



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-074471- -00003-0000

Fecha: 2010-09-27 17:34:08 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 28

Ref.: Expediente N° 10-074.471

**Solicitud de Patente de Invención Titulada: “DERIVADOS DE OXADIAZOL
ACTIVOS EN 1-FOSFATO DE ESFINGOSINA”**

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref.: P2010/000082

RESPUESTA AL OFICIO No. 10540 NOTIFICADO
POR FIJACION EN LISTA No. 289, DE FECHA 20 DE AGOSTO DE 2010
(EXAMEN DE FORMA)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar respuesta al auto proferido por ese Despacho, dentro del término legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la primera observación del Examinador, me permito adjuntar la traducción del reporte del examen preliminar internacional.
2. En respuesta a la segunda observación del Examinador, me permito aportar junto al presente memorial un (1) documento de cesión debidamente legalizado, según los artículos

3

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD PCT/EP2008/067963

Recuadro No. V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración

Se ha referencia a los siguientes documentos (la numeración es la continuación de aquella en el procedimiento del Capítulo I) :

D3 WO 2007/116866 A (ASTELLAS PHARMA INC (JP) ; HARADA HIRONORI (JP) ; HATTORI KAZUYUKI (JP) ;) 18 de octubre de 2007 citado en la solicitud; & EP 2 003 132 A (ASTELLAS PHARMA INC (JP) 17 de diciembre de 2008

D4 NIGEL COOKEA ET AL: "Sphingosine 1- Phosphate type 1 Receptor Modulators: Recent Advances and Therapeutical Potential" ANNUAL REPORTS IN MEDICINAL CHEMISTRY, SAN DIEGO, US, vol. 42, 1 de enero de 2007, páginas 245- 263, XP008102308 ISSN: 0065- 7743 (retirado en 2007- 11- 07)

D5 VACHAL PETR ET AL: "Highly selective and potent agonists of sphingosine 1-phosphate 1 (S1P1) receptor." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 15 de julio de 2006, vol. 16, no. 14, 15 julio de 2006, páginas 3684- 3687, XP002515397 ISSN: 0960- 894X

D6 YAN LIN ET AL: "SAR studies of 3- arylpropionic acids as potent and selective agonists of sphingosine- 1- phosphate receptor- 1 (S1P1) with enhanced pharmacokinetic properties." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 1 de febrero de 2007, vol. 17, no. 3, 1 de febrero de 2007, páginas 828- 831, XP002515921 ISSN: 0960- 894X

1. Modificaciones

Las modificaciones no se extienden más allá de lo que fue inicialmente presentado.

2. Nota

Las reivindicaciones 10 y 11 se relacionan con materia la cual es considerada por esta Autoridad estar cobijada por provisiones de la Regla 39.1(iv) /67.1(iv) del PCT. La patentabilidad puede depender de la redacción de estas reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como patentable aquellas reivindicaciones sobre el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero podrá permitir reivindicaciones sobre un producto, particularmente sustancias o composiciones para uso en un primer o posterior tratamiento.

3. Novedad

La presente solicitud es novedosa con respecto al Artículo 33(2) del PCT.

4. Nivel Inventivo

La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(3) del PCT, puesto que la materia de las reivindicaciones 1- 11 carece de nivel inventivo por las siguientes razones:

D4 otorga una generalización sobre aquellos compuestos activos frente al receptor S1P. Cita los antecedentes D5 y D6, los cuales se hacen referencia entre sí.

La estructura de los compuestos activos frente al receptor S1P es conocida a partir de D5 en estar compuesta de una sustitución aromática de lado izquierdo, conectada por medio de un heterociclo central a un fenilo (ver la Figura 1) . D5 propone las sustituciones actualmente preferidas de ciano, isopropilo y cloro sobre la sustitución aromática de lado izquierdo la cual es fenilo o piridilo (ver las Tablas 1,3) .

D6 (ver la Figura 1) divulga el mismo compuesto guía que aparece en D5 e indica posiciones para cualquier modificación.

Los compuestos presentes difieren de dicho compuesto guía solamente en que un heteroanillo saturado de 6 miembros adicional a sido condensado en el anillo de fenilo sobre el lado derecho del compuesto.

D3 divulga compuestos activos frente al receptor S1P los cuales comparten una estructura de una sustitución aromática bicíclica (hecha a partir de anillo de 6 miembros condensado en un anillo de 5 o de 6 miembros) , conectado por medio del oxadiazol al fenilo o piridilo (ver la reivindicación 1) .

Los presentes compuestos difieren de los compuestos de D3 cada vez que B (tal cual se define en la presente reivindicación 1) sea la estructura (1) o la estructura (c) por otro sistema anular bicíclico y cada vez que B tenga la estructura (b) , representan selecciones adicionales de D3. (la selección de la estructura (b) a partir de 12 posibilidades para R4 de D3, la selección (o modificación) a partir de un listado de sustituciones para R1) .

El problema técnico objetivo es visto cómo proveer compuestos activos frente al receptor S1P alternativos, que sean útiles para el tratamiento del lupus eritematoso. La solución se da con los presentes compuestos, sus composiciones y sus usos.

Una persona experta tomaría la sugerencia de modificar un compuesto guía a partir de D6; adicionalmente, conocería las ventajas de la modificación al bloquear la posición bencílica (ciclizando sobre el anillo de fenilo) (ver D4, p. 257) . Estaría consciente de D3 y hubiera intentado una alternativa al compuesto bicíclico 23 de D4 por medio de otra ciclización (usando una de las posibilidades de la reivindicación 1 de D3) sobre el anillo de fenilo, y por lo tanto, obteniendo los presentes compuestos.

Por lo tanto, el problema que enfrenta la presente solicitud no puede verse más como simplemente la provisión de compuestos activos frente al receptor S1P. El problema técnico objetivo por resolverse puede ahora solamente verse como la provisión de

4

compuestos adicionales estructuralmente similares para el mismo uso que posean cualquier propiedad inesperada sobre aquellos ya conocidos.

Ante la falta de datos comparativos que soporten cualquier propiedad inesperada de los presentes compuestos, estos compuestos, sus composiciones farmacéuticas y sus aplicaciones no presentan nivel inventivo.

5. Aplicación Industrial

Los compuestos reivindicados tienen utilidad en la medicina, y por lo tanto cumplen con los criterios del Artículo 33(4) del PCT.

Recuadro No. VIII

La reivindicación independiente 2 contiene todas las características de la reivindicación 1, y debería volverse dependiente (Regla 6.4 del PCT) .

Se considera que le falta claridad al alcance de la protección debido a las referencias utilizadas, como por ejemplo en la página 18.

Se asume que los términos fluoroalquilo y fluoroalcoxilo permiten múltiples sustituciones de fluoro; se consideró que CF₃ estaba comprendido en el término fluoroalquilo.

HOJA MODIFICADA

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

en donde

A es fenilo;

R₁ es hasta dos sustituciones seleccionados de manera independiente entre cloro, isopropoxilo, y ciano;

R₂ es hidrógeno o metilo;

B es:

R₃ es hidrógeno, metilo ó (CH₂)₁₋₃CO₂H;

R₄ es hidrógeno.

2. Un compuesto seleccionado entre:

5- (5- {3- cloro- 4- [(1- metiletil) oxi] fenil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il) - 1,2,3,4- tetrahydroisoquinolina

2- [(1- metiletil) oxi] - 5- [3- (1,2,3,4- tetrahydro- 5- isoquinolinilo) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il] benzonitrilo

ácido [5- (5- {3- ciano- 4- [(1- metiletil) oxi] fenil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il) - 3,4- dihidro- 2(1H) - isoquinolinil] acético

ácido 3- [5- (5- {3- ciano- 4- [(1- metiletil) oxi] fenil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il) - 3,4- dihidro- 2(1H) - isoquinolinil] propanóico

ácido 4- [5- (5- {3- ciano- 4- [(1- metiletil) oxi] fenil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il) - 3,4- dihidro- 2(1H) - isoquinolinil] butanóico

2- [(1- metiletil) oxi] - 5- [3- (2- metil- 1,2,3,4- tetrahydro- 5- isoquinolinilo) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il] benzonitrilo

ácido [8- (5- {3- cloro- 4- [(1- metiletil) oxi] fenil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il) - 3,4- dihidro- 2H- cromen- 4- il] acético

ácido 3- [6- (5- {3- cloro- 4- [(1- metiletil) oxi] fenil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il) - 5- metil- 3,4- dihidro- 2(1H) - isoquinolinil] propanóico

ácido [6- (5- {3- cloro- 4- [(1- metiletil) oxi] fenil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il) - 5- metil- 3,4- dihidro- 2(1H) - isoquinolinil] acético

6- (5- {3- cloro- 4- [(1- metiletil) oxi] fenil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il) - 5- metil- 1,2,3,4- tetrahydroisoquinolina

2- [(1- metiletil) oxi] - 5- [3- (5- metil- 1,2,3,4- tetrahydro- 6- isoquinolinilo) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il] benzonitrilo

ácido [6- (5- {3- ciano- 4- [(1- metiletil) oxi] fenil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il) - 5- metil- 3,4- dihidro- 2(1H) - isoquinolinil] acético

ácido 3- [6- (5- {3- ciano- 4- [(1- metiletil) oxi] fenil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il) - 5- metil- 3,4- dihidro- 2(1H) - isoquinolinil] propanóico

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para el tratamiento de condiciones o trastornos mediados por receptores S1P1.
4. El uso según la reivindicación 3, en donde la condición o trastorno es la esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplantes, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, lupus eritematoso, soriasis, lesión por isquemia- reperusión, tumores sólidos, y metástasis tumorales, enfermedades asociadas con la angiogénesis, enfermedades vasculares, condiciones de dolor, enfermedades virales agudas, condiciones intestinales inflamatorias, diabetes dependiente y no dependiente de la insulina.
5. El uso según la reivindicación 3, en donde la condición es el lupus eritematoso.
6. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para fabricar un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones o trastornos mediados por receptores S1P1.
7. El uso según la reivindicación 6, en donde la condición o trastorno es la esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplantes, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, lupus eritematoso, soriasis, lesión por isquemia- reperusión, tumores sólidos, y metástasis tumorales, enfermedades asociadas con la angiogénesis, enfermedades vasculares, condiciones de dolor, enfermedades virales agudas, condiciones intestinales inflamatorias, diabetes dependiente y no dependiente de la insulina.
8. El uso según la reivindicación 6, en donde la condición es el lupus eritematoso.
9. Una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.
10. Un método de tratamiento para condiciones o trastornos que pueden ser mediados por receptores S1P1 en mamíferos incluyendo humanos, dicho método comprende la administración al paciente de una cantidad segura y efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference JEG/PB62782	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2008/067963	International filing date (day/month/year) 19.12.2008	Priority date (day/month/year) 21.12.2007	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D413/04			
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of <u>3</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2009-05-29		Date of completion of this report 17.03.2010	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Skulj, Primož Telephone No. +31 70 340-1960 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2008/067963

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-46 as originally filed

Claims, Numbers

1-11 as amended (together with any statement) under Art. 19 PCT

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

8

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2008/067963

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-11</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-11</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-11</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

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

Reference is made to the following documents (the numbering is continued from the Chapter I procedure):

- D3 WO 2007/116866 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; HARADA HIRONORI [JP]; HATTORI KAZUYUKI [JP];) 18 October 2007 (2007-10-18) cited in the application ; & EP 2 003 132 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 17 December 2008 (2008-12-17)
- D4 NIGEL COOKEA ET AL: "Sphingosine 1-Phosphate Type 1 Receptor Modulators: Recent Advances and Therapeutic Potential" ANNUAL REPORTS IN MEDICINAL CHEMISTRY, SAN DIEGO, US, vol. 42, 1 January 2007 (2007-01-01) , pages 245-263, XP008102308 ISSN: 0065-7743 [retrieved on 2007-11-07]
- D5 VACHAL PETR ET AL: "Highly selective and potent agonists of sphingosine-1-phosphate 1 (S1P1) receptor." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 15 JUL 2006, vol. 16, no. 14, 15 July 2006 (2006-07-15) , pages 3684-3687, XP002515397 ISSN: 0960-894X
- D6 YAN LIN ET AL: "SAR studies of 3-arylpropionic acids as potent and selective agonists of sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) with enhanced pharmacokinetic properties." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 1 FEB 2007, vol. 17, no. 3, 1 February 2007 (2007-02-01) , pages 828-831, XP002515921 ISSN: 0960-894X

1. Amendments

The amendments do not extend beyond the application as originally filed.

2. Note

Claims 10,11 relate to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependant upon the wording of these claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3. Novelty

The present application is novel in the sense of Article 33(2) PCT.

4. Inventive step

The present application does not meet the criteria of Article 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 1-11 does not involve an inventive step for the following reasons:

D4 provides an overview of the compounds active on S1P. It cites documents D5 and D6, which also reference each other.

The structure of S1P active compounds is known from D5 to be composed of a left-hand side aromatic substituent, connected via a central heterocycle to a phenyl [see Figure 1]. D5 proposes the presently preferred cyano, isopropyl and chloro substituents on the left-hand side aromatic substituent which is phenyl or pyridyl [see Tables 1,3].

D6 [see Fig 1] discloses the same lead compound as D5 and indicates positions for modifications.

The instant compounds **differ** from said lead compound **only in that an additional 6-membered saturated heteroring has been condensed to the phenyl ring** on the right side of the compound.

D3 discloses S1P active compounds which share a structure of a bicyclic aromatic substituent (made of a 6 - membered ring **condensed** to either a 5 - or a 6 - membered ring), connected via the oxadiazole to phenyl or pyridyl. [see claim 1].

The instant **differ** from compounds of D3 when B (as defined in present claim 1) is either structure (a) or structure (c) **by an another bicyclic ring system** and where B has the structure (b) they represents **further selections** from D3. [the selection of structure (b) from 12 possibilities for R4 of D3, the selection (or modification) from a list of substituents for R1].

The objective technical problem is seen as the provision of alternative S1P active compounds useful to treat lupus erythematosus. The solution is provided with the instant compounds, their compositions and uses.

A skilled person would follow the suggestion for modification of a lead compound from D6, he would further know the advantage of modification by blocking the benzylic position (cyclizing onto the phenyl ring) [see D4, p.257]. He would be aware of D3 and would have tried alternative to bicyclic compound 23 of D4 by another cyclization (using one of the possibilities of claim 1 of D3) onto the phenyl ring, thus arriving at the present compounds.

Therefore the problem underlying the present application can no longer be seen in simply the provision of compounds active on S1P . The objective technical problem to be solved could now only be seen in the provision of additional structurally similar compounds for the same use **possessing any unexpected properties** over those already known.

In the absence of the comparative data substantiating **any unexpected properties of the instant compounds**, these compounds, their pharmaceutical compositions and applications do not involve an inventive step.

5. Industrial application

The claimed compounds are useful in medicine, consequently they fulfill the criteria of Article 33(4) PCT.

Re Item VIII

The independant claim 2 contains all the features of the independant claim 1, and should be made dependant (Rule 6.4 PCT).

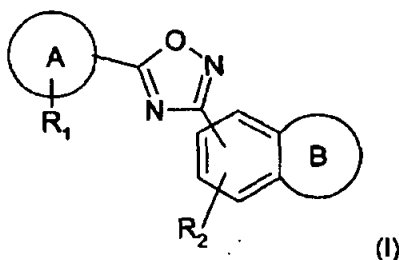
Scope of protection is rendered unclear by the incorporations by reference, such as on p. 18.

It is assumed that the terms fluoroalkyl and fluoroalkoxy allow multiple fluoro substitutions, CF₃ was considered comprised within term fluoroalkyl.

12

Claims

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



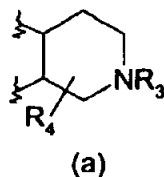
wherein

A is phenyl;

R₁ is up to two substituents independently selected from chloro, isopropoxy, and cyano;

R₂ is hydrogen or methyl ;

B is:



R₃ is hydrogen, methyl or (CH₂)₁₋₃CO₂H;

R₄ is hydrogen.

2. A compound selected from:

5-(5-{3-chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

2-[(1-methylethyl)oxy]-5-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-5-isoquinoliny)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzonitrile

[5-(5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]acetic acid

3-[5-(5-{3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]propanoic acid

AMENDED SHEET

13

4-[5-(5-(3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoliny]butanoic acid

2-[(1-methylethyl)oxy]-5-[3-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-isoquinoliny)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzonitrile

[8-(5-(3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]acetic acid

3-[6-(5-(3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-methyl-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoliny]propanoic acid

[6-(5-(3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-methyl-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoliny]acetic acid

6-(5-(3-Chloro-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

2-[(1-Methylethyl)oxy]-5-[3-(5-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-isoquinoliny)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzonitrile

[6-(5-(3-Cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-methyl-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoliny]acetic acid

3-[6-(5-(3-cyano-4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-methyl-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoliny]propanoic acid

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. Use of a compound according to any one of claims 1 to 2 for the treatment of conditions or disorders mediated by S1P1 receptors.

4. Use according to claim 3, wherein the condition or disorder is multiple sclerosis, autoimmune diseases, chronic inflammatory disorders, asthma, inflammatory neuropathies, arthritis, transplantation, Crohn's disease, ulcerative colitis, lupus erythematosus, psoriasis, ischemia-reperfusion injury, solid tumours, and tumour metastasis, diseases associated with angiogenesis, vascular diseases, pain

14

conditions, acute viral diseases, inflammatory bowel conditions, insulin and non-insulin dependant diabetes.

5. Use according to claim 3, wherein the condition is lupus erythematosus.

6. Use of a compound according to any one of claims 1 to 2 to manufacture a medicament for use in the treatment of conditions or disorders mediated by S1P1 receptors.

7. Use according to claim 6, wherein the condition or disorder multiple sclerosis, autoimmune diseases, chronic inflammatory disorders, asthma, inflammatory neuropathies, arthritis, transplantation, Crohn's disease, ulcerative colitis, lupus erythematosus, psoriasis, ischemia-reperfusion injury, solid tumours, and tumour metastasis, diseases associated with angiogenesis, vascular diseases, pain conditions, acute viral diseases, inflammatory bowel conditions, insulin and non-insulin dependant diabetes.

8. Use according to claim 6, wherein the condition is lupus erythematosus.

9. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 2.

10. A method of treatment for conditions or disorders in mammals including humans which can be mediated via the S1P1 receptors which comprises administering to the sufferer a therapeutically safe and effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A method of treatment according to claim 10, wherein the condition is lupus erythematosus.

MAURICE URREGO V
TRANSLATION OF INTERPRETER OF CAL
INGLES - *Maurice* - *Urrego* - *V*
RES - *Urrego* - *V* - *Urrego* - *V*

16

VISTO QUE GAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED. nos ha autorizado y solicitado hacer la solicitud, y

VISTO QUE GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED, una compañía incorporada en Inglaterra cuya dirección registrada es 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra, desea adquirir de **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED.** el derecho en su totalidad, título e interés en y a la invención y en y a la solicitud, y

VISTO QUE GLAXOSMITHKLINE GROUP LIMITED una compañía incorporada en Inglaterra cuya dirección registrada es Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, Inglaterra, desea de adquirir de GlaxoSmithkline Research and Development el derecho total, título e interés en y a la invención y en y a cualquier solicitud por la invención y cualquier Letras de Patente que sean obtenidas en adelante, en todos los países, incluyendo Los Estados Unidos de América, sus territorios y sus posesiones;

AHORA, POR LO TANTO, a todo a quien esta pueda interesar sea sabido que Yo (nosotros), los inventores, por este medio confirmamos la propiedad de **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** de la invención y de la solicitud en operación de la ley, si bajo las leyes de los Estados Unidos de América, nosotros los inventores tenemos cualquier derecho de propiedad, título e interés en la invención o en la solicitud, (lo cual no creemos que sea el caso y no reclamamos derecho de propiedad título e interés en la invención o en la solicitud basados en la ley Reino Unido), Yo (nosotros) los inventores por lo tanto por este medio asignamos y transferimos dichos derechos de propiedad, título e interés en y a la invención y a la solicitud, incluyendo el derecho a reclamar prioridad de la solicitud respecto a cualquier solicitudes subsiguientes, a **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED.** **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** en cambio conviene en asignar y transferir a **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** su derecho completo, título e interés en y a la invención y en y a la solicitud.

GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED en cambio conviene en asignar y transfiere a **GLAXO GROUP LIMITED** su derecho total, título e interés en todos los países, incluyendo Los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones en y a la invención y en y a la solicitud incluyendo el derecho de reclamar prioridad de la solicitud en respecto de cualquier solicitudes subsiguientes, y en y a cualquier solicitud divisional, continuación o continuación en parte y solicitud posterior, y en y a Certificado Suplementario de Protección, extensión o re otorgamiento subsiguiente, y nosotros los inventores y **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** y **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** por este medio autorizamos y solicitamos cualquier patente que sea otorgada, en todos los países, incluyendo a Los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones para que esta sea otorgada a **GLAXO GROUP LIMITED**;

Y GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED Y GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED por la presente, y nosotros los

IN JUSTICE COURT V.
TRANSLATION OFFICIAL
INCL - PANOL - ENCL - LES
1984

inventores por nuestra propia iniciativa y nuestros respectivos ejecutantes y representantes legales por este medio acordamos y a la solicitud y costo de **GLAXO GROUP LIMITED** proveer la información hacer y ejecutar y entregar cualquier y todos los instrumentos en escritos, y cualquier y todos los actos posteriores, solicitudes, declaración jurada, cesiones y otros documentos que hagan posible y que sean necesarios o deseados para asegurar efectivamente para los intereses de **GLAXO GROUP LIMITED**, sus sucesores y asignados, el derecho total, título e interés en y a la invención en todos los países, incluyendo Los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones.

COMO TESTIGOS aquí y con efecto desde el 21 de diciembre de 2007, los inventores y Peter John GIDDINGS como abogado de **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT y GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** en virtud de un poder otorgado por **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT y GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** han estampado sus firmas respectivas.

Firma ilegible

Firma: **Jag Paul HEER**

Fecha: 26 de marzo de 2009

Firmado por **Peter John GIDDINGS** como el Abogado de **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT Y GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED**

Fecha: 16 de abril de 2009

PB62782WW

CESIÓN

Por este medio hacemos saber que "**Jag Paul HEER de Harlow, Essex, GB y Thomas Daniel HEIGHTMAN c/o Harlow, Essex, GB** (de ahora en adelante llamados "los Inventores") de COMPUESTOS (de ahora en adelante llamado "el invento") por la cual se presentó una solicitud de Letras de Patente en la Oficina de Propiedad Intelectual de El Reino Unido, el día 21 de diciembre de 2007 bajo los números de solicitud 0725101.0 y por la cual se está presentando ahora una solicitud internacional PCT designando a Los Estados Unidos de América. Nosotros autorizamos y solicitamos por este medio que la fecha de solicitud y el número de solicitud internacional PCT, una vez sea conocida, sea insertado aquí entre paréntesis.

PCT Solicitud No PCT/EP2008/067963, presentada el 19 de diciembre de 2008)

Debido a que la invención se hizo en el curso de mis (nuestras) labores, pertenece a mi (nuestro) empleador todo el tiempo, conocida como **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED**. Una compañía incorporada en Inglaterra cuya dirección registrada es 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra y



18

VISTO QUE GAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED. nos ha autorizado y solicitado hacer la solicitud, y

VISTO QUE GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED, una compañía incorporada en Inglaterra cuya dirección registrada es 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra, desea adquirir de **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED.** el derecho en su totalidad, título e interés en y a la invención y en y a la solicitud, y

VISTO QUE GLAXOSMITHKLINE GROUP LIMITED una compañía incorporada en Inglaterra cuya dirección registrada es Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, Inglaterra, desea de adquirir de GlaxoSmithkline Research and Development el derecho total, título e interés en y a la invención y en y a cualquier solicitud por la invención y cualquier Letras de Patente que sean obtenidas en adelante, en todos los países, incluyendo Los Estados Unidos de América. sus territorios y sus posesiones;

AHORA, POR LO TANTO, a todo a quien esta pueda interesar sea sabido que Yo (nosotros), los inventores, por este medio confirmamos la propiedad de **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** de la invención y de la solicitud en operación de la ley, si bajo las leyes de los Estados Unidos de América, nosotros los inventores tenemos cualquier derecho de propiedad, título e interés en la invención o en la solicitud, (lo cual no creemos que sea el caso y no reclamamos derecho de propiedad título e interés en la invención o en la solicitud basados en la ley Reino Unido), Yo (nosotros) los inventores por lo tanto por este medio asignamos y transferimos dichos derechos de propiedad, título e interés en y a la invención y a la solicitud, incluyendo el derecho a reclamar prioridad de la solicitud respecto a cualquier solicitudes subsecuentes, a **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED.** **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** en cambio conviene en asignar y transferir a **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** su derecho completo, título e interés en y a la invención y en y a la solicitud.

GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED en cambio conviene en asignar y transfiere a **GLAXO GROUP LIMITED** su derecho total, título e interés en todos los países, incluyendo Los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones en y a la invención y en y a la solicitud incluyendo el derecho de reclamar prioridad de la solicitud en respecto de cualquier solicitudes subsiguientes, y en y a cualquier solicitud divisional, continuación o continuación en parte y solicitud posterior, y en y a Certificado Suplementario de Protección, extensión o re otorgamiento subsiguiente, y nosotros los inventores y **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** y **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** por este medio autorizamos y solicitamos cualquier patente que sea otorgada, en todos los países, incluyendo a Los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones para que esta sea otorgada a **GLAXO GROUP LIMITED;**

Y GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED Y GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED por la presente, y nosotros los inventores por nuestra propia iniciativa y nuestros respectivos ejecutantes y representantes legales por este medio acordamos y a la solicitud y costo de **GLAXO**



COO
GLAXO

19

GROUP LIMITED proveer la información hacer y ejecutar y entregar cualquier y todos los instrumentos en escritos, y cualquier y todos los actos posteriores, solicitudes, declaración jurada, cesiones y otros documentos que hagan posible y que sean necesarios o deseados para asegurar efectivamente para los intereses de **GLAXO GROUP LIMITED**, sus sucesores y asignados, el derecho total, título e interés en y a la invención en todos los países, incluyendo Los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones.

COMO TESTIGOS aquí y con efecto desde el 21 de diciembre de 2007, los inventores y Peter John GIDDINGS como abogado de **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT** y **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** en virtud de un poder otorgado por **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT** y **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** han estampado sus firmas respectivas.

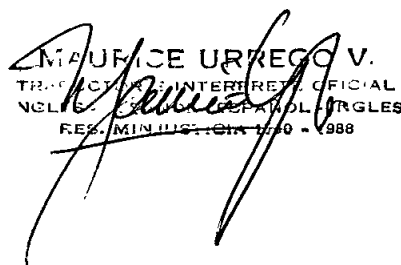
Firma ilegible

Firma: **Thomas Daniel HEIGHTMAN**

Fecha: 26 de marzo de 2009

Firmado por **Peter John GIDDINGS** como el Abogado de **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT Y GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED**

Fecha: 16 de abril de 2009


MAURICE URREGO V.
TRANSCRYBER, INTERPRETER, OFFICIAL
NOTARY PUBLIC, SAN FRANCISCO, CALIFORNIA
RES. MIN. JUST. GEN. 1750 - 1988

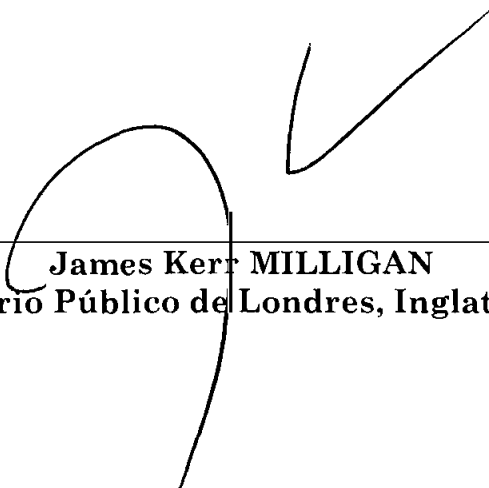
20.19.12
4338
JKM43385/01
Colombia x 1

Yo, el infrascrito, **James Kerr MILLIGAN**, Notario Público con vecindad y ejercicio en la Ciudad de Londres (Inglaterra), por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE los documentos adjuntos en idioma inglés son copias fieles y exactas de las páginas que forman en conjunto un documento único de Cesión original, habiendo yo, el Notario, cotejado dichas copias con los referidos documentos originales y, al hacerlo, comprobado que concuerdan exactamente.

Y PARA QUE CONSTE Y OBRE los efectos conducentes, expido la presente, que firmo y sello en Londres (Inglaterra), el día de hoy, catorce de junio del año dos mil diez.



James Kerr MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/à Londres
6. Certified/Attesté
the/le **15 June 2010**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **I533247**
9. Stamp
timbre
10. Signature. **J. Casey**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5th October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the content of the document is correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the content.

21

ASSIGNMENT

WHEREAS I/WE, **Jag Paul HEER** of Harlow, Essex, GB and **Thomas Daniel HEIGHTMAN** c/o Harlow, Essex, GB (hereinafter called "the inventor(s)") have invented or discovered "**Compounds**" (hereinafter called "the invention") for which an application for Letters Patent in the *United Kingdom* was filed on **21-Dec-2007** under application number **0725101.0**, and for which a PCT international application is now being filed designating the United States of America. I/We hereby authorize and request that the filing date and PCT International application number, when known, be inserted here in parentheses;

(PCT Application No **PCT/EP2008/067963**, filed **19-Dec-2008**)

WHEREAS the invention, being made in the course of my employment, belongs to my/our employer at that time, namely **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** a company incorporated in England whose registered address is 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England, and

WHEREAS GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED has authorised and requested our making the application, and

WHEREAS GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED, a company incorporated in England whose registered address is 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England, is desirous of acquiring from **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** the whole right, title and interest in and to the invention and in and to the application, and

WHEREAS GLAXO GROUP LIMITED a company incorporated in England whose registered address is Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, England, is desirous of acquiring the whole right, title and interest in and to the invention and in and to any applications for the invention and any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern be it known that I/we, the inventor(s) ²⁷ hereby confirm the ownership by **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** of the invention and the application by operation of law and, if under the law of the United States of America I/we the inventor(s) have any ownership right, title and interest in and to the invention and the application, (which I/we do not believe to be the case and claim no ownership right, title or interest in and to the invention and to the application based on the law of the United Kingdom), I/we the inventor(s) nevertheless hereby assign and transfer such ownership right, title and interest in and to the invention and to the application, including the right to claim priority from the application in respect of any subsequent applications, to **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED. GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** in turn hereby assigns and transfers to **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT** its whole right, title and interest in and to the invention and in and to the application.

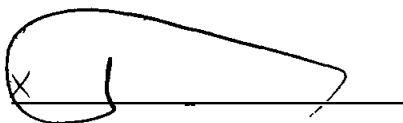
GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED in turn hereby assigns and transfers to **GLAXO GROUP LIMITED** its whole right, title and interest in all countries, including the United States of America, its territories and possessions in and to the invention and in and to the application including the right to claim priority from the application in respect of any subsequent applications, and in and to any divisional application, continuation or continuation in part application thereof, and in and to any Supplementary Protection Certificate, extension or re-issue thereof, and I/we the inventor(s) and **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** hereby authorise and request any patent arising therefrom, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions, be issued to **GLAXO GROUP LIMITED**;

AND GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** hereby, and I/we the inventor(s) for myself/ourselves and my/our respective executors and legal representatives hereby, agree at the request and cost of **GLAXO GROUP LIMITED** to provide information and make execute and deliver any and all other instruments in writing, and any and all further acts, applications, papers, affidavits, assignments and other documents which may be possible and are necessary or desirable to more effectually secure to and vest in **GLAXO GROUP LIMITED**, its successors and assigns,

the whole right, title and interest in and to the invention and in and to the application hereby assigned and transferred in all countries, including the United States of America, its territories and possessions.

IN WITNESS whereof and with effect from the **21-Dec-2007**, the inventor(s) and **Peter John GIDDINGS** as Attorney of **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT** and **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** by virtue of a Powers of Attorney granted by **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT** and **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** have hereunto set their respective hands.

SIGNED by Jag Paul HEER:

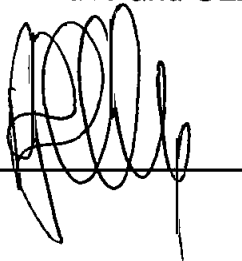


Date: X 26th March 2004

SIGNED by Thomas Daniel HEIGHTMAN: _____

Date: _____

SIGNED by Peter John GIDDINGS as the Attorney of **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT** and **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED**



16 APR 2009

Date: _____

28

ASSIGNMENT

WHEREAS I/WE, **Jag Paul HEER** of **Harlow, Essex, GB** and **Thomas Daniel HEIGHTMAN** c/o **Harlow, Essex, GB** (hereinafter called "the inventor(s)") have invented or discovered "**Compounds**" (hereinafter called "the invention") for which an application for Letters Patent in the **United Kingdom** was filed on **21-Dec-2007** under application number **0725101.0**, and for which a PCT international application is now being filed designating the United States of America. I/We hereby authorize and request that the filing date and PCT International application number, when known, be inserted here in parentheses;

(PCT Application No **PCT/EP2008/067963**, filed **19-Dec-2008**)

WHEREAS the invention, being made in the course of my employment, belongs to my/our employer at that time, namely **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** a company incorporated in England whose registered address is 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England, and

WHEREAS GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED has authorised and requested our making the application, and

WHEREAS GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED, a company incorporated in England whose registered address is 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England, is desirous of acquiring from **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** the whole right, title and interest in and to the invention and in and to the application, and

WHEREAS GLAXO GROUP LIMITED a company incorporated in England whose registered address is Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, England, is desirous of acquiring the whole right, title and interest in and to the invention and in and to any applications for the invention and any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions;

25

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern be it known that I/we, the inventor(s), hereby confirm the ownership by **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** of the invention and the application by operation of law and, if under the law of the United States of America I/we the inventor(s) have any ownership right, title and interest in and to the invention and the application, (which I/we do not believe to be the case and claim no ownership right, title or interest in and to the invention and to the application based on the law of the United Kingdom), I/we the inventor(s) nevertheless hereby assign and transfer such ownership right, title and interest in and to the invention and to the application, including the right to claim priority from the application in respect of any subsequent applications, to

GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED. GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED in turn hereby assigns and transfers to **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT** its whole right, title and interest in and to the invention and in and to the application.

GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED in turn hereby assigns and transfers to **GLAXO GROUP LIMITED** its whole right, title and interest in all countries, including the United States of America, its territories and possessions in and to the invention and in and to the application including the right to claim priority from the application in respect of any subsequent applications, and in and to any divisional application, continuation or continuation in part application thereof, and in and to any Supplementary Protection Certificate, extension or re-issue thereof, and I/we the inventor(s) and **GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED** and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** hereby authorise and request any patent arising therefrom, in all countries, including the United States of America, its territories and possessions, be issued to **GLAXO GROUP LIMITED**;

AND GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED and **GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED** hereby, and I/we the inventor(s) for myself/ourselves and my/our respective executors and legal representatives hereby, agree at the request and cost of **GLAXO GROUP LIMITED** to provide information and make execute and deliver any and all other instruments in writing, and any and all further acts, applications, papers, affidavits, assignments and other documents which may be possible and are necessary or desirable to more effectually secure to and vest in **GLAXO GROUP LIMITED**, its successors and assigns, the whole right, title and interest in and to the invention and in and to the application hereby assigned and transferred in all countries, including the United States of America, its territories and possessions.

IN WITNESS whereof and with effect from the 21-Dec-2007, the inventor(s) and Peter John GIDDINGS as Attorney of GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT and GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED by virtue of a Powers of Attorney granted by GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT and GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED have hereunto set their respective hands.

26

SIGNED by Jag Paul HEER: _____

Date: _____

SIGNED by Thomas Daniel HEIGHTMAN:

x T. D. Heightman x

Date: x 6th May 2009 x

SIGNED by Peter John GIDDINGS as the Attorney of GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT and GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED



Date: 16 APR 2009