

Nov
26/11

Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PC
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-89193

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: "RECUPERACIÓN DE CCI-779 A PARTIR DE LICORES MADRE"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: C07D 498/18

71. SOLICITANTE: WYETH

DOMICILIO: NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P.No.20.281

22. BOGOTA, D.C., 30 de Agosto de 2007

PETITORIO

0000

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-089193- -00000-0000

Fecha: 2007-08-30 15:57:45 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

02/10/2007

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 - 0874, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: SHAW, Chia-cheng, CHEW, Warren, WILK, Bogdan Kazimiers y FORTIER, Genevieve

Dirección: 730 St. Germain St., St. Laurent, Quebec H4L 3R5, Canadá; 751 Querbes Avenue, Outremont, Quebec H2V 3W8, Canadá y 6 Conrad Lane, New City, New York 10956, Estados Unidos de América y 3700 Gabriella-vallee #403, Ste-Foy, Quebec G1W 5B6, Canadá respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Canadiense, Canadiense, Estadounidense y Canadiense, respectivamente

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/006207

Publicación Internacional No. WO/2006/093743

Fecha 22-FEB-06

Fecha 08-SEP-06

6 Título (54)

RECUPERACIÓN DE CCI-779 A PARTIR DE LICORES MADRE

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 498/18

8

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) Pais de Origen

US

(32) Fecha

02-MAR-05

(31) Número de Solicitud

60/657,534

9

Comprobante de pago No. 07-66626

Fecha 16-AGO-07

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

10

ANEXOS

00002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ 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
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, Reporte de búsqueda y notificación de presentación de documento de prioridad.

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C.

79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

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



No. 07-089193- -00000-0000

Fecha: 2007-08-30 15:57:45 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 66,626
FECHA : AGOSTO 16 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48717720	16/08/2007	73,144,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 346/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 23 de agosto de 2007 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Poder otorgado por WYETH en relación con la solicitud de patente titulada "Recuperación de CCI-779 a partir de licores madre". Certificación notarial suscrita por Michelle McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
JZ MINJUSTIA

[Sello] MICHELLE L. McGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

00005

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 1 de mayo de 2007
- 7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A290275
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Bradley Abelow

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

TERESA LARA R.
TRADUCTORA
RESOLUCIÓN No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

00003

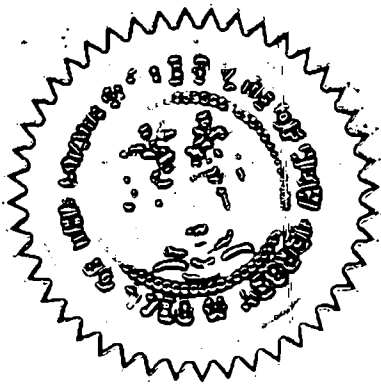
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 1ST DAY OF MAY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A290275
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

Ralsbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

00007

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Ralsbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2006/006207 and entitled “RECOVERY OF CCI-779 FROM MOTHER LIQUORS” and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 25 day of April 2007

Signature of the person issuing the Power

WYETH


William H. Calnan
Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

Todos miembros de la firma de abogados Ralsbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2006/006207 y titulada “RECUPERACION DE CCI-779 A PARTIR DE LICORES MADRE”

y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 25 días del mes de abril de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

00003

NOTARIAL CERTIFICATIONCERTIFICACION NOTARIAL

On this 25th day of April
2007, the undersigned Notary

A los 25 días del mes de abril
de 2007, el suscrito Notario

CERTIFIES

1. That **William H. Calnan**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Borrard of Directors Meeting held on April 26, 2006.

DA FE

1 Que **William H. Calnan**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

4 Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de Junta Directiva celebrada el 26 de abril de 2006.

Michelle L. McGowan

Notary Public

MICHELLE L. McGOWAN

Notary Public, State of New Jersey

No. 2108903

Qualified in Morris County

Commission Expires Feb. 9, 2011

El Notario Público

00000

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 347/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 23 de agosto de 2007 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Cesión a WYETH de solicitud de patente para "Recuperación de CCI-779 a partir de licores madre". Certificación notarial suscrita por Julianne Decker, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM100921 L1

DECLARACIÓN JURAMENTADA

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones de Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/657,534, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "RECUPERACIÓN DE CCI-779 A PARTIR DE LICORES MADRE") fechada el 30 de marzo de 2005 de Chia-Cheng Shaw y Warren Chew a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 19 días del mes de abril de 2007, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan

Michelle L. McGowan
Asociada para Legalizaciones

PARA USO EN COLOMBIA

Estado de Nueva Jersey)
)
 Condado de Morris)

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01916
DE MINISTERIA

(2) Nombre Completo del Inventor: Warren Chew
Residencia: 751 Querbes Avenue, Outremont, Quebec, H2V3W8,
Canadá
Ciudadanía: Canadá

- (3) Nombre Completo del Inventor: Bogdan Kazimierz Wilk
Residencia: 6 Conrad Lane, New City, NY 10956
Ciudadanía: Polonia
-

- (4) Nombre Completo del Inventor: Genevieve Fortier
Residencia: 3700 Gabrielle-Vallee #403, Ste-Foy, Quebec, G1W 5B6,
Canadá
Ciudadanía: Canadá
-

por la presente venden, ceden y traspasan a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, Nueva Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA,
todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones
territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a
reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

Recuperación de CCI-779 a partir de licores madre

e inventado por los CEDENTES y los siguientes inventores adicionales, en caso
de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/657,534
presentada el: 2 de marzo de 2005

[] Yo/nosotros los CEDENTES firmantes a continuación, por la
presente autorizamos y solicitamos la inserción anterior del número de
solicitud y fecha de presentación, una vez éstos se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0786
DE MINISTERIO

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

Los CEDENTES pactan por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

Los CEDENTES autorizan a la CESIONARIA para presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de los citados países en su propio nombre, o en nombre de los CEDENTES, a su elección.

Los CEDENTES pactan y acuerdan suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo, en cualquier momento, y a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo en la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y harán todo los juramentos o declaraciones lícitos,

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1178
DE MINISTERIO

y realizarán todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

Los CEDENTES autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes, a su CESIONARIA.

(Fdo.) Chia-Cheng Shaw
Chia-Cheng Shaw

30 Marzo 2005
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Canadá }
ss:
Provincia de Quebec }

A los 30 días del mes de marzo de 2005, compareció personalmente ante mí **Chia-Cheng Shaw**, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Lire Martin
Notario Público
Mi nombramiento es vitalicio.

(Fdo.) Warren Chew
Warren Chew

30 Marzo 2005
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Canadá }
ss:
Provincia de Quebec }

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0116
DE MONTREAL

A los 30 días del mes de marzo de 2005, compareció personalmente ante mí **Warren Chew**, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Lire Martin
Notario Público
Mi nombramiento es vitalicio.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Julianne Decker
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Julianne Decker, Notario

CERTIFICADO

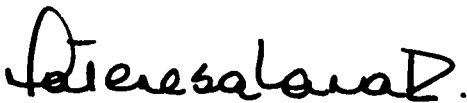
- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 18 de mayo de 2007
- 7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A292139
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado de Nueva Jersey) (Fdo.) Bradley Abelow

= = = = =

ARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0718
DE MINISTERIO

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

A292139

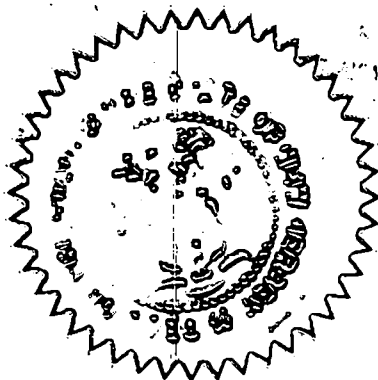
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 18TH DAY OF MAY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A292139
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

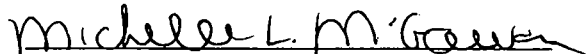
AM100921 L1

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/657,534 and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "RECOVERY OF CCI-779 FROM MOTHER LIQUORS") dated March 30, 2005 from Chia-Cheng Shaw and Warren Chew to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 19th day of April 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

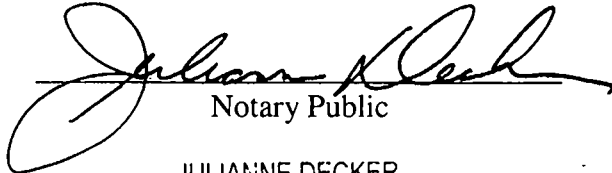

Michelle L. McGowan
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 19th day of April 2007, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

JULIANNE DECKER
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES OCT. 22, 2008

Assignment of Invention

00013

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

-
- (1) Full Name of Inventor: Chia-Cheng Shaw
Residence: 730 St. Germain St., St. Laurent, Quebec, H4L3R5, Canada
Citizenship: Canada
-
- (2) Full Name of Inventor: Warren Chew
Residence: 751 Querbes Avenue, Outremont, Quebec, H2V3W8, Canada
Citizenship: Canada
-
- (3) Full Name of Inventor: Bogdan Kazimierz Wilk
Residence: 6 Conrad Lane, New City, NY 10956
Citizenship: Poland
-
- (4) Full Name of Inventor: Genevieve Fortier
Residence: 3700 Gabrielle-Vallee #403, Ste-Foy, Quebec, G1W 5B6, Canada
Citizenship: Canada
-

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

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

Recovery of CCI-779 from Mother Liquors

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

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/657,534 filed on: March 2, 2005

☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

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

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

00000

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

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

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

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

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

0000

Date _____

ACKNOWLEDGMENT

J. V. Carter Notary
JIM E. MARTIN Notary
my commission is
~~~~~  
For Life

David Chen

30-MAR-2005

00021

### ACKNOWLEDGMENT

State of CALIFORNIA }  
ss:

County of PROVINCE OF  
QUEBEC

On the 30<sup>th</sup> day of March, 2005, **Warren Chew** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

J. V. Venter is for  
Notary Public  
LIFE MARTIN NOTARY  
my commission is for life

**Bogdan Kazimierz Wilk**

Date

**ACKNOWLEDGMENT**

State of \_\_\_\_\_ }  
 County of \_\_\_\_\_ } ss:

On the \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2005, **Bogdan Kazimierz Wilk** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

\_\_\_\_\_  
 Notary Public

~~~~~  
 ~~~

Genevieve Fortier

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of \_\_\_\_\_ }  
County of \_\_\_\_\_ } ss:

On the \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_ 2005, **Genevieve Fortier** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

\_\_\_\_\_  
Notary Public

~~~~~  
~~~~~

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 348/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 23 de agosto de 2007 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Cesión a WYETH de solicitud de patente para "Recuperación de CCI-779 a partir de licores madre". Certificación notarial suscrita por Julianne Decker, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

-----

**AM100921 L1**

### **DECLARACIÓN JURAMENTADA**

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones de Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/657,534, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "RECUPERACIÓN DE CCI-779 A PARTIR DE LICORES MADRE") fechada el 29 de marzo de 2005 de Bogdan Kazimierz Wilk a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 19 días del mes de abril de 2007, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan

Michelle L. McGowan  
Asociada para Legalizaciones

PARA USO EN COLOMBIA

TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 01016  
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

00005

## RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey )  
 )  
 Condado de Morris )

A los 19 días del mes de abril de 2007, ante mi personalmente compareció Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones de Wyeth, a quien conozco y de quien me consta que es la persona descrita en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mi haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Julianne Decker  
Notario Público

(Sello notarial  
en relieve)

[Sello] JULIANNE DECKER  
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY  
MI COMISIÓN EXPIRA EL 22 DE OCTUBRE DE 2008

**MARIA TERESA LARA R.**  
**TRADUCTORA OFICIAL**  
**RESOLUCION No. 07918**  
**DE MINISTERIA**

Expediente No: AM-100921 L1

## Cesión de Inventario

En virtud del pago por la CESIONARIA a los CEDENTES de contraprestación válida, el recibo de la cual se reconoce por la presente, los CEDENTES:

- (1) Nombre Completo del Inventor: Chia-Cheng Shaw  
Residencia: 730 Saint Germain St., St. Laurent, Quebec, H4L3R5,  
Canadá  
Ciudadanía: Canadá
- 
- (2) Nombre Completo del Inventor: Warren Chew  
Residencia: 751 Querbes Avenue, Outremont, Quebec, H2V3W8,  
Canadá  
Ciudadanía: Canadá

00000

- (3) Nombre Completo del Inventor: Bogdan Kazimierz Wilk  
Residencia: 6 Conrad Lane, New City, NY 10956  
Ciudadanía: EE.UU. (Iniciales BKW) 3-29-05
- 

- (4) Nombre Completo del Inventor: Genevieve Fortier  
Residencia: 3700 Gabrielle-Vallee #403, Ste-Foy, Quebec, G1W 5B6,  
Canadá  
Ciudadanía: Canadá
- 

por la presente venden, ceden y traspasan a la CESIONARIA:

Wyeth  
Five Giralda Farms  
Madison, Nueva Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA,  
todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones  
territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a  
reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

**Recuperación de CCI-779 a partir de licores madre**

e inventado por los CEDENTES y los siguientes inventores adicionales, en caso  
de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/657,534  
presentada el: 2 de marzo de 2005

[ ] Yo/nosotros los CEDENTES firmantes a continuación, por la  
presente autorizamos y solicitamos la inserción anterior del número de  
solicitud y fecha de presentación, una vez éstos se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

MARIA TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 01716  
DE MINISTERIO

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

Los CEDENTES pactan por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

Los CEDENTES autorizan a la CESIONARIA para presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de los citados países en su propio nombre, o en nombre de los CEDENTES, a su elección.

Los CEDENTES pactan y acuerdan suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo, en cualquier momento, y a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo en la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y harán todo los juramentos o declaraciones lícitos,

TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 0116  
DE MEXICO

00000

y realizarán todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

Los CEDENTES autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes, a su CESIONARIA.

(Fdo.) Bogdan Kazimierz Wilk

29 Marzo 2005

**Bogdan Kazimierz Wilk**

### Fecha

## RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }  
 Condado de Rockland } ss:

A los 29 días del mes de marzo de 2005, compareció personalmente ante mí **Bogdan Kazimierz Wilk**, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White  
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE  
NOTARIO PÚBLICO-ESTADO DE NUEVA YORK  
NO. 01-WH6052604  
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND  
MI COMISIÓN EXPIRA 12-26-2006

## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América

00000

- 2. Este documento público ha sido firmado por: Julianne Decker
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Julianne Decker, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 18 de mayo de 2007
- 7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A292140
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado  
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Bradley Abelow

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 01016  
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

*Maria Teresa Lara R.*

Maria Teresa Lara R.  
c.c. 41.568.055 de Bogotá  
Traductora Oficial según  
Resolución No. 01016 del  
2 de octubre de 1998, del  
Ministerio de Justicia

00000

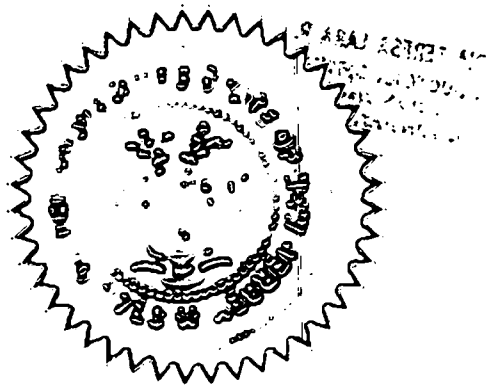
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 18TH DAY OF MAY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A292140
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



*Bradley Abelow*

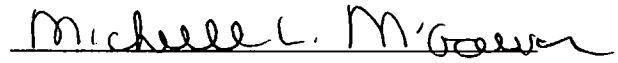
AM100921 L1

**AFFIDAVIT**

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/657,534 and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "RECOVERY OF CCI-779 FROM MOTHER LIQUORS") dated March 29, 2005 from Bogdan Kazimierz Wilk to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 19th day of April 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth



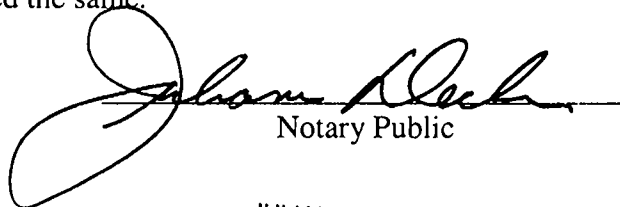
Michelle L. McGowan  
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

**ACKNOWLEDGMENT**

State of New Jersey    )  
                                      )  
County of Morris        )

On this 19th day of April 2007, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.

  
Notary Public

JULIANNE DECKER  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY  
MY COMMISSION EXPIRES OCT. 22, 2008

Assignment of Invention

00002

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

- (1) Full Name of Inventor: Chia-Cheng Shaw  
Residence: 730 St. Germain St., St. Laurent, Quebec, H4L3R5, Canada  
Citizenship: Canada
- 
- (2) Full Name of Inventor: Warren Chew  
Residence: 751 Querbes Avenue, Outremont, Quebec, H2V3W8, Canada  
Citizenship: Canada
- 
- (3) Full Name of Inventor: Bogdan Kazimierz Wilk  
Residence: 6 Conrad Lane, New City, NY 10956  
Citizenship: ~~Poland~~ *US (B-1) (Jaw) 3-29-05*
- 
- (4) Full Name of Inventor: Genevieve Fortier  
Residence: 3700 Gabrielle-Vallee #403, Ste-Foy, Quebec, G1W 5B6, Canada  
Citizenship: Canada
- 

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940

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

**Recovery of CCI-779 from Mother Liquors**

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

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/657,534 filed on: March 2, 2005

☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

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

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

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

00033

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

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

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

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

00034

Date \_\_\_\_\_

## ACKNOWLEDGMENT

State of \_\_\_\_\_ }  
County of \_\_\_\_\_ } ss:

On the \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2005, **Chia-Cheng Shaw** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

~~~~~  
~~~~~

Date \_\_\_\_\_

State of \_\_\_\_\_ }  
County of \_\_\_\_\_ } ss:

Notary Public

~~~~~  
~~~~~

Bogdan Kazimierz Wilk  
Bogdan Kazimierz Wilk

29 MAR 2005 00000  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }  
County of Rockland } ss:

On the 29 day of March 2005, **Bogdan Kazimierz Wilk** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

NOTA JANICE A. WHITE  
PUBLIC - STATE OF NEW YORK  
O. 01-WH6052604  
Q. D IN ROCKLAND COUNTY  
MY COM. EXPIRES 12-26-20 06

Jeanie L. White  
Notary Public

~~~~~  
~~~~~

Genevieve Fortier

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of \_\_\_\_\_ }  
 County of \_\_\_\_\_ } ss:

On the \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_ 2005, **Genevieve Fortier** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

\_\_\_\_\_  
 Notary Public

~~~~~  
 ~~~

Handwritten mark in the top left corner.

00000

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 349/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 23 de agosto de 2007 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Cesión a WYETH de solicitud de patente para "Recuperación de CCI-779 a partir de licores madre". Certificación notarial suscrita por Julianne Decker, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

-----

AM100921 L1

DECLARACIÓN JURAMENTADA

TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 01016  
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones de Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/657,534, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "RECUPERACIÓN DE CCI-779 A PARTIR DE LICORES MADRE") fechada el día 24 de marzo de 2005 de Genevieve Fortier a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 20 días del mes de abril de 2007, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan  
Michelle L. McGowan  
Asociada para Legalizaciones

PARA USO EN COLOMBIA

Estado de Nueva Jersey )  
 )  
 Condado de Morris )

MARIA TERESA LARA R.  
 TRADUCTORA OFICIAL  
 RESOLUCION No. 0176  
 DE MINJUTRELA

Expediente No: AM-100921L1

## Cesión de Inventario

En virtud del pago por la CESIONARIA a los CEDENTES de contraprestación válida, el recibo de la cual se reconoce por la presente, los CEDENTES:

- (1) Nombre Completo del Inventor: Chia-Cheng Shaw  
Residencia: 730 Saint Germain St., St. Laurent, Quebec, H4L3R5,  
Canadá  
Ciudadanía: Canadá
- 
- (2) Nombre Completo del Inventor: Warren Chew  
Residencia: 751 Querbes Avenue, Outremont, Quebec, H2V3W8,  
Canadá  
Ciudadanía: Canadá

00010

(3) Nombre Completo del Inventor: Bogdan Kazimierz Wilk  
Residencia: 6 Conrad Lane, New City, NY 10956  
Ciudadanía: Polonia

---

(4) Nombre Completo del Inventor: Genevieve Fortier  
Residencia: 3700 Gabrielle-Vallee #403, Ste-Foy, Quebec, G1W 5B6,  
Canadá  
Ciudadanía: Canadá

---

por la presente venden, ceden y traspasan a la CESIONARIA:

Wyeth  
Five Giralda Farms  
Madison, Nueva Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA,  
todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones  
territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a  
reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

**Recuperación de CCI-779 a partir de licores madre**

e inventado por los CEDENTES y los siguientes inventores adicionales, en caso  
de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/657,534  
presentada el: 2 de marzo de 2005

[X] Yo/nosotros los CEDENTES firmantes a continuación, por la  
presente autorizamos y solicitamos la inserción anterior del número de  
solicitud y fecha de presentación, una vez éstos se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 0116  
DE MINISTERIO

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

Los CEDENTES pactan por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

Los CEDENTES autorizan a la CESIONARIA para presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de los citados países en su propio nombre, o en nombre de los CEDENTES, a su elección.

Los CEDENTES pactan y acuerdan suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo, en cualquier momento, y a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo en la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y harán todo los juramentos o declaraciones lícitos,

MARIA TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 0176  
DE MENDOZA

y realizarán todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

Los CEDENTES autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes, a su CESIONARIA.

(Fdo.) Genevieve Fortier  
**Genevieve Fortier**

24 Marzo 2005  
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Canadá        }  
                                          ss:  
Condado de Quebec        }

A los 24 días del mes de marzo de 2005, compareció personalmente ante mí **Genevieve Fortier**, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Firmado ilegible, notario)  
Notario Público

-----

**APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1.   País: Estados Unidos de América
- 2.   Este documento público ha sido firmado por:   Julianne Decker
- 3.   actuando en calidad de:   Notario Público de Nueva Jersey
- 4.   lleva el sello/timbre de:   Julianne Decker, Notario

TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 01074  
DE MINISTERIO

00000

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 18 de mayo de 2007
- 7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A292141
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado  
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Bradley Abelow

= = = = =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 01016  
DE OCTUBRE DE 1998  
DE MINISTERIO DE JUSTICIA



Maria Teresa Lara R.  
c.c. 41.568.055 de Bogotá  
Traductora Oficial según  
Resolución No. 01016 del  
2 de octubre de 1998, del  
Ministerio de Justicia

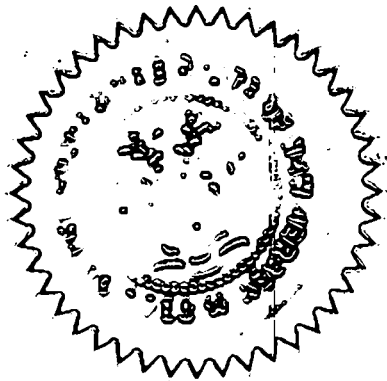
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 18TH DAY OF MAY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A292141
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



*Bradley Abelow*

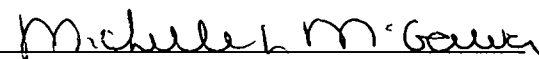
AM100921 L1

## AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/657,534 and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "RECOVERY OF CCI-779 FROM MOTHER LIQUORS") dated March 24, 2005 from Genevieve Fortier to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 20th day of April 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

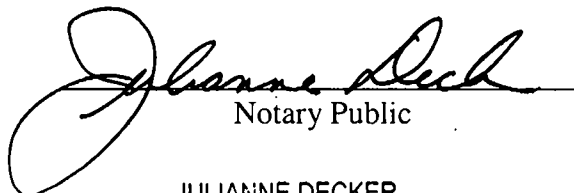
  
Michelle L. McGowan  
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

## ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey   )  
                                  )  
County of Morris       )

On this 20th day of April 2007, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.

  
Notary Public

JULIANNE DECKER  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY  
MY COMMISSION EXPIRES OCT. 22, 2008

Assignment of Invention

00000

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

- (1) Full Name of Inventor: Chia-Cheng Shaw  
Residence: 730 St. Germain St., St. Laurent, Quebec, H4L3R5, Canada  
Citizenship: Canada
- 
- (2) Full Name of Inventor: Warren Chew  
Residence: 751 Querbes Avenue, Outremont, Quebec, H2V3W8, Canada  
Citizenship: Canada
- 
- (3) Full Name of Inventor: Bogdan Kazimierz Wilk  
Residence: 6 Conrad Lane, New City, NY 10956  
Citizenship: Poland
- 
- (4) Full Name of Inventor: Genevieve Fortier  
Residence: 3700 Gabrielle-Vallee #403, Ste-Foy, Quebec, G1W 5B6, Canada  
Citizenship: Canada
- 

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940

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

**Recovery of CCI-779 from Mother Liquors**

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

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/657,534 filed on: March 2, 2005

☒ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

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

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

000,7

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

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

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

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

000'3

Date \_\_\_\_\_

## ACKNOWLEDGMENT

State of \_\_\_\_\_ }  
County of \_\_\_\_\_ } ss:

On the \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 2005, **Chia-Cheng Shaw** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

**Notary Public**

~~~~~  
~~~~~



Bogdan Kazimierz Wilk

Date

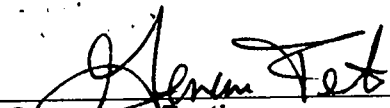
ACKNOWLEDGMENT

State of \_\_\_\_\_ }  
County of \_\_\_\_\_ } ss:

On the \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_ 2005, **Bogdan Kazimierz Wilk** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

\_\_\_\_\_  
Notary Public

~~~~~  
~~~

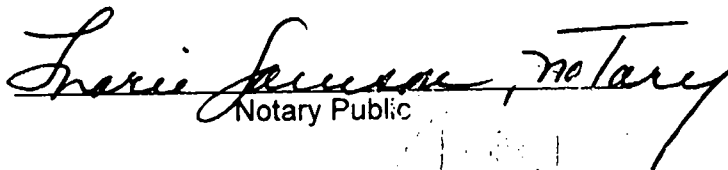
  
Genevieve Fortier

00001  
24-MAR-2005  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of CANADA }  
County of QUEBEC } ss:

On the 24 day of MARCH 2005, **Genevieve Fortier** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

  
Notary Public

~~~~~  
~~~

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
8 September 2006 (08.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2006/093743 A1**

- (51) International Patent Classification:  
C07D 498/18 (2006.01)
- (21) International Application Number:  
PCT/US2006/006207
- (22) International Filing Date:  
22 February 2006 (22.02.2006)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/657,534 2 March 2005 (02.03.2005) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **WYETH** [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **SHAW, Chia-cheng** [CA/CA]; 730 St. Germain St., St. Laurent, Quebec H4L 3R5 (CA). **CHEW, Warren** [CA/CA]; 751 Querbes Avenue, Outremont, Quebec H2V 3W8 (CA). **WILK, Bogdan, Kazimierz** [US/US]; 6 Conrad Lane, New City, New York 10956 (US). **FORTIER, Genevieve** [CA/CA]; 3700 Gabriella-vallee #403, Ste-Foy, Quebec G1W 5B6 (CA).
- (74) Agent: **KODROFF, Cathy**; Howson and Howson, 501 Office Center Drive, Suite 210, Fort Washington, Pennsylvania 19034 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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, 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).
- Published:**
- with international search report
  - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2006/093743 A1

(54) Title: RECOVERY OF CCI-779 FROM MOTHER LIQUORS

(57) Abstract: The invention provides a process for recovering CCI-779 from mother liquors.

## RECOVERY OF CCI-779 FROM MOTHER LIQUORS

### BACKGROUND OF THE INVENTION

5 This invention relates to the recovery of CCI-779 from mother liquors.

CCI-779 (rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid) is an ester of rapamycin, which has demonstrated significant inhibitory effects on tumor growth in both *in vitro* and *in vivo* models. CCI-779 binds to and forms a complex with the cytoplasmic protein FKBP, which inhibits an enzyme,  
10 mTOR (mammalian target of rapamycin, also known as FKBP12-rapamycin associated protein [FRAP]). Inhibition of mTOR's kinase activity inhibits a variety of signal transduction pathways, including cytokine-stimulated cell proliferation, translation of mRNAs for several key proteins that regulate the G1 phase of the cell cycle, and IL-2-induced transcription, leading to inhibition of progression of the cell cycle from G1 to S.  
15 CCI-779 has been demonstrated to be effective in multiple applications, including inhibition of central nervous system cancer, leukemia, breast cancer, prostate cancer, melanoma, gliomas, and glioblastoma.

The preparation and use of hydroxyesters of rapamycin, including CCI-779, is disclosed in US Patent No. 5,362,718. A regioselective synthesis of CCI-779 is described  
20 in US Patent No. 6,277,983. However, the yield of CCI-779 resulting is only in the range of 70-80%. Still another regioselective synthesis is described in US Patent Publication No. US 2005-0033046 A1. Recrystallization of CCI-779 is necessary in order to obtain crystalline product for use in clinical applications.

What is needed is a process for recovering additional crystalline CCI-779 from the  
25 mother liquors obtained as a by-product of CCI-779 crystallization.

### SUMMARY OF THE INVENTION

The invention provides a process for the recovery of CCI-779 from mother liquors. The process includes concentrating the mother liquor, treating the concentrated  
30 CCI-779 with a buffer, drying and concentrating the organic layer, and recrystallizing the CCI-779, preferably from ether.

00054

In another embodiment, the mother liquor obtained from the process is used in the process in order to obtain additional yields. In other embodiments, the process is repeated multiple times.

Other aspects and advantages of the invention will be apparent from the following  
5 detailed description of the invention.

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a novel method for the recovery of CCI-779 from mother liquors.

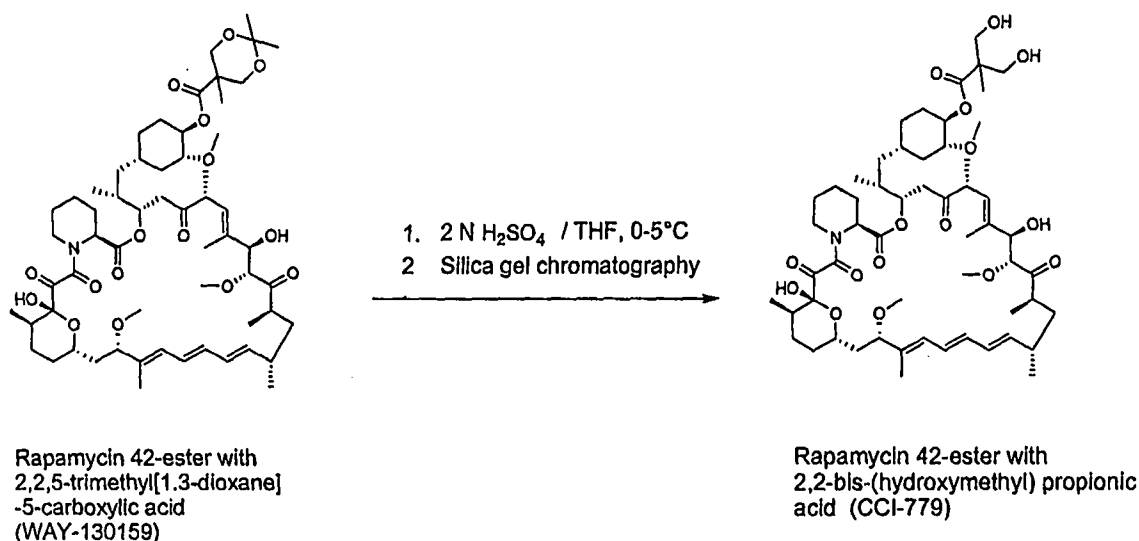
10 CCI-779 (rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid) can exist in the form of two isomers illustrated below in Scheme 2. The CCI-779 recovered from mother liquors in accordance with the invention generally contains about 95 wt% of CCI-779 Isomer B and about 3 wt% Isomer C.

As used herein, the terms **combined yield** or **total combined yield** mean the total  
15 CCI-779 recovered from all recrystallization steps, including initial recrystallization by conventional techniques and CCI-779 recovered from mother liquors by the process of the invention.

In one embodiment, CCI-779 is prepared as described in US Patent No. 5,362,718. In another embodiment, CCI-779 is prepared as described in US Patent  
20 Publication No. US 2005-0033046 A1.

In another embodiment, CCI-779 is obtained from the acidic hydrolysis of rapamycin 42-ester with 2,2,5-trimethyl[1.3-dioxane]-5-carboxylic acid. In one embodiment this is accomplished using sulfuric acid followed by silica gel chromatography. The acidic hydrolysis is described in US Patent No. 6,277,983 (Shaw,  
25 *et al.*). Scheme 1 herein summarizes the hydrolysis process. Following hydrolysis, recrystallization is accomplished using conventional techniques. In one embodiment, recrystallization is performed with ether. Typically, the CCI-779 obtained from recrystallization has a B:C isomeric ratio in the range of about 30 : 1 to about 35 : 1, and a yield in the range of about 70% to about 80%, or about 72% to about 76%. In one  
30 embodiment, the CCI-779 obtained from recrystallization has a B:C isomeric ratio of about 32 : 1 and a yield of about 74%.

Scheme 1



5

The by-products of the recrystallization process are mother liquors containing additional CCI-779. Typically, the amount of CCI-779 present in the mother liquors is 20% or more of the product after recrystallization. In one embodiment, 25 to 26% of the CCI-779 product is present in the mother liquors. Further, the CCI-779 in these mother

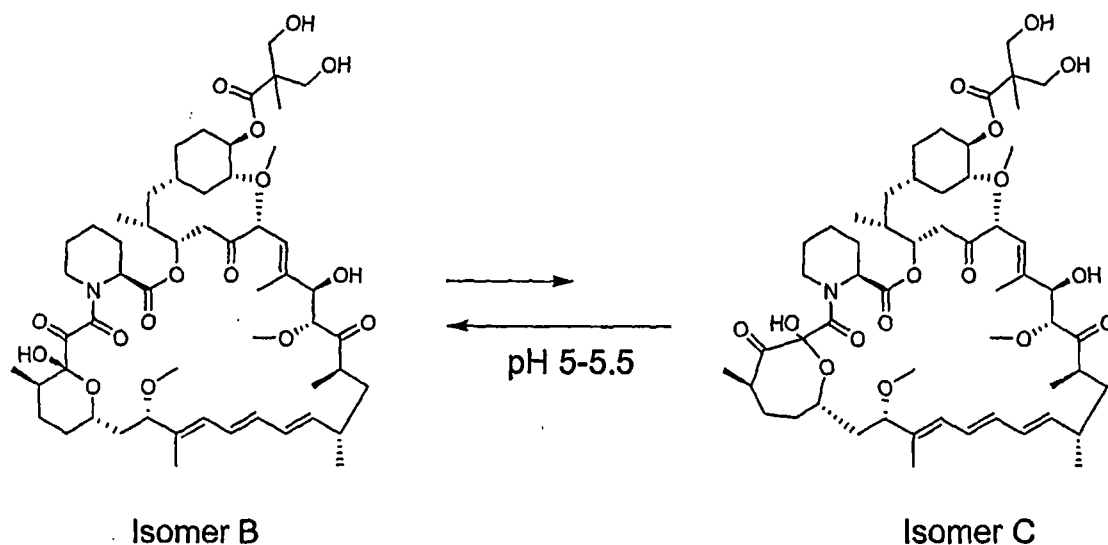
10 liquors contains a higher proportion of CCI-779 isomer C, *i.e.*, a lower B:C ratio, than is typically found in CCI-779. In one embodiment, the B:C isomer ratio in the mother liquors is in the range of about 1.5 : 1 to 3 : 1, about 1.5 : 1 to 2.5 : 1, about 2 : 1 or about 1.6 : 1.

The presence of a greater percentage of isomer C in mother liquors, as opposed to

15 that in the crystalline CCI-779, indicates a higher solubility of isomer C in the crystallization solvent. While not wishing to be bound by theory, isomer C is believed to be less crystalline than isomer B, leading to the increased presence of isomer C in the mother liquors. Applicants have discovered that the isomeric ratio can be increased in order to recover additional yield from mother liquors through modification of the pH.

20 Scheme 2 herein illustrates the desired isomeric shift.

Scheme 2



5 Mother liquors obtained from the crystallization of CCI-779, as described above, are first concentrated under reduced pressure. The resulting foam is combined with a buffer system, *i.e.*, a pH adjusting buffer (buffer solution) and solvent. In one embodiment, the pH of the buffer is approximately 5 to 6.5. In another embodiment, the pH of the buffer is approximately 5 to 5.5.

10 In one embodiment, the buffer solution contains sodium acetate. In other embodiments, the buffer solution contains potassium acetate or zinc acetate. In still other embodiments, the buffer solution contains a mixture of sodium acetate, potassium acetate, and/or zinc acetate. In one embodiment, the solvent is an organic solvent. In a further embodiment, the organic solvent is acetone. In still other embodiments, the organic solvent is tetrahydrofuran, acetonitrile, or acetic acid. In other embodiments, the solvent is a mixture of solvents, *e.g.*, a mixture of acetone, tetrahydrofuran, acetonitrile, and/or acetic acid. In one embodiment, the volume ratio of solvent to buffer is between 1.5 to 1.1 : 1.0. In another embodiment, the volume ratio is 1.1 : 1.0. Other buffer systems, solutions, solvents, and volume ratios to adjust the pH are contemplated by the invention and would be known to one of skill in the art.

20 The solution of residual foam, from the mother liquors, and buffer system (*i.e.*, buffer solution and solvent) is mixed. In one embodiment, the solution is mixed under

nitrogen at a temperature of approximately 20 to 25°C for 24 hours. In other embodiments, the solution is mixed for 48 hours. The length of time may be adjusted in order to maximize the ratio of isomer B to isomer C. In another embodiment, the ratio is monitored during the mixing, for example, by HPLC.

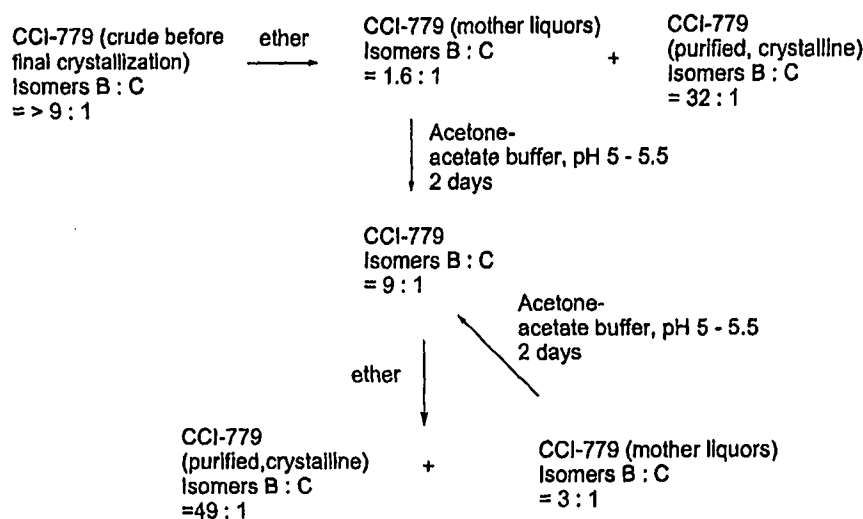
5       Following mixing, the product is separated by conventional means. In one embodiment, the mixture is diluted with ethyl acetate and washed with a brine solution. This is followed by washing of the organic layer (or organic layers combined) with water and brine. The organic layer is then dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, generating a foam. Other methods of separating the product would be  
10   known to one of skill in the art, and are contemplated by the invention. The method of separating the product comprises addition of an organic medium so as to form the organic layer. Following separation, the foam is recrystallized by conventional techniques, e.g., precipitation. In one embodiment, the foam is recrystallized from an ether. In further embodiments, the ether is diethyl ether, or t-butyl methyl ether. As solvent for  
15   recrystallization there may also be used acetonitrile, a mixture of ether with hexanes or heptane, or a mixture of t-butyl methyl ether with hexanes or heptane. In still a further embodiment, the ether is diethyl ether. In one embodiment, the precipitated CCI-779 may be dried, for instance, under vacuum by conventional techniques.

20       In one embodiment, the recrystallized CCI-779 has a B:C isomer ratio greater than about 30:1. In other embodiments, the recrystallized CCI-779 has a B:C isomer ratio of about 45:1, or about 49:1, or greater. In still other embodiments, the recrystallized CCI-779 has a B:C isomer ratio of about 55:1, or about 57:1, or greater.

25       In other embodiments, the process is repeated using the mother liquors obtained from the process in order to obtain a desired total yield of CCI-779. In one embodiment, the total combined yield achieved by the process of the invention is about 90%, or about 95%, or greater. In other embodiment, the total combined yield achieved is about 98%, or greater. Scheme 3 below illustrates the process.

10058

Scheme 3



5

The following example is illustrative of the present invention, but is not a limitation thereof.

#### EXAMPLE

10

##### Recovery of CCI-779 from mother liquors:

The acetate buffer (pH 5-5.5) was prepared by adding 400 ml of water to a suitable container followed by 5.5 g of sodium acetate and stirred to form a solution. To this solution was added 0.05 M acetic acid (300 ml) and stirred to form acetate buffer (pH 5-5.5). To a 2-L flask was charged 600 ml of acetone, followed by 545 ml of acetate buffer (pH 5-5.5). The mixture is stirred to form a homogeneous solution as 1.1 : 1 acetone-acetate buffer (pH 5-5.5).

To a 1-L flask was charged 500 g of CCI-779 mother liquor (diethyl ether solvent) (assay contained 7.9 % of CCI-779 with isomeric ratio B:C = 1.6 : 1 ). The mother liquor was concentrated under reduced pressure to obtain 49.85 g of product as a foam. The foam was dissolved in 750 ml of 1.1 : 1 acetone-acetate buffer and mixed under nitrogen at 20 to 25°C for a minimum of 24 h with the progress of the reaction monitored by

00059

HPLC. After one day, the ratio of B:C of a work-up sample was 8.1 : 1 and 9 : 1 after 48 h. The ratio of the two isomers remained the same after 48 h.

The reaction mixture was diluted with 1200 ml of ethyl acetate and washed with 300 ml of brine. The aqueous layer was separated and extracted with 300 ml of ethyl acetate. The organic layers were combined and washed with water (300 ml) and brine (300 ml). The organic layer was dried over sodium sulfate and then concentrated under reduced pressure to obtain 45.45 g of product as pale yellow foam. The foam was recrystallized from ether (180 ml). The product was dried in an vacuum oven at 50-55°C to constant weight to obtain 22.5 g of product as a white crystalline solid with purity 93.2 % (isomer B+C) and an isomeric ratio of B : C = 57 : 1. The recovery yield was 57 %.

The mother liquor was concentrated under reduced pressure to obtain 19.5 g of product as a light yellow foam with B:C isomers ~ 3.3 : 1. The foam was treated with 300 ml of acetone-acetate buffer at 20 to 25°C for 48 h. The reaction mixture was diluted with 450 ml of ethyl acetate and washed with 150 ml of brine. The aqueous layer was separated and extracted with 150 ml of ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with water (200 ml), brine (200 ml), and dried over sodium sulfate. After concentration under reduced pressure, 17.24 g of product was obtained as light yellow foam with a B:C isomer ratio of 9 : 1. This material can be recrystallized from ether to obtain more crystalline CCI-779 as described in the process cycle.

20

All patents, publications, and other documents identified herein are incorporated by reference. One of skill in the art will recognize that minor modifications to the conditions and techniques described in the specific embodiments described herein can be varied without departing from the present invention. Such minor modifications and variants are within the scope of the invention as defined by the following claims.

## CLAIMS:

1. A process for recovering CCI-779 from mother liquors, comprising:
  - (a) concentrating the mother liquor;
  - (b) subjecting CCI-779 obtained by concentrating the mother liquor to treatment with a pH adjusting buffer having a pH in the range of about 5 to about 5.5;
  - (c) subjecting the mixture to solvent extraction;
  - (d) drying and concentrating the resultant organic layer; and
  - (e) recrystallizing the CCI-779.
2. The process according to claim 1, wherein steps (a) through (d) are repeated using the mother liquor obtained from step (e).
3. The process according to claim 2, wherein the final combined yield exceeds 95%.
4. The process according to claim 2, wherein the final combined yield exceeds 98%.
5. The process according to any one of claims 1 to 4, wherein the pH adjusting buffer comprises sodium acetate, potassium acetate, or zinc acetate.
6. The process according to claim 5, wherein the pH adjusting buffer comprises sodium acetate.
7. The process according to any one of claims 1 to 6, wherein the pH adjusting buffer is used with acetone, tetrahydrofuran, acetonitrile, or acetic acid as solvent.
8. The process according to claim 7, wherein the pH adjusting buffer is used with acetone as solvent.

9. The process according to any one of claims 1 to 8, wherein an ether is used in recrystallization.

10. The process according to any one of claims 1 to 6, wherein diethyl ether, t-butyl methyl ether, acetonitrile, a mixture of ether with hexanes or heptane, or a mixture of t-butyl methyl ether with hexanes or heptane is used as solvent for recrystallization.

11. The process according to claim 10, wherein the solvent is diethyl ether.

12. The process according to any one of claims 1 to 11, further comprising the steps of:

- (f) precipitating the CCI-779; and
- (g) drying the CCI-779 under vacuum.

13. The process according to any one of claims 1 to 12, wherein the CCI-779 produced thereby has a B:C isomeric ratio greater than 30:1.

14. The process according to any one of claims 1 to 12, wherein the CCI-779 produced thereby has a B:C isomeric ratio greater than 45:1.

15. The process according to any one of claims 1 to 12, wherein ethyl acetate is used as solvent for the solvent extraction.

**RECUPERACIÓN DE CCI-779 A PARTIR DE LICORES MADRE****ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

5           La invención se relaciona con la recuperación del CCI-779 a partir de licores madre.

          El CCI-779 (42-éster de rapamicina con ácido-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico) es un éster de rapamicina, que  
10   ha demostrado efectos inhibidores significativos sobre el crecimiento de los tumores en modelos in vitro e in vivo. El CCI-779 se une a y forma un complejo con la proteína FKBP citoplásmica, que inhibe una enzima, mTOR (objetivo mamífero de rapamicina, también conocido como proteína [FRAP] asociada a  
15   FKBP12-rapamicina). La inhibición de la actividad quinasa mTOR inhibe una variedad de rutas de transducción de señal, que incluyen la proliferación celular estimulada por citoquina, la traducción de mRNA para varias proteína claves que regulan el fago G1 y el ciclo celular, y la trascripción inducida por IL-2,  
20   que conduce a la inhibición de la progresión del ciclo celular a partir de G1 a S. El CCI-779 ha demostrado ser efectivo en múltiples aplicaciones, que incluyen la inhibición de cáncer del sistema nervioso central, leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, melanoma gliomas, y glioblastoma.

25

          La preparación y uso de hidroxieésteres de rapamicina, que incluyen CCI-779, se describe en la Patente Estadounidense No 5,362,718. Una síntesis regioselectiva de CCI-779 se describe en la Patente Estadounidense No 6,277,983. Sin embargo, el producto

00003

del CCI-779 resultante solo está en el rango de 70-80%. Todavía otra síntesis regioselectiva se describe en la publicación de patente Estadounidense No US2005-0033046 A1. La recristalización del CCI-779 es necesaria con el fin de obtener un producto  
5 cristalino para uso en aplicaciones clínicas.

Lo que se necesita es un proceso para recuperar el CCI-779 cristalino adicional a partir de licores madre obtenidos como un subproducto de la cristalización del CCI-779.

10

#### RESUMEN DE LA INVENCION

La invención suministra un proceso para la recuperación del CCI-779 a partir de licores madre. El proceso incluye concentrar  
15 el licor madre, tratar el CCI-779 concentrado con un amortiguador, secar y concentrar la capa orgánica, y recristalizar el CCI-779, preferiblemente a partir de éter.

En otra modalidad, el licor madre obtenido a partir del  
20 proceso se utiliza en el proceso con el fin de obtener rendimiento adicional. En otras modalidades, el proceso se repite múltiples veces. Otros aspectos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

25

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención suministra un método novedoso para la recuperación del CCI-779 a partir de licores madre.

00000

El CCI-779 (42-éster de rapamicina con ácido-3-hidroxí-2-(hidroximetil)-2-metilpropionico) puede existir en la forma de dos isómeros ilustrados adelante en el Esquema 2. El CCI-779  
5 recubierto de licores madre de acuerdo con la invención contiene generalmente aproximadamente 95% en peso de CCI-779 Isómero B y aproximadamente 3% en peso Isómero C.

Como se utiliza aquí, los términos rendimiento combinado o  
10 rendimiento total combinado significan el CCI-779 total recuperado a partir de todas las etapas de recristalización, que incluyen la recristalización inicial por técnicas convencionales y el CCI-779 recubierto a partir de licores madre mediante el proceso de la invención.

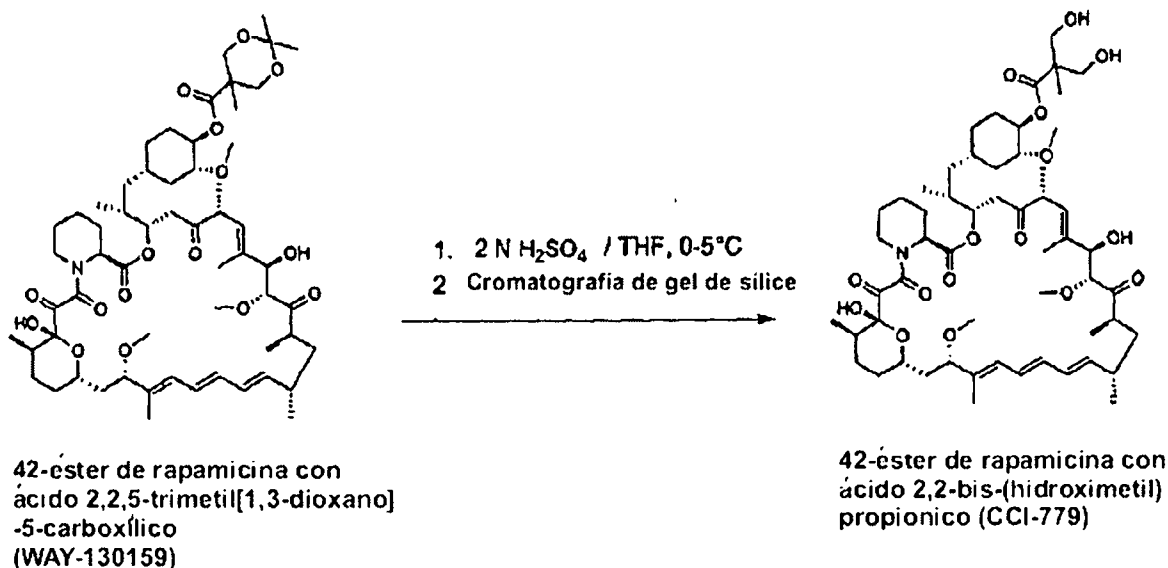
En una modalidad, el CCI-779 se prepara como se describe en la Patente Estadounidense No. 5,362,718. En otra modalidad, el CCI-779 se prepara como se describe en la Publicación de Patente Estadounidense No. US 2005-0033046 A1.

En otra modalidad, el CCI-779 se obtiene a partir de la hidrólisis ácida de 42-éster de rapamicina con ácido 2,2,5-trimetil[1.3-dioxano]-5-carboxílico. En una modalidad esto se logra utilizando ácido sulfúrico seguido por cromatografía de gel  
25 de sílice. La hidrólisis ácida se describe en la Patente Estadounidense No. 6,277,983 (Shaw, et al). El Esquema 1 aquí resume el proceso de hidrólisis. Luego de la hidrólisis, la recristalización se logra utilizando técnicas convencionales. En una modalidad, la recristalización se desarrolla con éter.

00005

Típicamente, el CCI-779 obtenido a partir de la recristalización tiene una proporción isomérica B:C en el rango de aproximadamente 30:1 a aproximadamente 35:1, y un rendimiento en el rango de aproximadamente 70% a aproximadamente 80%, o aproximadamente 72% a aproximadamente 76%. En una modalidad, el CCI-779 obtenido a partir de la recristalización tiene una proporción isomérica B:C de aproximadamente 32:1 y un rendimiento de aproximadamente 74%.

Esquema 1



Los subproductos del proceso de recristalización son licores madre que contienen CCI-779 adicionales. Típicamente, la cantidad de CCI-779 presente en los licores madre es 20% o más del producto después de recristalización. En una modalidad, 25 a 26% del producto CCI-779 está presente en los licores madre. Adicionalmente, el CCI-779 en estos licores madre contiene una proporción mayor del isómero C de CCI-779, es decir, una proporción B:C menor, que se encuentra típicamente en el CCI-779. En una modalidad, la proporción de isómero B:C en los licores

madre esta en el rango de aproximadamente 1.5:1 a 3:1, aproximadamente 1.5:1 a 2.5:1, aproximadamente 2:1 o aproximadamente 1.6:1.

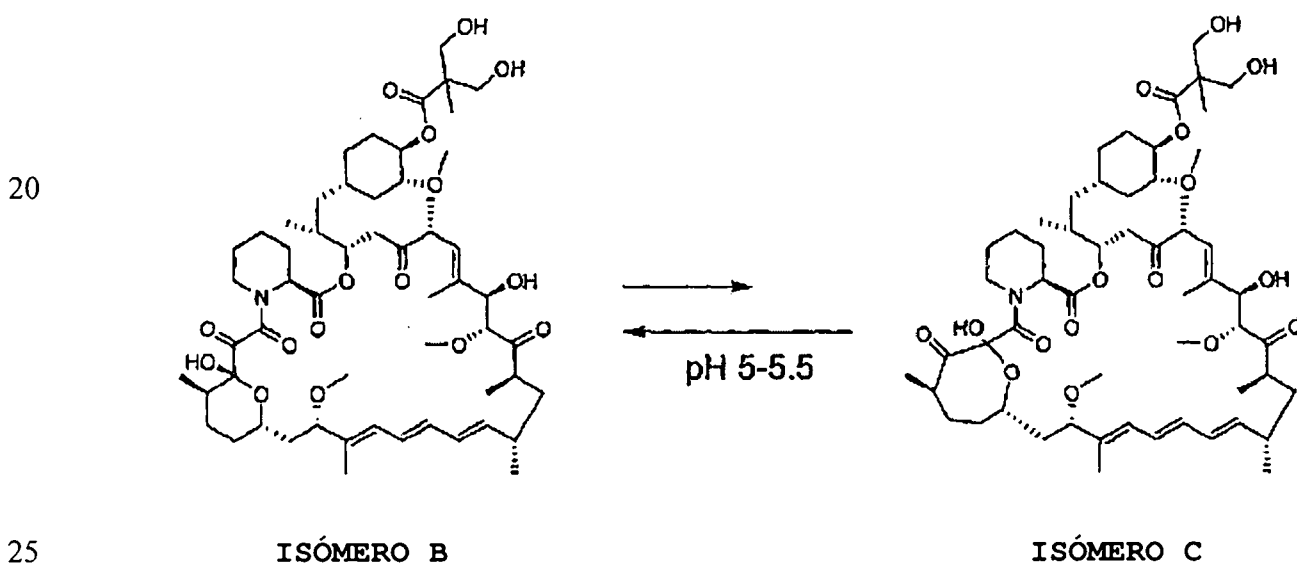
5 La presencia de un mayor porcentaje del isómero C en licores madre, opuesto a aquel en el CCI-779 cristalino, indica una mayor solubilidad del isómero C en el solvente de cristalización. Mientras no se desea estar unido por la teoría, el isómero C se cree que es menos cristalino que el isómero B, que conduce a la

10 presencia incrementada del isómero C en los licores madre. Los solicitantes han descubierto que la proporción isomérica se puede incrementar con el fin de recuperar el producto adicional a partir de licores madre a través de la modificación del pH. El

esquema 2 ilustra aquí el cambio isomérico deseado.

15

Esquema 2



Licores madre obtenidos a partir de la cristalización del CCI-779, como se describió anteriormente, se concentran primero bajo presión reducida. La espuma resultante se combina con un

pH 5.5

sistema amortiguador, es decir, un amortiguador que ajusta el pH (solución amortiguadora) y solvente. En una modalidad, el pH del amortiguador es de aproximadamente 5 a 6.5. En otra modalidad, el pH del amortiguador es de aproximadamente 5 a 5.5.

5

En una modalidad, la solución amortiguadora contiene acetato de sodio. En otras modalidades, la solución amortiguadora contiene acetato de potasio o acetato de zinc. En todavía otras modalidades, la solución amortiguadora contiene una mezcla de acetato de sodio, acetato de potasio, y/o acetato de zinc. En una modalidad, el solvente es un solvente orgánico. En una modalidad adicional, el solvente orgánico es acetona. En todavía otras modalidades, el solvente orgánico es tetrahidrofurano, acetonitrilo, o ácido acético. En otras modalidades el solvente es una mezcla de solventes, por ejemplo, una mezcla de acetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, y/o ácido acético. En una modalidad, la proporción de volumen de solvente a amortiguador está entre 1.5 a 1.1:1.0. En otra modalidad, la proporción de volumen es 1.1:1.0. Otros sistemas amortiguadores, soluciones, solventes, y proporciones de volumen para ajustar el pH se contemplan por la invención y se podrían conocer por el experto en la técnica.

La solución de espuma residual a partir de licores madre, y sistema amortiguador (es decir, solución amortiguadora y solvente) se mezclan. En una modalidad, la solución se mezcla bajo nitrógeno a una temperatura de aproximadamente 20 a 25°C durante 24 horas. En otras modalidades, la solución se mezcla durante 48 horas. La duración del tiempo se puede ajustar con el

B<sup>00000</sup>

fin de maximizar la proporción del isómero B con el isómero C. En otra modalidad, la proporción se monitorea durante la mezcla, por ejemplo, por HPLC.

5        Luego de la mezcla, el producto se separa por medios convencionales. En una modalidad, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con solución salina. Esto es seguido por lavado de la capa orgánica (o capas orgánicas combinadas) con agua o solución salina. La capa orgánica se seca luego sobre  
10 sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida, generando una espuma. Otros métodos para separar el producto se podrían conocer por el experto en la técnica, y se contemplan por la invención. El método de separar el producto comprende la adición de un medio orgánico para formar la capa orgánica. Luego de la  
15 separación, la espuma se recristaliza por técnicas convencionales, por ejemplo, por precipitación. En una modalidad, la espuma se recristaliza a partir de un éter. En modalidades adicionales el éter es dietiléter, o t-butilmetiléter. Como solvente para la recristalización también puede haberse utilizado  
20 acetonitrilo, una mezcla de éter con hexanos o heptano o una mezcla de t-butilmetiléter con hexanos o heptano. En todavía una modalidad adicional, el éter es dietiléter. En una modalidad, el precipitado CCI-779 se puede secar, por ejemplo, bajo vacío por técnicas convencionales.

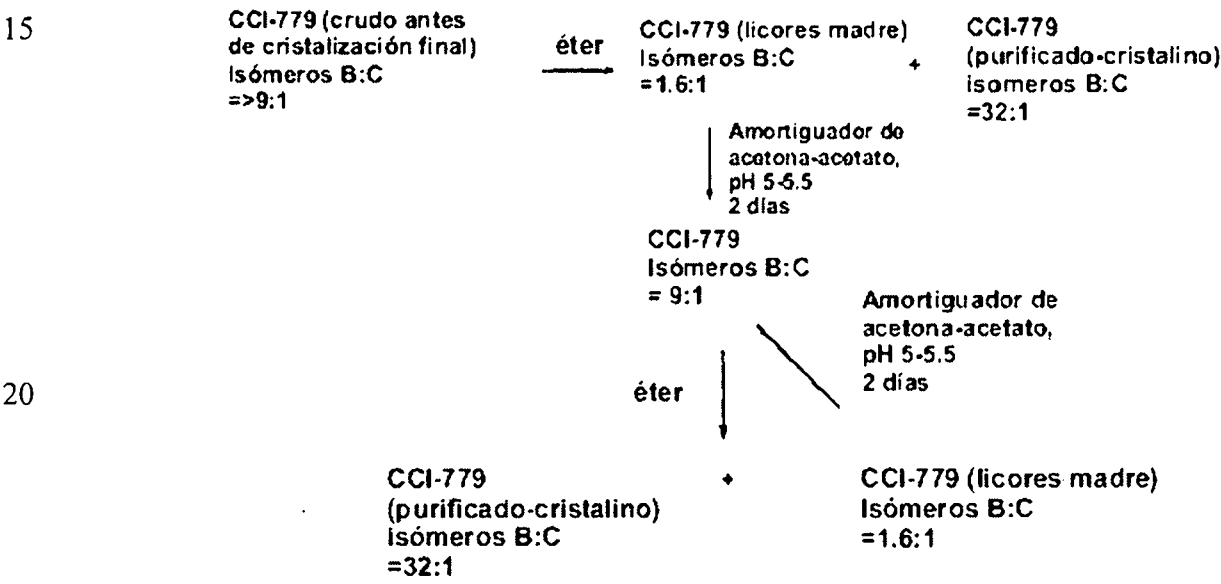
25

En una modalidad, el CCI-779 recristalizado tiene una proporción de isómero B:C mayor de aproximadamente 30:1. En otras modalidades, el CCI-779 recristalizado tiene una proporción de isómero de B:C de aproximadamente 45:1, o aproximadamente 49:1, o

más. En todavía otras modalidades, el CCI-779 recristalizado tiene una proporción de isómero B:C de aproximadamente 55:1, o aproximadamente 57:1, o más.

En otras modalidades, el proceso se repite utilizando los licores madres obtenidos durante el proceso con el fin de obtener un rendimiento total deseado de CCI-779. En una modalidad, el producto total combinado alcanzado por el proceso de la invención es de aproximadamente 90%, o aproximadamente 95%, o más. En otra modalidad, el rendimiento combinado total alcanzado es de aproximadamente 98%, o más. El esquema 3 adelante ilustra el proceso.

Esquema 3



El siguiente ejemplo es ilustrativo de la presente invención, pero no es una limitación de este.

## EJEMPLO

**Recuperación de CCI-779 a partir de licores madre:**

5           Se prepara amortiguador de acetato (pH 5-5.5) al agregar 400 ml de agua a un contenedor adecuado seguido por 5.5 g de acetato de sodio y agitado para formar una solución. A esta solución se agrega ácido acético 0.05 M (300 ml) y se agita para formar amortiguador de acetato (pH 5-5.5). A un frasco de 2-L se carga  
10 600 ml de acetona, seguido por 545 ml de amortiguador de acetato (pH 5-5.5). La mezcla se agita para formar una solución homogénea como amortiguador de acetona-acetato 1.1:1 (pH 5-5.5).

A un frasco de 1-L se cargan 500 g de licor madre de CCI-779  
15 (solvente dietiléter) (ensayo que contiene 7.9% de CCI-779 con proporción isomérica B:C=1.6:1). El licor madre se concentra bajo presión reducida para obtener 49.85 g del producto como una espuma. La espuma se disuelve en 750 ml de 1.1:1 de amortiguador de acetona-acetato y se mezcla bajo nitrógeno de 20 a 25°C  
20 durante un mínimo de 24 h con el progreso de la reacción monitoreado por HPLC. Después de un día, la proporción de B:C de una muestra de trabajo es 8.1:1 y 9:1 después de 48 h. La proporción de los dos isómeros permanece igual después de 48 h.

25           La mezcla de reacción se diluye con 1200 ml de acetato de etilo y se lava con 300 ml de solución salina. La capa acuosa se separa y se extrae con 300 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con agua (300 ml) y solución salina (300 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio

y luego se concentra bajo presión reducida para obtener 45.45 g del producto como una espuma amarilla pálida. La espuma se recristaliza a partir de éter (180 ml). El producto se seca en una horno de vacío a 50-55°C para peso constante para obtener 5 22.5 g de producto como un sólido cristalino blanco con pureza de 93.2% (isómero B+C) y una proporción isomérica de B:C=57:1. El rendimiento de recuperación es 57%.

El licor madre se concentra bajo presión reducida para 10 obtener 19.5 g del producto como una espuma amarilla clara con isómeros B:C ~3.3:1. La espuma se trata con 300 ml de amortiguador de acetona-acetato de 20 a 25°C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluye con 450 ml de acetato de etilo y se lava con 150 ml de solución salina. La capa acuosa se separa y se 15 extrae con 150 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con agua (200 ml), solución salina (200 ml), y se secan sobre sulfato de sodio. Después de concentración bajo presión reducida, se obtiene 17.24 g del producto como una espuma amarilla clara con una proporción de isómero B:C de 9:1. Este 20 material se puede recristalizar a partir de éter para obtener más CCI-779 cristalino como se describe en el ciclo del proceso.

Todas las patentes, publicaciones, y otros documentos identificados aquí se incorporan como referencia. Un experto en 25 la técnica reconocerá que modificaciones menores a las técnicas y condiciones en las modalidades específicas descritas aquí se pueden variar sin apartarse de la presente invención. Tales modificaciones y variantes menores están dentro del alcance de la invención como se define por las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES:**

1. Un proceso para recuperar CCI-779 a partir de licores madre, que comprende:
  - 5 (a) concentrar el licor madre;
  - (b) someter el CCI-779 obtenido al concentrar el licor madre para tratamiento con un amortiguador de ajuste de pH que tiene un pH en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 5.5;
  - 10 (c) someter la mezcla a extracción de solvente;
  - (d) secar y concentrar la capa orgánica resultante; y
  - (e) recristalizar el CCI-779.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  
15 las etapas (a) a (d) se repiten utilizando el licor madre obtenido de la etapa (e).
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el producto final combinado excede el 95%.
- 20 4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el producto final combinado excede el 98%.
5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las  
25 reivindicaciones 1 a 4, en donde el amortiguador de ajuste de pH comprende acetato de sodio, acetato de potasio o acetato de zinc.

B0073

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el amortiguador de ajuste de pH comprende acetato de sodio.
- 5 7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el amortiguador de ajuste de pH se utiliza con acetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, o ácido acético como solvente.
- 10 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el amortiguador de ajuste de pH se utiliza con acetona como solvente.
- 15 9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde se utiliza un éter en la recristalización.
- 20 10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el dietiléter, t-butilmetiléter, acetonitrilo, una mezcla de éter con hexanos o heptanos, o una mezcla de t-butilmetiléter con hexanos o heptano se utiliza como solvente para recristalización.
- 25 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el solvente es dietiléter.

00074

12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende adicionalmente las etapas de:

(f) precipitar el CCI-779; y

5 (g) secar el CCI-779 bajo vacío.

13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el CCI-779 producido tiene por lo tanto una proporción isomérica B:C mayor de  
10 30:1.

14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el CCI-779 producido tiene por lo tanto una proporción isomérica B:C mayor de  
15 45:1.

15. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde se utiliza acetato de etilo como solvente para la extracción de solvente.

00075

**RESUMEN**

La invención suministra un proceso para la recuperación de CCI-779 a partir de licores madre.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/006207

00070

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D498/18

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)  
C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                        | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | US 2005/033046 A1 (CHEW ET. AL.)<br>10 February 2005 (2005-02-10)<br>cited in the application<br>page 4, paragraph 56 - paragraph 57;<br>claims; examples | 1-15                  |
| Y         | WO 2005/010010 A (WYETH)<br>3 February 2005 (2005-02-03)<br>page 3, line 26 - page 4, line 25; claims;<br>examples                                        | 1-15                  |
| A         | US 6 277 983 B1 (SHAW ET. AL.)<br>21 August 2001 (2001-08-21)<br>cited in the application<br>claims; examples                                             | 1-15                  |

☒ 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
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

30 June 2006

Date of mailing of the international search report

06/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Helps, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/006207 000007

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                          | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | US 5 362 718 A (SKOTNICKI ET. AL.)<br>8 November 1994 (1994-11-08)<br>cited in the application<br>claims; examples<br>----- | 1-15                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/006207

00078

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Publication<br>date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------|----|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| US 2005033046                             | A1 | 10-02-2005          | NONE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| WO 2005010010                             | A  | 03-02-2005          | AU 2004259669 A1<br>CA 2528173 A1<br>EP 1646635 A1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 03-02-2005<br>03-02-2005<br>19-04-2006                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| US 6277983                                | B1 | 21-08-2001          | NONE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| US 5362718                                | A  | 08-11-1994          | AT 234307 T<br>AU 679854 B2<br>AU 2247495 A<br>BR 9507323 A<br>CA 2187024 A1<br>CN 1149296 A<br>CY 2378 A<br>CZ 9603052 A3<br>DE 69529897 D1<br>DE 69529897 T2<br>DK 763039 T3<br>EP 0763039 A1<br>ES 2191704 T3<br>HK 1011352 A1<br>HU 77410 A2<br>IL 113179 A<br>JP 3725901 B2<br>JP 9512018 T<br>LV 13038 B<br>NZ 283988 A<br>PL 316948 A1<br>PT 763039 T<br>RU 2134267 C1<br>SK 133096 A3<br>WO 9528406 A1<br>ZA 9503090 A | 15-03-2003<br>10-07-1997<br>10-11-1995<br>30-09-1997<br>26-10-1995<br>07-05-1997<br>04-06-2004<br>13-08-1997<br>17-04-2003<br>06-11-2003<br>05-05-2003<br>19-03-1997<br>16-09-2003<br>13-06-2003<br>28-04-1998<br>15-06-1998<br>14-12-2005<br>02-12-1997<br>20-10-2003<br>28-07-1998<br>17-02-1997<br>30-06-2003<br>10-08-1999<br>09-04-1997<br>26-10-1995<br>14-10-1996 |

00079

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

|                                                                      |                                                                                                                                                        |                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>24 May 2006 (24.05.2006)         | To:<br><br>KODROFF, Cathy<br>Howson and Howson<br>501 Office Center Drive<br>Suite 210<br>Fort Washington, Pennsylvania 19034<br>ETATS-UNIS D'AMERIQUE |                                                                             |
| Applicant's or agent's file reference<br>AM-100921PCT                |                                                                                                                                                        | IMPORTANT NOTIFICATION                                                      |
| International application No.<br>PCT/US2006/006207                   |                                                                                                                                                        | International filing date (day/month/year)<br>22 February 2006 (22.02.2006) |
| International publication date (day/month/year)<br>Not yet published |                                                                                                                                                        | Priority date (day/month/year)<br>02 March 2005 (02.03.2005)                |
| Applicant<br>WYETH et al                                             |                                                                                                                                                        |                                                                             |

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<br>or PCT receiving Office | Date of receipt<br>of priority document |
| 02 March 2005 (02.03.2005) | 60/657,534               | US                                                    | 19 April 2006 (19.04.2006)              |

|                                                                                                                                     |                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br><br>Facsimile No. +41 22 338 82 70 | Authorized officer<br><br>Beate Giffo-Schmitt<br><br>Facsimile No. +41 22 338 82 20<br>Telephone No. +41 22 338 92 41 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                      |                                                       |                                                                                                                                                               |                 |                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA |                                                       | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN<br>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT |                 | <del>000000</del>                                              |
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                |                                                       | (51) Int Cl: C07D 498/18                                                                                                                                      |                 |                                                                |
| 22) Fecha de solicitud:                                                                                                              |                                                       | (71) Solicitante(s) WYETH                                                                                                                                     |                 |                                                                |
| (30) Prioridad                                                                                                                       | (31) No.<br>60/657,534                                | 32) Fecha<br>02/03/05                                                                                                                                         | (33) País<br>US | (72) Inventor(es) SHAW, Chia-cheng,<br>CHEW, Warren y<br>Otros |
|                                                                                                                                      |                                                       |                                                                                                                                                               |                 | (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ                          |
| (85)                                                                                                                                 | Fecha limite inicio fase nacional: 02/10/07           |                                                                                                                                                               |                 | (87) Publicación internacional                                 |
| (86)                                                                                                                                 | Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT |                                                                                                                                                               |                 | Fecha: 08/09/06                                                |
| Fecha de presentación de la solicitud: 22/02/06                                                                                      |                                                       |                                                                                                                                                               |                 | N° publicación: WO/2006/093743                                 |
| No. de solicitud PCT/US2006/006207                                                                                                   |                                                       |                                                                                                                                                               |                 |                                                                |
| (54) Titulo: RECUPERACIÓN DE CCI-779 A PARTIR DE LICORES MADRE                                                                       |                                                       |                                                                                                                                                               |                 |                                                                |

Reivindicación(es):

1. Un proceso para recuperar CCI-779 a partir de licores madre, que comprende:
  - (a) concentrar el licor madre;
  - (b) someter el CCI-779 obtenido al concentrar el licor madre para tratamiento con un amortiguador de ajuste de pH que tiene un pH en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 5.5;
  - (c) someter la mezcla a extracción de solvente;
  - (d) secar y concentrar la capa orgánica resultante; y
  - (e) recristalizar el CCI-779.



No. 07-089193- -00000-0000

Fecha: 2007-08-30 15:57:45 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

## 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 ☐

Claudia M Neva C  
Firma Responsable

Fecha \_\_\_\_\_

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

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

Folio 83

2020  
Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
CORREA ORDOÑEZ ALVARO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
WYETH

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 7 89193           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2006/006207 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 02/10/2007        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 4354              |
|            | Folios                     | 1                 |

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

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

**18 OCT 2007**

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

jfernand