de lo siguiente: |
| VIII-2-1(iv) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | una cesión de VENKISHETTI, Purushotam a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 30 de septiembre del 2004 (30.09.2004)                                                      |
| VIII-2-1(iv) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | una cesión de CHADWICK, Scott T. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 30 de septiembre del 2004 (30.09.2004)                                                           |
| VIII-2-1(iv) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | una cesión de COSTELLO, Carrie A. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 30 de septiembre del 2004 (30.09.2004)                                                          |
| VIII-2-1(iv) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | una cesión de DESIKAN, Sridhar a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 22 de septiembre del 2004 (22.09.2004)                                                             |
| VIII-2-1(iv) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | una cesión de REIFF, Emily A. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 30 de septiembre del 2004 (30.09.2004)                                                              |
| VIII-2-1(x)  | Esta declaración se hace para los propósitos de:                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de Am                                                                                                   |

## SOLICITUD PCT

Original (para PRESENTACION)

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                             |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-3-1     | Declaración: Concesión de derechos para la prioridad de la reivindicación<br>Declaración de la concesión de derecho del solicitante, según la fecha de presentación, para reclamar la prioridad de la solicitud anterior especificada a continuación, en donde el solicitante no es el solicitante que presentó la solicitud anterior o en donde el nombre del solicitante ha cambiado desde la presentación de la solicitud anterior (Reglas 4.17(III) y 51bis.1(a)(III))<br>Nombre | con relación a esta solicitud internacional<br><br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY<br>tiene derecho a reclamar la prioridad de la solicitud anterior No. 60/606,702 en virtud de lo siguiente: |
| VIII-3-1(iv) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | una cesión de VEMISHETTI, Purushotan a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 30 de septiembre del 2004 (30.09.2004)                                                                      |
| VIII-3-1(iv) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | una cesión de CHADWICK, Scott T. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 30 de septiembre del 2004 (30.09.2004)                                                                          |
| VIII-3-1(iv) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | una cesión de COSTELLO, Carrie A. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 30 de septiembre del 2004 (30.09.2004)                                                                         |
|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | una cesión de DESIKAN, Eridhar a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 22 de septiembre del 2004 (22.09.2004)                                                                            |
|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | una cesión de REIFF, Emily A. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 30 de septiembre del 2004 (30.09.2004)                                                                             |
| VIII-3-1(x)  | Esta declaración se hace para los propósitos de:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Todas las designaciones                                                                                                                                                                     |

SOLICITUD PCT

Original (para PRESENTACION)

| IX    | Lista de verificación                                       | Número de hojas                | Archivo(s) electrónico(s) anexo(s) |
|-------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| IX-1  | Solicitud (Incluyendo las hojas de declaración)             | 7                              | ✓                                  |
| IX-2  | Descripción                                                 | 14                             | -                                  |
| IX-3  | Reivindicaciones                                            | 3                              | -                                  |
| IX-4  | Resumen                                                     | 1                              | ✓                                  |
| IX-5  | Dibujos                                                     | 0                              | -                                  |
| IX-7  | TOTAL                                                       | 25                             |                                    |
|       | Artículos anexos                                            | Documento(s) en papel anexo(s) | Archivo(s) electrónico(s) anexo(s) |
| IX-8  | Página de cálculo de cuotas                                 | ✓                              | -                                  |
| IX-10 | Hoja de cálculo de cuotas                                   | ✓                              | -                                  |
| IX-17 | Medios físicos PCT-SAFE                                     | -                              | ✓                                  |
| IX-18 | Otros                                                       |                                |                                    |
| IX-19 | Figura de los dibujos que deberá acompañar el resumen       |                                |                                    |
| IX-20 | Lenguaje para la presentación de la solicitud internacional | Inglés                         |                                    |
| X-1   | Firma del solicitante, agente o representante común         |                                |                                    |
| X-1-1 | Nombre (APELLIDO, Nombre)                                   | VANATTEN, Mary K.              |                                    |
| X-1-2 | Nombre del firmante                                         |                                |                                    |
| X-1-3 | Capacidad                                                   |                                |                                    |

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA SOLAMENTE

|        |                                                                                                                                                               |        |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 10-1   | Fecha de la recepción actual de la solicitud internacional propuesta                                                                                          |        |
| 10-2   | Dibujos:                                                                                                                                                      |        |
| 10-2-1 | Recibidos                                                                                                                                                     |        |
| 10-2-2 | No recibidos                                                                                                                                                  |        |
| 10-3   | Fecha corregida de la recepción actual debido a documentos o dibujos recibidos tarde pero dentro del plazo que completan la solicitud Internacional propuesta |        |
| 10-4   | Fecha de la recepción a tiempo de las correcciones requeridas bajo PCT (Artículo 11(2))                                                                       |        |
| 10-5   | Autoridad de Búsqueda Internacional                                                                                                                           | ISA/US |
| 10-6   | Transmisión de la copia de búsqueda retrasada hasta que se pague la cuota                                                                                     |        |

PARA USO DE LA AGENCIA INTERNACIONAL SOLAMENTE

|      |                                                                           |  |
|------|---------------------------------------------------------------------------|--|
| 11-1 | Fecha de la recepción de la copia de registro de la Oficina Internacional |  |
|------|---------------------------------------------------------------------------|--|

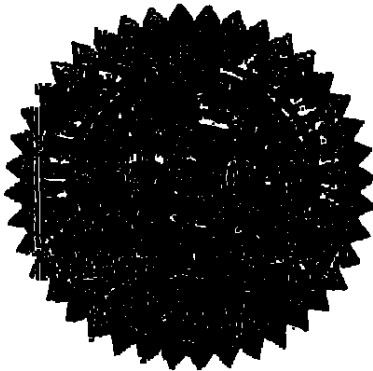
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

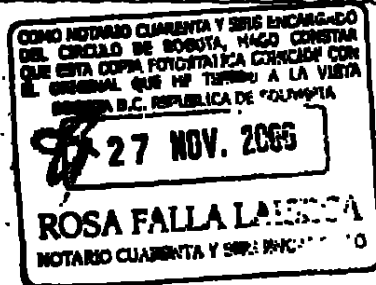
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
MAURA O KNOBL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
MAURA O KNOBL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JANUARY 2006
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A248886
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



*John E McCormac*





49

**Brigard & Castro**  
BOGOTA - COLOMBIA

**PODER**

**POWER OF ATTORNEY**

Yo (nosotros)

I (We) **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

domiciliado(s) en

domiciled in **Princeton, New Jersey, USA**

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de

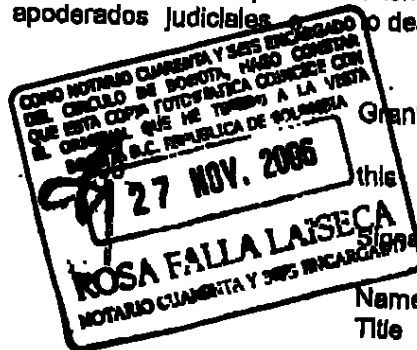
Firma

Nombre  
Cargo

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.



Granted and signed in

this

Signature

Name  
Title

17th day Jan of 2006  
*Suzanne E. Babajko*  
Suzanne E. Babajko  
Senior Patent Counsel

## CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

## NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de  
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y 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 objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de  
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL  
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

On this 11 day of January of 2006 personally appeared before me SUZANNE E. BABAJKO

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 (she) is the SENIOR PATENT COUNSEL

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Which is legally constituted for a term not yet expired, that 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 purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of  
under date of

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

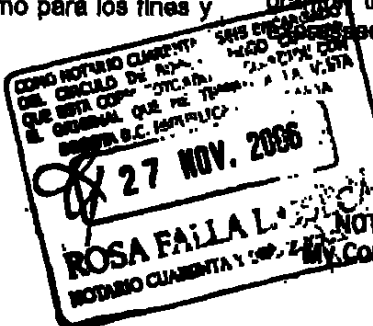
Public Notary (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE  
NATURAL PERSON

On this 11<sup>th</sup> day of January of 2006 personally appeared before me

Suzanne E. Babajko

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein



Maura O. Knobl  
Notary Public

MAURA O. KNOBL  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY  
My Commission Expires July 23, 2006

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

91

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por  
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY domiciliada en Princeton, New  
Jersey, Estados Unidos de América.

---

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

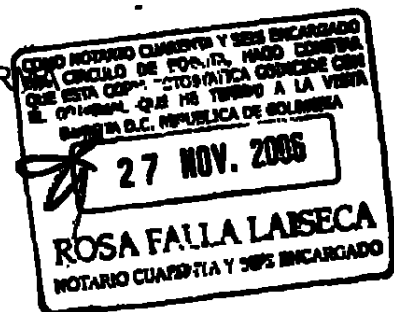
1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR:  
MAURA O KNOBL
3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE:  
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:  
MAURA O KNOBL, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 13 DE ENERO DE 2006
7. POR: John E. McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
8. NO. A248886
9. SELLO/TIMBRE:

10. FIRMA

(Firma)



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

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE**  
**PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

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 ☐

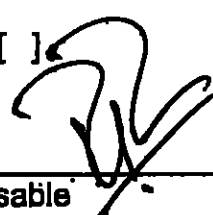
INCOMPLETA ☐

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  
Commutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

93

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

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

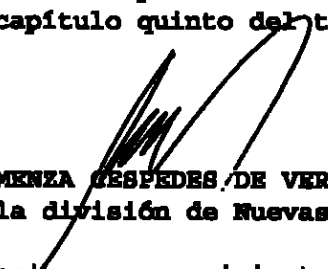
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 7 21230           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2005/031541 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 02/04/2007        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 4662              |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

  
ALIX CARMONA CÉSPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 ABR 2007  
adpall