

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-38894

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE ALDEHIDOS DE POLIETILENGLICOL"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C08G 65/329

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORED A RICAURTE

22. BOGOTÁ, D.C. 19 ENE 2005 T.P. 53.215

LS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 85883894 80000000

Folios: 01

Fecha (RIB): 2005-01-19 16:16:30

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

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

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.890.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: WON, Chee -Youb.

Dirección: 91 Belmont Drive, Livingston, NJ 07039.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/007734Fecha: 18/07/03Publicación Internacional No. WO 2004/013205 A1Fecha: 12/02/04

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE ALDEHIDOS DE POLIETILENGLICOL"

⑦

Clasificación Internacional (51) C08G 65/329

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

24/07/02

(31) Número de Solicitud

60/398,196

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 3.748Fecha: 18-01-05

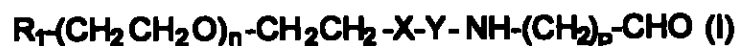
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 3,748
FECHA : ENERO 18 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 85003894 00000000 Folios: 01
Fecha (MM): 2005-01-19 16:16:38
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2929 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLUREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37957012	18/01/2005	3,774,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

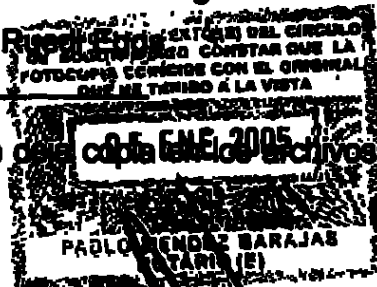
de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

Fdo.: firma ilegible

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se da una copia a los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Oricochea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

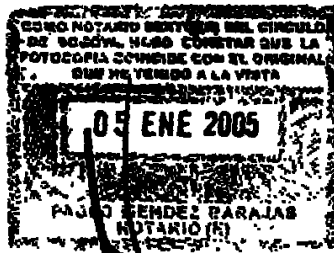
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

7004 SET - 3 P 12 12

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
Pana Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal, and to take such further powers as may be required. We hereby declare from now on, valid and good, all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

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

Given and signed this 17th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuratorship

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Sulza
Basilea

{88

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y ambos ciudadanos y residentes suizos de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien habidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Sulza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Sulza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Sulza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Sulza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{88

6

On this 17th day of August 2004 personally. Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar

17.08.2004
2 Fr.
Dr. Peter Kuster

Allg. Prot. - 4

Dr. Peter Kuster
COMO NOTARIO CUSTODI DEL CUERPO DE BASOIA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE ME TIENDE A LA OTRA
05 ENE 2005
PABLO MENES ARAJAS
NOTARIO

6

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by P. Müller

3. in his/her function as Att. Anst.

4. and certified by the seal of the Gemeinde

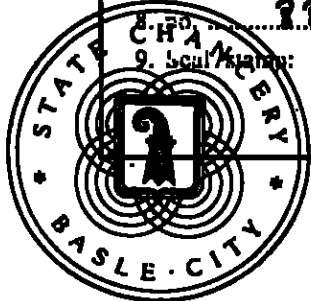
Certified 18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle) 6. on 18. Aug. 2004

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt 2235/13 776

8. for 2235/13 776

9. Seal/Stamp: 10. Signature: P. Müller



Expediente No			No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA <i>x</i>	<i>1</i>	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: <i>Arte Final</i>			

7

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/07734

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C08G65/329 C07C47/198

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C08G C07C

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

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

EPO-Interno, Dato WPI, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 5 252 174 A (HARRIS J MILTON ET AL) 12 de Octubre de 1993 (1993-10-12) reivindicaciones 1, 2 columna 4-5	1-22
A	WO 00 24697 A (UNIV UTAH RES FOUND; BAUDYS MIROSLAV (US); KIM SUNG WAN (US); LIU) 4 de Mayo de 2000 (2000-05-04) reivindicaciones 1-13 página 2, línea 11 – página 3, línea 22	1-22

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

19 de Noviembre 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

28/11/2003

Nombre y dirección de correo de ISA

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

Funcionario autorizado

Kositza, M

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/07734

10

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C08G65/329 C07C47/198

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C08G C07C

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

Electronic data bases 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.
A	US 5 252 714 A (HARRIS J MILTON ET AL) 12 October 1993 (1993-10-12) claims 1,2 column 4-5	1-22
A	WO 00 24697 A (UNIV UTAH RES FOUND ;BAUDYS MIROSLAV (US); KIM SUNG WAN (US); LIU) 4 May 2000 (2000-05-04) claims 1-13 page 2, line 11 -page 3, line 22 -/-	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document outlining 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.

"8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 October 2003

Date of mailing of the international search report

05/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kositza, M

4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/07734

11

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C08G65/329 C07C47/198

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C08G C07C

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.
A	US 5 252 714 A (HARRIS J MILTON ET AL) 12 October 1993 (1993-10-12) claims 1,2 column 4-5	1-22
A	WO 00 24697 A (UNIV UTAH RES FOUND ;BAUDYS MIROSLAV (US); KIM SUNG WAN (US); LIU) 4 May 2000 (2000-05-04) claims 1-13 page 2, line 11 -page 3, line 22 -/-	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document relating to 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

"T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 October 2003

Date of mailing of the international search report

05/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5516 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3015

Authorized officer

Kositza, M

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/07734

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5252714	A	12-10-1993	NONE	
WO 0024697	A	04-05-2000	AU 1325400 A	15-05-2000
			WO 0024697 A1	04-05-2000
			US 6465694 B1	15-10-2002

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

12 de Febrero de 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/013205 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C08G 65/329,
C07C 47/198

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/007734

(22) Fecha de Registro Internacional: 16 de Julio de 2003
(16.07.2003)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
60/398,196 24 de Julio 2002 (20.12.2002) US

(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventores: WON, Chee-Youb; 91 Belmont Drive,
Livingston, NJ 07039 (FR).

(74) Agente: SCHAGER, Frank; 124 Grenzacherstrasse, CH-
4070 Basle (CH).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: "DERIVADOS DE ALDEHIDOS DE POLIETILENGLICOL"

(57) Resumen: Se proporcionan compuestos aldehídos de polietilenglicol. Los procesos de elaboración y uso de tales compuestos, así como también se proporcionan los intermediarios químicos.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 February 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/013205 A1

(51) International Patent Classification⁷: C08G 65/329, C07C 47/198

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/007734

(22) International Filing Date: 16 July 2003 (16.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/398,196 24 July 2002 (24.07.2002) US

(71) Applicant: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventor: WON, Chee-Youb; 91 Belmont Drive, Livingston, NJ 07039 (US).

(74) Agent: SCHAGER, Frank; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Published:
— with international search report

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

(54) Title: POLYETHYLENE GLYCOL ALDEHYDE DERIVATIVES

(57) Abstract: Polyethylene glycol aldehyde compounds are provided. Processes of making and using such compounds, as well as chemical intermediates are also provided.

WO 2004/013205 A1

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

15

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21267	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA#16)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/07734	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16/07/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24/07/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C08G65/329		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases del Reporte - II ☐ Prioridad - III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación . - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 30/01/2004	Fecha de terminación de este reporte 17/02/2004	
Nombre y dirección de la IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 eprmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado STOOS A Teléfono No. (+49-89) 2399 2828	

76

I. Base del reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud según se presentó originalmente.

V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(II) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad Industrial

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención según se define en las reivindicaciones cumple los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir parece que es novedosa, comprende un paso inventivo y es aplicable industrialmente.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference Case 21267	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP03/07734	International filing date (day/month/year) 16/07/2003	Priority date (day/month/year) 24/07/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C08G65/329		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 30/01/2004	Date of completion of this report 17/02/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer STOOS A Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

DERIVADOS DE ALDEHIDOS DE POLIETILENGLICOL

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se proporcionan compuestos aldehídos de polietilenglicol.
Los procesos de elaboración y uso de tales compuestos, así
como también se proporcionan los intermediarios químicos.

20

Caso 21267

La presente invención se refiere a aldehídos de polietilenglicol, y a métodos relacionados de elaboración y uso de tales derivados, como en la pegilación de polipéptidos y
5 otras biomoléculas.

Poli-etilenglicol ("PEG") es un poliéter neutro lineal o ramificado, disponible en varios pesos moleculares. La estructura de PEG es $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$, donde n indica el número de repeticiones de unidades de óxido de etileno en
10 el PEG.

PEG y derivados de PEG se han empleado para modificar una variedad de biomoléculas. Cuando está unido a tales moléculas, el PEG aumenta su solubilidad y aumenta su tamaño, pero posee un pequeño efecto sobre las propiedades deseables. Ventajosamente, las biomoléculas conjugadas con
15 PEG pueden presentar una retención aumentada y un retraso en el metabolismo corporal.

Una variedad de derivados de PEG ha sido desarrollada para tales solicitudes. Tales derivados de PEG están descritos, por ejemplo, en Patente Estadounidense 5,252,714; Patente Estadounidense 5,672,662; Patente Estadounidense 5,959,265; Patente Estadounidense 5,990,237; y Patente Estadounidense 6,340,742.
20

Se han utilizado dos aproximaciones generales para la funcionalización de PEG: (1) cambiando el grupo terminal hidroxilo, a través de una serie de reacciones, a un grupo funcional más activo y/o (2) reacción del PEG bajo condiciones controladas con compuestos bifuncionales en que uno
25

...

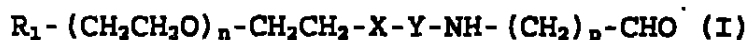
21

de sus grupos funcionales reacciona con el polímero PEG y el otro permanece activo. En la mayoría de casos, deben realizarse muchos pasos para alcanzar los derivados PEG deseados. Los derivados PEG deseados se producen a menudo en pequeñas cantidades y requieren un complicado proceso de purificación para aislarlos. Además, los derivados PEG pueden mostrar unión inespecífica a las biomoléculas de interés, que puede resultar en múltiples PEGs unidos a una biomolécula sencilla y/o la unión de PEG al sitio activo. Múltiples uniones de PEG pueden provocar dificultades en la purificación de la biomolécula pegilada. Múltiples uniones de PEG, y/o pegilación en el sitio activo, puede también encaminar a un descenso en la actividad de la biomolécula.

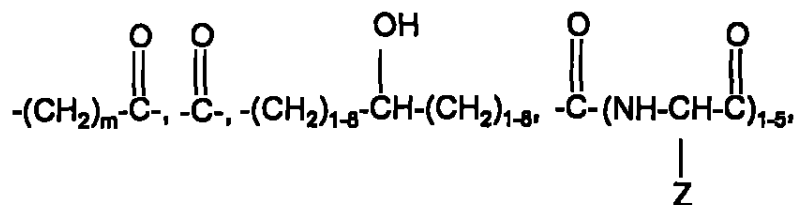
Será, por tanto, ventajoso proporcionar derivados de PEG mejorados, adecuados para la conjugación con variedad de otras moléculas, incluyendo polipéptidos y otras biomoléculas que contienen un grupo α -amino. Sigue siendo una necesidad proporcionar derivados de PEG que puedan producirse en grandes cantidades y pureza, y que puedan conjugarse para proporcionar biomoléculas con mejoradas características de realización

Estos y otros objetos de la presente invención están descritos en mayor detalle a continuación.

Los compuestos de la invención son derivados aldehído de polietilenglicol, que tienen la fórmula general (I):

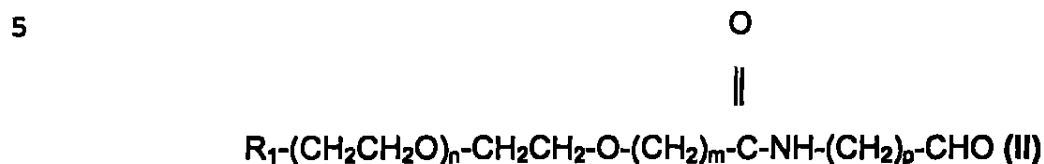


en donde R_1 es un grupo de cabeza, X es O o NH, Y se selecciona del grupo consistente en



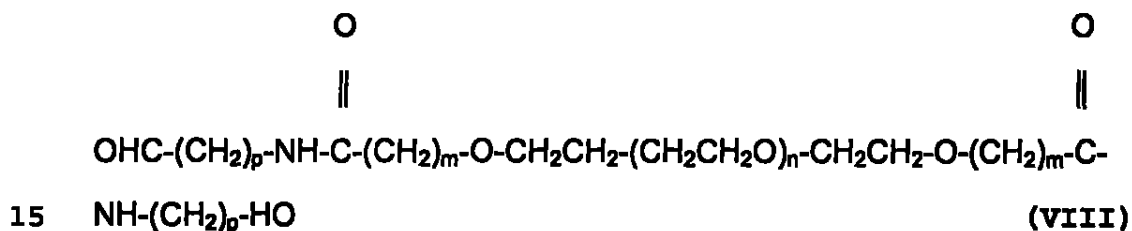
Z es una cadena lateral de un aminoácido, m es de 1 a 17, n es de 10 a 10,000, y p es de 1 a 3.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (II):



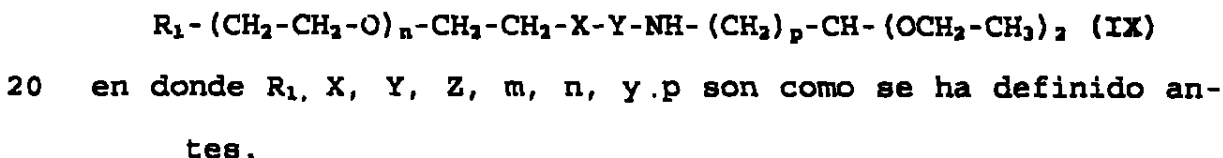
en donde R₁, m, n, y p son como se ha definido antes.

Otra realización preferida de la presente invención proporciona un compuesto aldehído de polietilenglicol bi-funcional de fórmula (VIII):



en donde m, n, y p son como se ha definido antes.

La presente invención también proporciona compuestos intermediarios de fórmula (IX):

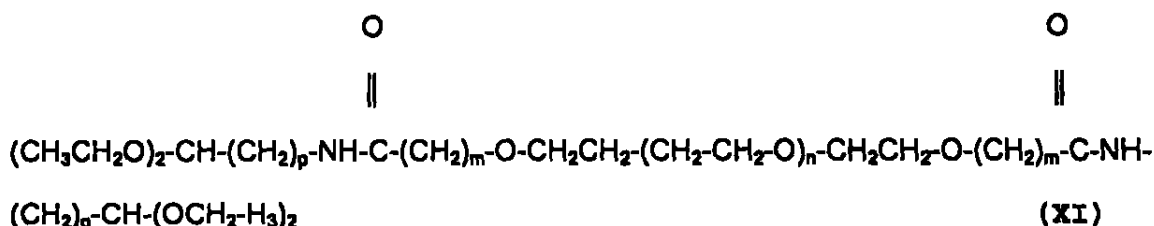


La presente invención además proporciona compuestos intermediarios de fórmula (X):



en donde R_1 , m , n , y p son como se ha definido antes.

5 También se proporciona un compuesto intermediario de fórmula (XI):

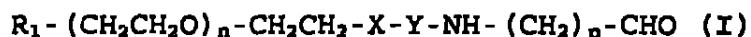


en donde cada m , n , y p es el mismo o diferente y es como se ha definido antes.

La presente invención además proporciona un método de elaborar un aldehído de polietilenglicol que comprende
15 hidrolizar un compuesto de fórmula (IX):



para producir un aldehído de polietilenglicol de fórmula (I):



20 en donde R_1 , X , Y , Z , m , n , y p son como se ha definido antes.

Si la presente invención se refiere a un "método de elaboración", quiere decir un "proceso de elaboración".

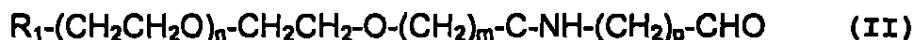
La presente invención también proporciona un método de
25 elaboración de un aldehído de polietilenglicol que comprende hidrolizar un compuesto de fórmula (X):

24



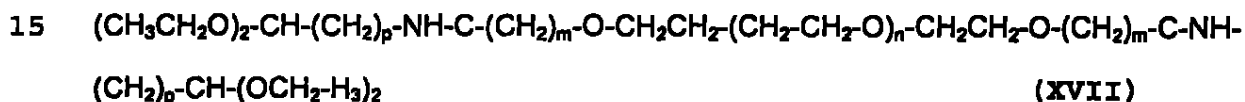
para producir un aldehído de polietilenglicol de fórmula

5 (II):

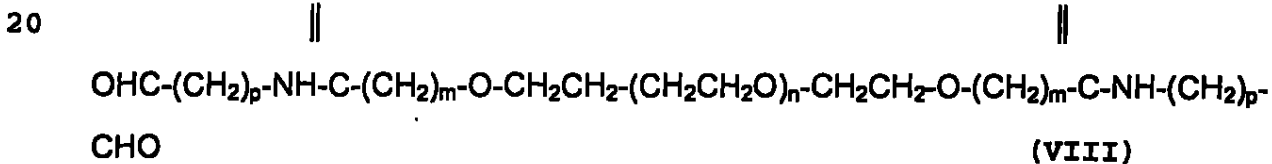


en donde R_1 , m , n , y p son como se ha definido antes.

10 La presente invención proporciona un método de elaboración de un aldehído de polietilenglicol que comprende la hidrólisis de un compuesto de fórmula (XVII):



para producir un aldehído de polietilenglicol de fórmula (VIII):

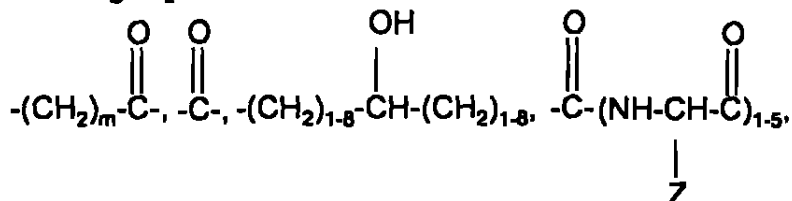
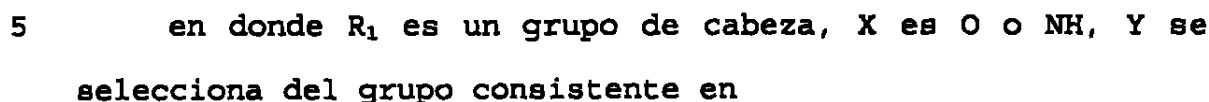


en donde m , n , y p son como se ha definido antes.

La presente invención proporciona una variedad de com-
 25 puestos e intermediarios químicos y métodos que pueden utilizarse en relación con la pegilación de polipéptidos y otras biomoléculas. La presente invención proporciona una nueva estructura química para aldehídos de polietilengli-

25

Los compuestos de la invención son derivados de aldehído de polietilenglicol, con la fórmula general (I):



Z es una cadena lateral de un aminoácido, m es de 1 a 17, n es de 10 a 10,000, y p es de 1 a 3.

Tal como se utiliza aquí el R_1 "grupo de cabeza" es cualquier grupo químico adecuado que, dependiendo de las preferencias, es generalmente no reactivo o generalmente reactivo con otras porciones químicas. El grupo aldehído terminal de la fórmula anterior permite la unión fácil covalente a una porción química de interés, por ejemplo, al grupo α -amino de un polipéptido. El grupo de cabeza R_1 se selecciona para permitir o prevenir bifuncionalidad, por ejemplo, unión covalente a una segunda porción química de interés.

26.

26

lo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, cicloalquilo inferior, alquenilo inferior, cicloalquenilo inferior, arilo, y heteroarilo.

5 Tal como se usa aquí, el término "alquilo inferior", indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada sustituida o sin sustituir, que contiene de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y similares.

10 El término "alcoxilo inferior" indica un grupo alquilo inferior como se ha definido antes que está unido a través de un átomo de oxígeno, siendo ejemplos de grupos alcoxilo inferior metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, n-pentoxilo y similares.
15 lares.

El término "cicloalquilo inferior" indica un grupo cicloalquilo sustituido o sin sustituir que contiene de 3 a 7, preferiblemente de 4 a 6, átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.
20 cloheptilo.

Tal como se usa aquí, el término "alquenilo inferior" indica un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada sustituido o sin sustituir, que contiene de 2 a 7, preferiblemente de 2 a 5, átomos de carbono, por ejemplo, etenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares.
25 butenilo, pentenilo, hexenilo y similares.

El término "cicloalquenilo inferior" indica un grupo cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, que contiene de 4 a 7 átomos de carbono, es decir, ciclobutenilo, ciclopentenilo,

27

tenilo, ciclohexenilo y similares.

El término "arilo" indica un grupo fenilo o naftilo que no está sustituido o opcionalmente mono- o multi- sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, 5 trifluorometilo, hidroxilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, nitro, amino, o fenilo, particularmente por halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluorometilo, hidroxilo, nitro, amino y fenilo.

El término "heteroarilo" indica un grupo heteroaromático de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S, y O. 10

Grupos de cabeza R_1 generalmente no reactivos preferidos incluye metoxilo, hidroxilo, o benciloxilo. Un grupo de cabeza R_1 especialmente preferido es metoxilo. Cuando R_1 es 15 metoxilo los aldehídos y compuestos relacionados, a veces vienen referidos aquí como compuestos "mPEG", en donde la "m" indica metoxilo.

Si el grupo de cabeza R_1 es generalmente reactivo con otras porciones químicas, entonces R_1 es un grupo funcional 20 capaz de reaccionar con algún otro grupo funcional, tal como una amina y/o sulfhidrilo en un péptido y/o proteína. En tal caso, R_1 puede ser un grupo funcional que es capaz de reaccionar fácilmente con grupos electrofílicos o nucleofílicos sobre otras moléculas, al contrario que aquellos grupos 25 que requieren fuertes catalizadores o condiciones de reacción altamente impracticables para poder reaccionar. Si R_1 es relativamente reactivo, el aldehído de polietilenglicol es bifuncional y puede por tanto unirse covalentemente

con dos fracciones químicas.

Ejemplos de grupos adecuados de cabeza R_1 generalmente reactivos incluye: halógeno, epóxido, maleimida, disulfuro de ortopiridilo, tosilato, isocianato, hidrazina hidrato, 5 haluro cianúrico, N-succinimidiloxilo, sulfo-N-succinimidiloxilo, 1-benzotriazoliloxilo, 1-imidazoliloxilo, p-nitrofeniloxilo, y

O

||

10 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{CHO}.$

El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo, o yodo.

Un grupo de cabeza R_1 generalmente reactivo preferido es

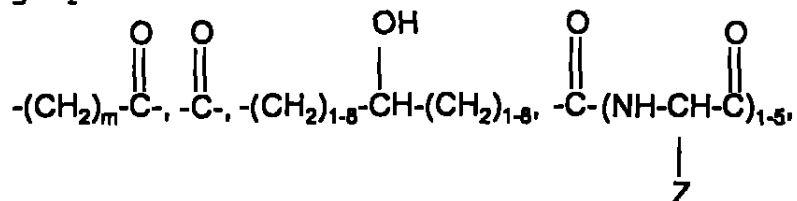
15 O

||

$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{CHO}.$ La utilización de este grupo R_1 resulta en un aldehído de polietilenglicol con grupos aldehído en ambos extremos del aldehído de polietilenglicol. Y concordantemente, el aldehído de polietilenglicol 20 resultante presenta propiedades de unión en ambos extremos. Se podrá apreciar, no obstante, que estos compuestos bifuncionales no necesitan ser perfectamente simétricos, y que los primeros m, n, y/o p pueden ser los mismos o diferentes del segundo m, n, y/o p en la fórmula. Es preferido, no 25 obstante, que el compuesto sea simétrico, indicando que ambos m ilustrados tienen el mismo valor, ambos n poseen el mismo valor, y ambos p poseen el mismo valor.

29

En los compuestos de la presente invención X es O o NH. Preferiblemente, X es O. Además, Y se selecciona del grupo consistente en



en donde Z es una cadena lateral de un aminoácido.

5 En la presente invención, m es de 1 a 17. En una realización preferida, m es de 1 a 14. Más preferiblemente m es de 1 a 7, y aún más preferiblemente, m es de 1 a 4. Más preferido, m es 1.

En el caso de un grupo Y con la estructura general:



15 El grupo Y presenta una unión al aminoácido a través de un enlace peptídico. Concordantemente, esta estructura general resulta en estructuras específicas tan simples como:

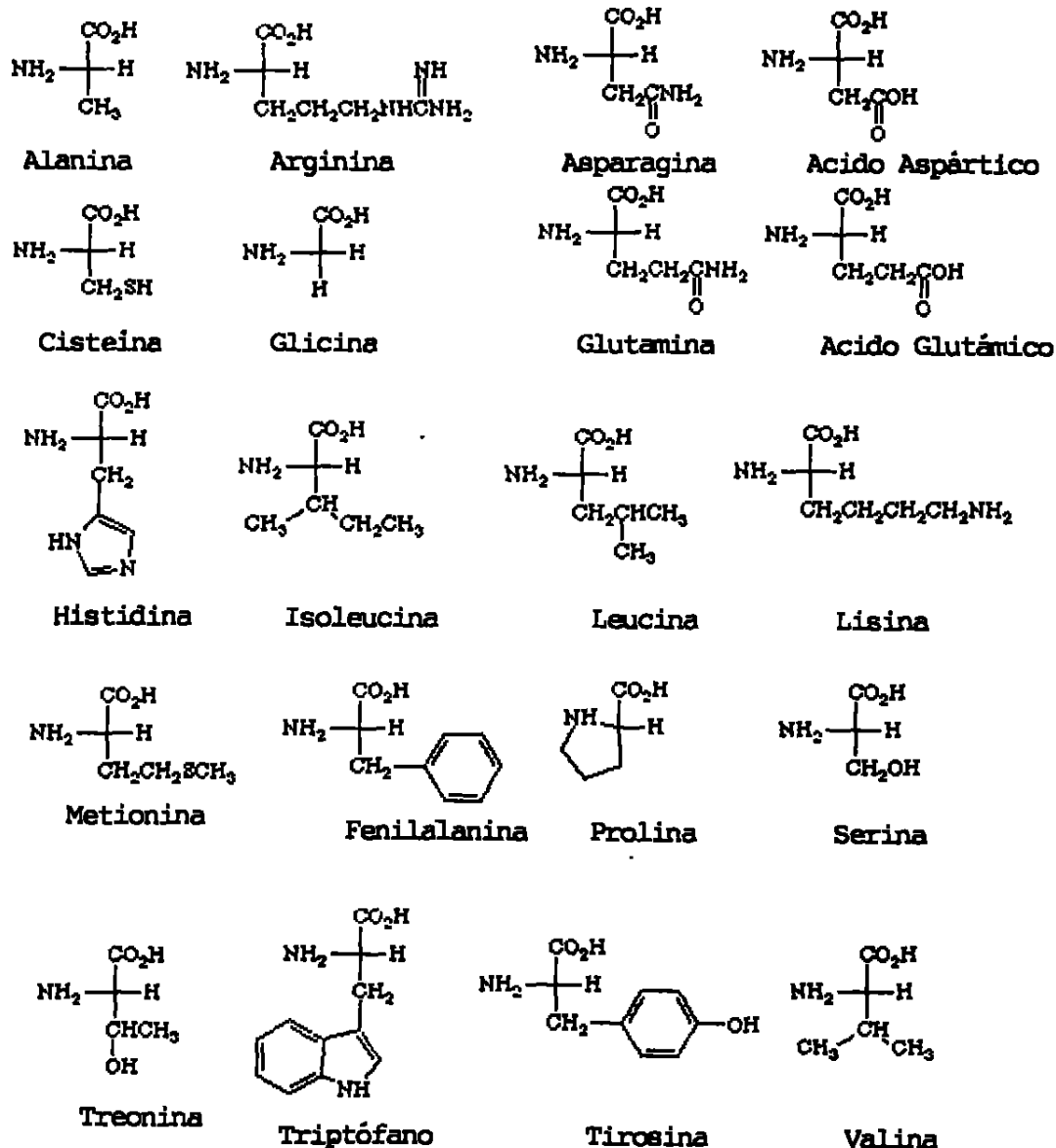


cuando una glicina sencilla se utiliza como aminoácido. Cuando Z es CH₃, entonces el aminoácido es alanina. Si Z es CH₂OH, el aminoácido es serina.

25 Obviamente, son posibles estructuras más complejas

30

cuando se utilizan más aminoácidos y más diferentes, tal como se puede apreciar de un vistazo a las diferentes estructuras de aminoácidos mostradas más abajo. Preferiblemente, solo se utiliza un aminoácido.



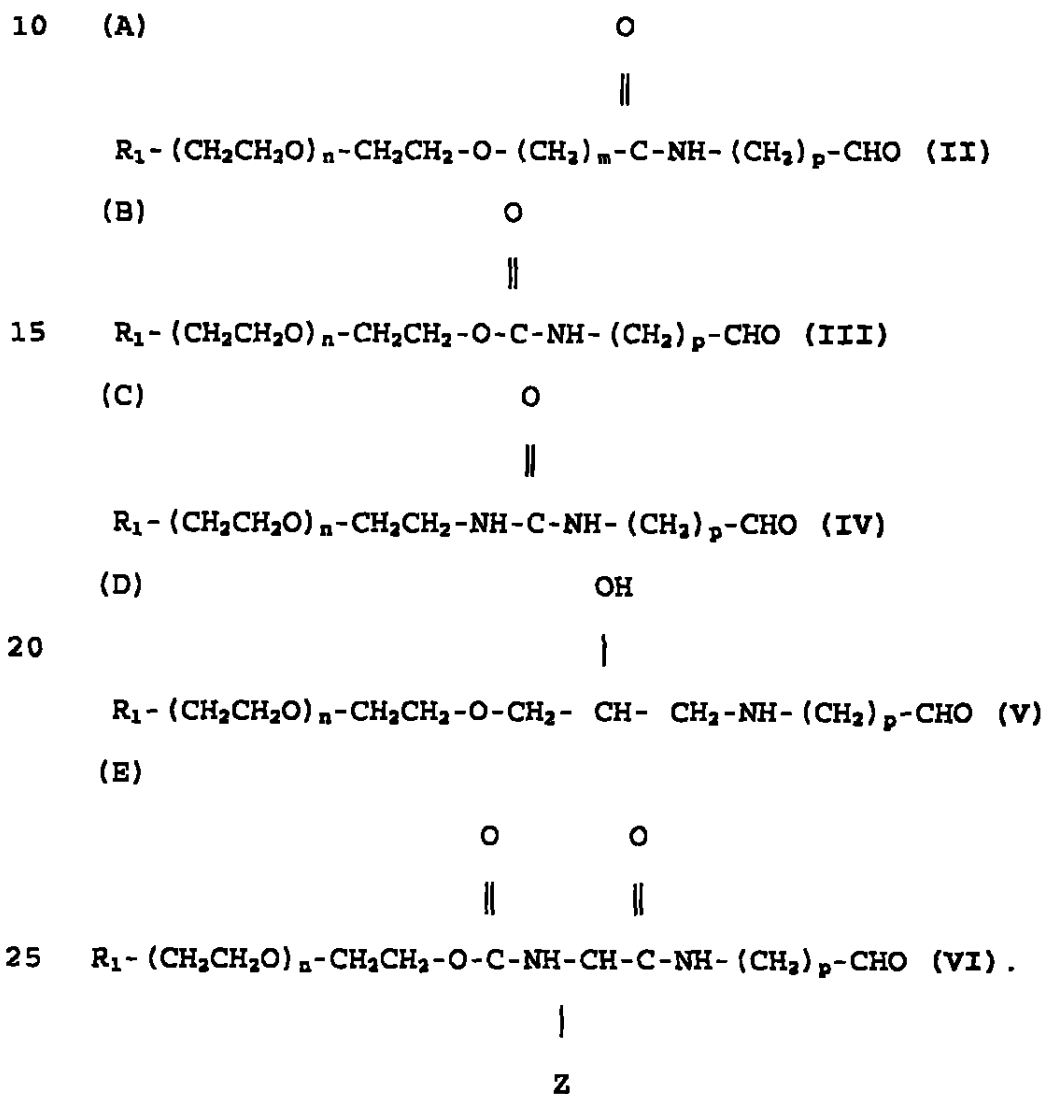
5 En la presente invención, n es de 10 a 10,000. En una realización preferida de la presente invención n es de 20 a 5,000. Preferiblemente, n es de 50 a 2,500, aún más preferiblemente n es de 75 a 1,000. Lo más preferible, que n sea de 100 a 750.

31

En la presente invención, p es de 1 a 3. Preferiblemente, p es 3.

En realizaciones preferidas, p es 3, R₁ es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 2, R₁ es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 1, R₁ es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750.

La presente invención incluye, pero no se limita a, compuestos de fórmula I que son compuestos de fórmulas II-VI como sigue:



Porciones de cabeza R₁ preferidas son relativamente no

32

32

reactivas, con metoxilo, hidroxilo, y benciloxilo preferidos.

Los compuestos preferidos de la presente invención entran dentro del Grupo A anterior. Concordantemente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II):

O

||



en donde R_1 , m , n , y p son como se ha definido antes.

En una realización preferida, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750. Más preferiblemente, p es 3, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750.

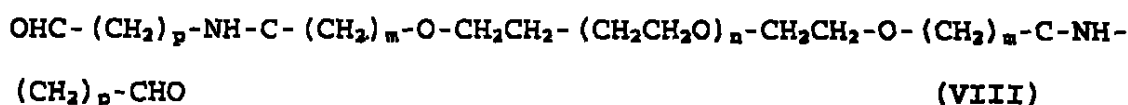
Otra realización preferida de la presente invención proporciona un compuesto aldehído de polietilenglicol bifuncional de fórmula (VIII):

O

||

O

||



en donde m , n , y p son como se ha definido antes.

En una realización preferida, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750. Más preferiblemente, p es 3, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750.

La presente invención también proporciona una variedad de intermediarios químicos que pueden convertirse en los compuestos aldehído de polietilenglicol de la invención descritos anteriormente. Estos intermediarios incluyen compuestos de fórmula (IX):

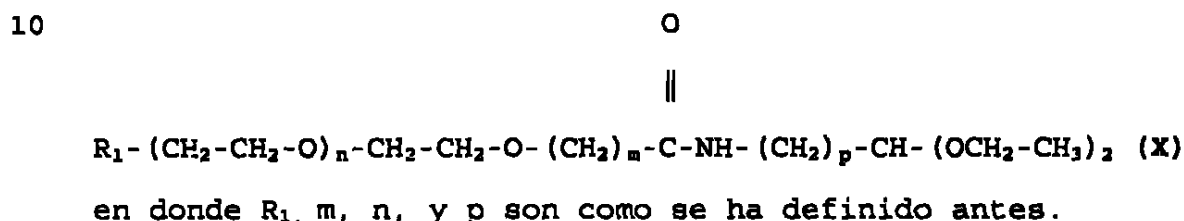
33

33

$R_1 - (CH_2-CH_2-O)_n-CH_2-CH_2-X-Y-NH-(CH_2)_p-CH-(OCH_2-CH_3)_2$ (IX)
 en donde R_1 , X , Y , Z , m , n , y p son como se ha definido antes.

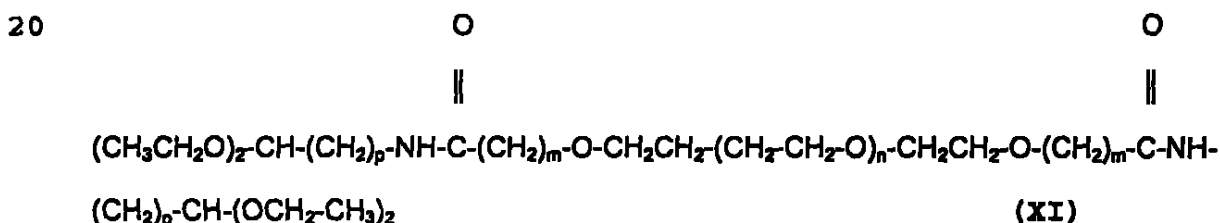
En una realización preferida, p es 3, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 2, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 1, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750.

La presente invención además proporciona compuestos intermediarios de fórmula (X):



En una realización preferida, p es 3, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 2, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 1, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750.

También se proporcionan compuestos intermediarios de fórmula (XI):



en donde cada m , n , y p es el mismo o diferente y es definido como antes.

En realizaciones preferidas, p es 3, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 2, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 1, R_1 es metoxilo, m es 1, y n

34

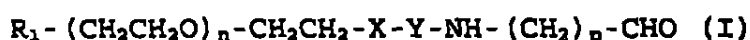
es de 100 a 750.

Los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante cualquier método adecuado, utilizando reactivos y métodos conocidos. No obstante, la presente invención proporciona un método específico de elaboración de un aldehído de polietilenglicol que comprende la hidrolización de un compuesto de fórmula (IX):



para producir un aldehído de polietilenglicol de fórmula

10 (I):



en donde R_1 , X, Y, Z, m, n, y p son como se ha definido antes. Preferiblemente, la hidrólisis está catalizada por ácidos. Ácidos catalíticos adecuados incluyen: ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y ácido nítrico. Preferiblemente, el ácido es ácido trifluoroacético.

En realizaciones preferidas, p es 3, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 2, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 1, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750.

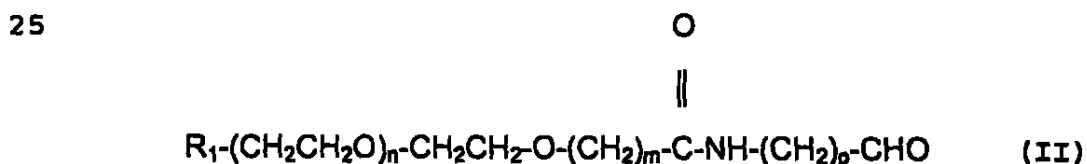
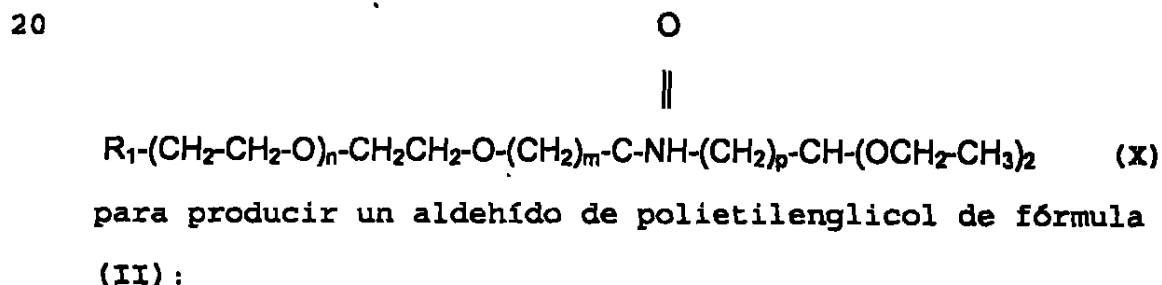
Los compuestos aldehído de polietilenglicol de fórmula (II) pueden también producirse mediante cualquier método adecuado. A modo de ejemplo, no obstante, los aldehídos de polietilenglicol de fórmula (II) pueden producirse como sigue: primero, el polietilenglicol se seca. Segundo, el polietilenglicol reacciona con un derivado halogenado de ácido acético. Hidrolizando la mezcla de reacción resultan-

35

te resulta en un PEG ácido carboxílico. Alternativamente, el producto PEG ácido carboxílico puede también derivarse de la oxidación directa del PEG, tras el paso de secado. A continuación, el PEG ácido carboxílico es tratado entonces con un derivado de amina de dietil acetal para producir un PEG amino acetal, que reacciona con un ácido carboxílico halogenado para producir un aldehído de polietilenglicol de la fórmula. El producto aldehído de polietilenglicol se recoge entonces y se purifica.

El producto aldehído de polietilenglicol puede recogerse y purificarse de cualquier forma adecuada. A modo de ejemplo, el producto aldehído de polietilenglicol puede extraerse con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se concentra, y se precipita con dietil éter. El producto, aldehído de PEG, se recoge por filtración y se seca al vacío.

La presente invención proporciona así un método de elaboración de un aldehído de polietilenglicol comprendiendo la hidrólisis de un compuesto de fórmula (X):



en donde R_1 , m , n , y p son como se ha definido antes.

36

El compuesto de fórmula (X) puede producirse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XII):



con un compuesto de fórmula (XIII):



Otro método para elaborar ácido PEG o ácido carboxílico PEG es por oxidación directa. En este caso, oxidantes como CrO_3 o $K_2Cr_2O_7/H_2SO_4$, HNO_3 en presencia de vanadato de amonio o reactivo de Jones (CrO_3 y H_2SO_4), pueden utilizarse.

10 El compuesto de fórmula (XII) puede producirse mediante hidrolización de un compuesto de fórmula (XIV):



en donde R_3 es C_1-C_4 alquilo ramificado o sin ramificar.

El compuesto de fórmula (XIV) puede producirse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XV):



con un compuesto de fórmula (XVI):



en donde R_2 es halógeno. Preferiblemente R_2 es bromo o cloro. Compuestos adecuados de fórmula (XVI) incluye bromoacetato de t-butilo, bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de t-butilo, cloroacetato de metilo, y cloroacetato de etilo. Otros reactivos que pueden utilizarse para este paso de reacción, es decir, sustitutos para la

20 fórmula (XVI) son, por ejemplo, bromoacetato de t-butilo, bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de t-butilo, cloroacetato de metilo, o cloroacetato de etilo en presencia de t-butoxido potásico, un hidruro de un

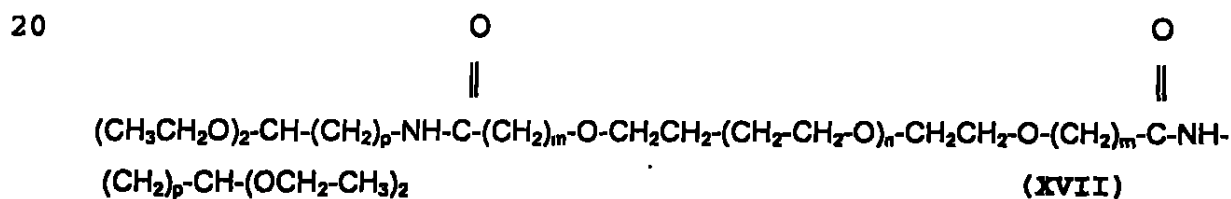
25

metal alcalino tal como hidruro sódico o naftaluro potásico. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XVI) es bromoacetato de t-butilo.

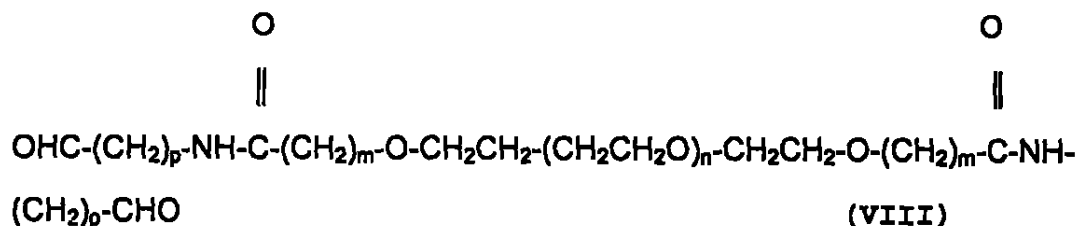
En realizaciones preferidas, p es 3, R₁ es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 2, R₁ es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 1, R₁ es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750.

Los compuestos de fórmulas (III) - (VI) (también identificados como Grupos B-E, respectivamente) pueden igualmente producirse mediante cualquier método adecuado. A modo de ejemplo, no obstante, los siguientes esquemas de reacción pueden utilizarse para producir compuestos de fórmulas (III) - (VI) (Grupos B-E).

Como con los aldehídos de polietilenglicol discutidos anteriormente, los aldehídos de polietilenglicol bifuncionales puede producirse mediante cualquier método adecuado. La presente invención proporciona un método de elaboración de un aldehído de polietilenglicol que comprende la hidrólisis de un compuesto de fórmula (XVII):

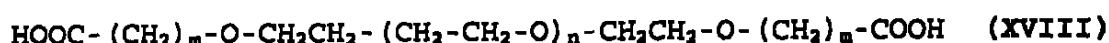


para producir un aldehído de polietilenglicol de fórmula (VIII):



en donde m, n, y p son como se ha definido antes.

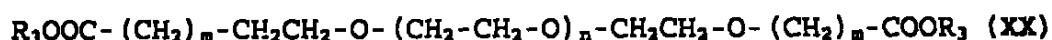
El compuesto de fórmula (VI) pueden producirse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVIII):



5 con un compuesto de fórmula (XIX):

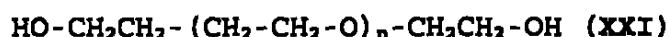


El compuesto de fórmula (XVIII) puede producirse mediante la hidrólisis de un compuesto de fórmula (XX):



10 en donde R₃ es un C₁-C₄ alquilo ramificado o no ramificado.

El compuesto de fórmula (XX) puede producirse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXI):



con un compuesto de fórmula (XVI):



en donde R₂ es halógeno.

Las composiciones de aldehído de polietilenglicol de la presente invención discutidos anteriormente pueden utilizarse para derivar una variedad de moléculas, incluyendo biomoléculas, utilizando cualquier método adecuado.

20

Los compuestos aldehído de PEG de la presente invención son específicos del sitio N-terminal para la pegilación de péptidos y otras biomoléculas. Los aldehídos de PEG de la presente invención forman un conjugado con el grupo α-amino N-terminal de la biomolécula o proteína formando una unión estable de amina secundaria entre el PEG y la biomolécula o proteína.

25

Las biomoléculas pegiladas con aldehídos de PEG de la

presente invención muestran reproducibilidad en el número y localización de la unión de PEG, resultando en una estrategia de purificación que es menos complicada. Esta pegilación específica de sitio puede resultar en un conjugado
5 donde el lugar de pegilación está lejos del sitio donde la biomolécula o el péptido se unen a los receptores celulares, que permite a biomoléculas pegiladas, proteínas, o péptidos retener la totalidad o la mayor parte de su actividad biológica. Los aldehídos de PEG de la presente invención
10 pueden reaccionar con cualquier biomolécula que contenga un grupo amino alfa (α).

Dependiendo del aldehído de polietilenglicol seleccionado, el polietilenglicol debe estar covalentemente unido a una biomolécula en un extremo (aldehído de polietilenglicol
15 monofuncional) o en ambos extremos (aldehído de polietilenglicol bifuncional).

Tal como se ha dicho, los aldehídos de polietilenglicol de la presente invención pueden utilizarse para la pegilación específica de sitio N-terminal. La unión específica
20 de sitio N-terminal resulta en polipéptidos pegilados que evitan la unión cruzada y las derivatizaciones múltiples de un polipéptido simple. Para producir esta unión covalente específica de sitio, cualquier condición de reacción adecuada puede ser utilizada. Generalmente, el pH de
25 la mezcla de reacción es suficientemente ácido para activar el α -aminoácido del polipéptido a ser pegilado. Normalmente, el pH es de alrededor de 5,5 a alrededor de 7,4, preferiblemente alrededor de 6,5.

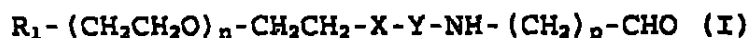
40

Concordantemente, un método para unir una molécula de polietilenglicol a un polipéptido comprende:

reacción de al menos un polipéptido de fórmula (XXII):

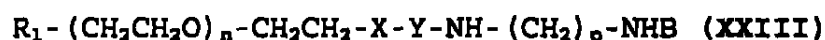


- 5 con una molécula de aldehído de polietilenglicol de fórmula (I):



en donde R_1 , X, Y, Z, m, n, y p son como se ha definido antes;

- 10 para producir un compuesto de fórmula (XXIII):



en donde se proporciona la molécula aldehído de polietilenglicol que está unida al grupo amino N-terminal del polipéptido.

- 15 En realizaciones preferidas, p es 3, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 2, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 1, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750.

- Los compuestos de fórmula (XXII) pueden ser cualquier
20 polipéptido, incluyendo interferón-alfa, interferón-beta, interferón consenso, eritropoyetina (EPO), factor estimulador de colonias de granulocitos (GCSF), factor estimulador de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF), interleucinas (incluyendo IL-2, IL-10, y IL-12), y factor estimula-
25 dor de colonias.

Los compuestos de fórmula (XXII) pueden también ser inmunoglobulinas, tales como, IgG, IgE, IgM, IgA, IgD, y subclases de los mismos, y fragmentos de los mismos. El

15

término "anticuerpo" o "fragmentos de anticuerpo" se refieren a anticuerpos policlonales y monoclonales, una inmunoglobulina entera o anticuerpo o cualquier fragmento funcional de una molécula de inmunoglobina que se une al antígeno diana. Ejemplos de tales fragmentos de anticuerpos incluyen 5 Fv (fragmento variable), Fv de cadena sencilla, regiones determinantes de complementariedad (CDRs), VL (región variable de la cadena ligera), VH (región variable de la cadena pesada), Fab (fragmento de unión a antígeno), F(ab)2', 10 y cualquier combinación de aquellos o cualquier otro grupo funcional de un péptido de inmunoglobina capaz de unirse a un antígeno diana.

Tal como se ha dicho, el compuesto pegilado puede prepararse de cualquier forma deseada. Las condiciones, por 15 ejemplo, pH, se seleccionará para favorecer la pegilación específica de sitio de los grupos α -amino.

Generalmente, los polipéptidos pueden ser pegilados con compuestos polietilenglicol de la invención añadiendo el compuesto de fórmula (XXII), y el reactivo de PEG en un 20 rango de relación molar de 1:1 a 1:100. La concentración de la reacción puede entonces colocarse en un tampón borato, fosfato, o tris a temperatura ambiente o 4 grados Celsius durante 0,5 a 24 horas a un rango de pH de 5,5 a 9,0. La relación molar del reactivo de PEG a un péptido/proteína es 25 generalmente de 1:1 a 100:1. la concentración de péptido/proteínas es generalmente de 1 a 10 mg/ml. La concentración de tampón es normalmente de 10 a 500 mM.

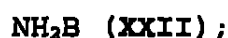
El compuesto pegilado puede aislarse o purificarse de

78

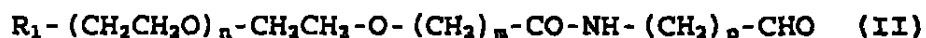
42

cualquier forma deseada. A modo de ejemplo, la mezcla de reacción resultante puede diluirse con un tampón de equilibrio (20mM Tris, pH 7,5) y la mezcla resultante se aplica entonces a una columna de Q-Sefarosa. Después de aplicar la mezcla en la columna QA, se lava con el tampón de equilibrio se eluye con NaCl 75 M; se eluye con NaCl 200 mM; se eluye con 1M NaCl; y se regenera con HOAC 1M + NaCl 1M y NaOH 0,5. Utilizando HPLC de fase reversa, es posible separar y aislar el producto monopegilado N-terminal, de otros subproductos en la mezcla. Cada producto recogido puede entonces confirmarse mediante espectrometría de masas con ionización por desorción de láser asistida por matriz en tiempo de vuelo (MALDI-TOF).

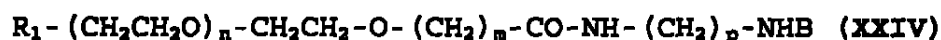
En una realización preferida del método de pegilación de la invención, un polipéptido de fórmula (XXII):



reacciona con una molécula aldehído de polietilenglicol de fórmula (II):



en donde R_1 , m, n, y p son como se ha definido antes; para producir un compuesto de fórmula (XXIV):



en donde la molécula aldehído de polietilenglicol se une al grupo amino N-terminal del polipéptido.

En realizaciones preferidas, p es 3, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 2, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 1, R_1 es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750.

43

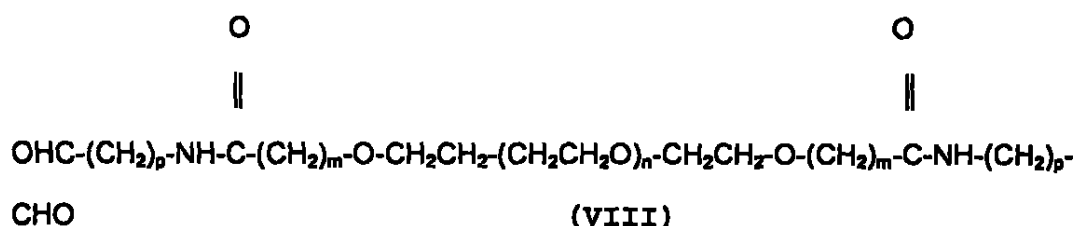
43

Ilustraciones adicionales del uso de los compuestos de la presente invención se muestran en las Solicitudes de Patente Estadounidense depositadas tituladas "Pegylated T20 Polypeptide," No de Serie US. 60/398,195 depositado el 24 de Julio de 2002, y "Pegylated T1249 Polypeptide," No de Serie US 60/398,190 depositado el 24 de Julio de 2002, y No de Serie US 60/439,213 depositado el 10 de Enero de 2003 se incorporan por referencia como si se describieran completamente.

Se proporciona además, un método para unir una molécula de polietilenglicol a un polipéptido que comprende: reacción de un polipéptido de fórmula (XXII):

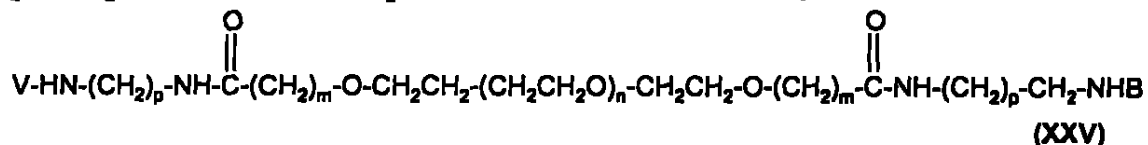


con una molécula de aldehído de polietilenglicol de fórmula (VIII):



en donde cada m, n, y p es el mismo o diferente y se define como antes;

para producir un compuesto de fórmula (XXV):



en donde la molécula aldehído de polietilenglicol está unido al grupo amino de N-terminal de los polipéptidos.

En realizaciones preferidas, p es 3, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 2, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 1,

74

44

m es 1, y n es de 100 a 750.

Los polipéptidos pegilados pueden utilizarse en cualquier forma deseada. No obstante, se usan adecuadamente para preparar composiciones farmacéuticas, mediante la mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosis unitarias. Pueden ser soluciones inyectables o suspensiones, sistemas de liberación transdérmicos, o cualquier otra forma deseada.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar mejor la presente invención. Estos ejemplos solo son ilustrativos y no intentan limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de Compuestos Aldehído de PEG

Cinco gramos de PEG (peso molecular de 1,000 a 60,000 daltons) en 50 a 100 ml de tolueno se secó azeotrópicamente mediante reflujo durante 1 a 3 horas, seguido por la eliminación de 20 a 30 mL de tolueno. La solución resultante se enfría a temperatura ambiente luego se añade terc-butóxido potásico (1 a 10 molar en exceso) en 20-50 ml de terc-butanol absoluto y 20-50 ml de tolueno a la solución de PEG. La mezcla resultante se agita entonces durante dos horas a temperatura ambiente bajo argón.

Se añade bromoacetato de terc-butilo (exceso 1 a 10 molar) a la reacción mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente bajo

45

45

gas argón. Dependiendo del tamaño deseado del grupo "m" definido en la fórmula (XVI), bromoacetato de terc-butilo puede reemplazarse con otro derivado halogenado de ácido acético, por ejemplo, ácido propiónico, ácido butírico, etc.

La solución de reacción se condensa entonces mediante evaporación rotatoria y el residuo precipitó mediante la adición de dietil éter. El producto precipitado, carboxi éster de t-butilo PEG, es eliminó por filtración y secado al vacío.

Se disolvieron entonces (4 g) de carboxi éster de t-butilo PEG en 50 a 100 ml de 1N hidróxido sódico y la solución se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El pH de la mezcla se ajusta de 2,5 a 3,0 mediante la adición de ácido clorhídrico 1N a 6N, y la mezcla se extrae con diclorometano. La fase orgánica se secó entonces sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró, y precipitó en dietil éter. El producto, ácido carboxílico PEG, se recogió mediante filtración y se secó al vacío.

El ácido carboxílico PEG (3 g) se disolvió entonces en diclorometano anhidro (20-30 ml) seguido por la adición de dietil acetal 4-aminobutilraldehído (1-5 molar exceso), 1-hidroxibenzotriazol (1-5 molar exceso), y diciclohexilcarbodiimida (1-5 molar exceso). Dependiendo del tamaño deseado del grupo "p" definido en la fórmula (XIII), 4- dietil acetal aminobutiraldehído puede reemplazarse con otro derivado de amina de dietil acetal, por ejemplo dietil acetal 3-aminopropionaldehído o dietil acetal 2-

46

46

aminoacetalaldehído.

La mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente bajo gas argón. La mezcla de reacción se filtró, se concentró, y precipitó con una mezcla de 2-propanol y dietil éter (1:1). El producto PEG acetal se seca al vacío toda la noche.

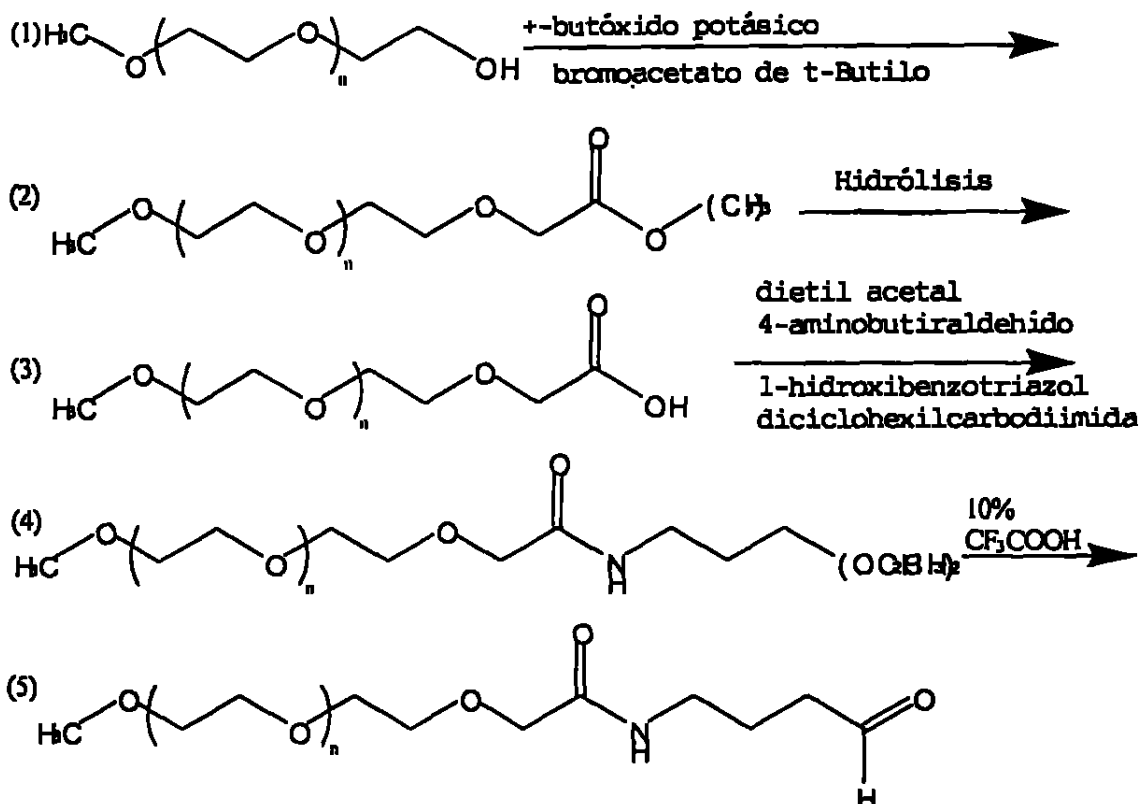
El producto PEG acetal se disolvió entonces en 10 - 200 ml de 1 - 90% CF_3COOH , y la solución se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El pH de la mezcla se ajustó a 6,0 mediante la adición de una solución 1 N de NaOH, y se añade entonces cloruro sódico (10 % peso) y el pH de la solución se ajusta a 7,0 mediante la adición de NaOH 1 N. La mezcla se extrae entonces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró, y precipitó con dietil éter. El producto, PEG aldehído, se recogió mediante filtración y se secó al vacío.

Ejemplo 2

Preparación de mPEG_{10k}-butanoaldehído

A continuación se representa un esquema de reacción general para preparar mPEG_{10k}-butanoaldehído de la invención:

48



Primero, Carboximetil PEG (mPEG) de peso molecular de 10,000 daltons (30,0 g, 3 mmol) en 300 mL de tolueno se secó azeotrópicamente mediante reflujo durante 2 horas, seguido de la eliminación de 100 ml de tolueno. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, luego se añadió terc-butóxido potásico (0,68 g, 6 mmol) en 20 ml de terc-butanol absoluto y 20 ml de tolueno a la solución PEG (1). La mezcla resultante se agitó durante dos horas a temperatura ambiente bajo argón.

Se añadió bromoacetato de terc-butilo (1,00 mL, 6,75 mmol) a la reacción por medio de una jeringa y la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente bajo argón. La solución de reacción se condensó mediante evaporación rotatoria. El residuo precipitó mediante la adición de die-

til éter. El producto precipitado se filtró y se secó al vacío. Rendimiento: 28 g. RMN (d_6 -DMSO): 1,40 ppm (t, 9H, -CH₃); 3,21 ppm (s, -OCH₃); 3,50 ppm (s, -O-CH₂CH₂-O-); 3,96 ppm (s, 2H, -O-CH₂-COO-).

5 A continuación, mPEG_{10k} carboximetil éster de t-butilo (20 g) se disolvió en 200 mL de hidróxido sódico 1N y la solución se agitó a temperatura ambiente toda la noche (2). El pH de la mezcla se ajustó a 2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N, y la mezcla se extrajo con dicloro-
10 metano (50 mL, 40 mL, y 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró, y precipitó con dietil éter. El producto, ácido m-PEG_{10k}-carboximetílico, se recogió mediante filtración y se secó al vacío. Rendimiento: 18 g. RMN (d_6 -DMSO): 3,21 ppm (s, -
15 OCH₃); 3,5 ppm (s, -O-CH₂CH₂-O-); 3,99 ppm (s, 2H, -O-CH₂-COOH).

El ácido m-PEG_{10k}-carboximetílico (3 g, 0,3 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (20 mL) seguido por la adición de dietil acetal 4-aminobutiraldehído (50 mg, 0,3
20 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (40 mg, 0,3 mmol), y diciclohexilcarbodiimida (80 mg, 0,39 mmol) (3). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla de reacción se filtró, se concentró, y precipitó con una mezcla de 2-propanol y dietil éter (1:1). El producto,
25 mPEG_{10k}-butanoacetal, se secó al vacío toda la noche. Rendimiento: 2,7 g. RMN (d_6 -DMSO): 1,07-1,12 ppm (t, 6H, (-O-CH₂-CH₃)₂); 1,46 ppm (m, 4H, -NHCH₂CH₂CH₂-CH-); 3,08-3,11 ppm (q, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂-CH-); 3,21 ppm (s, -OCH₃); 3,5 ppm (s, -O-

CH₂CH₂-O-); 3,85 ppm (s, 2H, -O-CH₂-CO-NH-); 4,44 ppm (t, 1H, -NHCH₂CH₂CH₂-CH-); 7,67 ppm (-NH-).

Finalmente, el mPEG_{10k}-butanoacetal (5 g, 0,5 mmol) se disolvió en 50 mL de 10% CF₃COOH y la solución se agitó a temperatura ambiente toda la noche (4). El pH de la mezcla se ajustó a 6,0 mediante la adición de una solución 1 N de NaOH, y se añadió cloruro sódico (10 % peso) y luego el pH de la solución se ajustó a 7,0 mediante la adición de NaOH 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró, y precipitó en dietil éter. El producto, mPEG_{10k}-butanoaldehído (5), se recogió mediante filtración y se secó al vacío. Rendimiento: 4,1 g (82%). RMN (d₆-DMSO): 3,21 ppm (s, -OCH₃); 3,5 ppm (s, -O-CH₂CH₂-O); 3,85 ppm (s, 2H, -O-CH₂-CO-NH-); 7,67 ppm (-NH-); 9,66 ppm (-CHO-).

Ejemplo 3

Preparación de mPEG_{10k}-acetal aldehído

mPEG_{10k}-acetal aldehído se preparó mediante la disolución de mPEG_{10k}-dietil acetal (1 g, Peso Mol. 10,000), que se preparó de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 1, en 10 ml de ácido trifluoroacético 80% (Aldrich, 99+%). La solución de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente bajo gas argón. NaOH 1N se añadió entonces gota a gota a la solución de reacción hasta que se obtuvo un pH de 6,0. A continuación, se añadió NaCl (10 % peso) a la solución anterior. El pH se ajustó entonces a 6,95 ± 0,05 mediante la adición de NaOH 0,1 N. La solución se extrajo entonces con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó

50

entonces sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró, y precipitó con dietil éter. El producto, mPEG_{10k}-acetal aldehído, se recogió mediante filtración y se secó al vacío. Rendimiento: 0,85 g (85%).

5

Ejemplo 4

Preparación de mPEG_{10k}-propionaldehído

mPEG_{10k}-propionaldehído se preparó disolviendo mPEG_{10k}-propionacetal (2 g, Peso Mol. 10,000), que se preparó de acuerdo al procedimiento del ejemplo 1, en 20 ml de 80% ácido trifluoroacético (Aldrich, 99+%). La solución de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente bajo gas argón. Se añadió entonces NaOH 1N gota a gota a la solución de reacción hasta obtener un pH de 6,0. A continuación, se añadió NaCl (10 % peso) a la solución anterior. El pH se ajustó entonces a 6,95 ± 0,05 añadiendo NaOH 1 N. La solución se extrajo entonces con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó entonces sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró, y precipitó con dietil éter. El producto, mPEG_{10k}-propionaldehído, se recogió mediante filtración y se secó al vacío. Rendimiento: 1,8 g (90%).

15

20

Ejemplo 5

Preparación de PEG_{20k}-di-butanoaldehído

PEG_{20k}-di-butanoaldehído se preparó disolviendo dietil acetal PEG_{20k}-di-butiraldehído (3,1 g, Peso Mol. 20,000), que se preparó de acuerdo al procedimiento del ejemplo 1, en 20 ml de 80% ácido trifluoroacético (Aldrich, 99+%). La solución de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente bajo gas argón. Se añadió entonces NaOH 1N gota a

25

51

gota a la solución de reacción hasta obtener un pH de 6,0. A continuación, se añadió NaCl (10 % peso) a la solución anterior. El pH se ajustó entonces a $6,95 \pm 0,05$ por adición de 0,1 N NaOH. La solución se extrajo entonces con
5 cloruro de metileno. La fase orgánica se secó entonces sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró, y precipitó con dietil éter. El producto, PEG_{20k}-di-butanoaldehído, se recogió por filtración y se secó al vacío. Rendimiento: 2,5 g (81%).

10

Ejemplo 6

Preparación de mPEG_{20k}-butanoaldehído

mPEG_{20k}-butanoaldehído se preparó disolviendo dietil acetal mPEG_{20k}-butiraldehído (3,0 g, Peso Mol. 20,000), que se preparó de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 1, en 30
15 ml de 80% ácido trifluoroacético (Aldrich, 99+%). La solución de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente bajo argón gas. Se añadió entonces 1N NaOH gota a gota a la solución de reacción hasta obtener un pH de 6,0. A continuación, se añadió NaCl (10 % peso) a la solución
20 anterior. El pH se ajustó entonces a $6,95 \pm 0,05$ por adición de 1 N NaOH. La solución se extrajo entonces con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó entonces sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró, y precipitó con dietil éter. El producto, mPEG_{20k}-butanoaldehído, se recogió
25 por filtración y se secó al vacío. Rendimiento: 2,5 g (83,3%).

52

Ejemplo 7Preparación de mPEG_{20k}-butanoaldehído

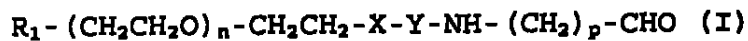
mPEG_{20k}-butanoaldehído se preparó disolviendo dietil acetal mPEG_{20k}-butiraldehído (14,7 g, Peso Mol. 20,000), que
5 se preparó de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 1, en 200 ml de 10% ácido trifluoroacético (Aldrich, 99+%). La solución de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente bajo gas argón. Se añadió entonces NaOH 1N gota a gota a la solución de reacción hasta obtener un pH de 6,0.
10 A continuación, se añadió NaCl (10 % peso) a la solución anterior. El pH se ajustó entonces a $6,95 \pm 0,05$ por adición de 0,1 N NaOH. La solución se extrajo entonces con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó entonces sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró, y precipitó
15 con dietil éter. El producto, mPEG_{20k}-butanoaldehído, se recogió por filtración y se secó al vacío. Rendimiento: 13,1 g (89%).

52

53

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula (I):

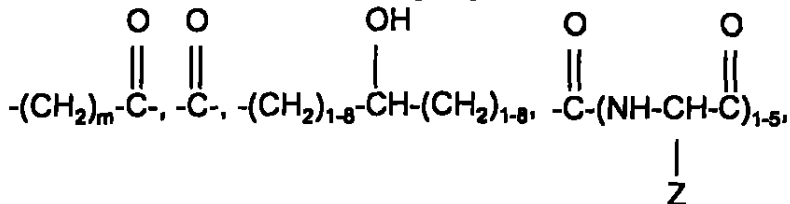


en donde

5 R_1 es un grupo de cabeza,

X es O o NH,

Y se selecciona del grupo consistente en



Z es una cadena lateral de un aminoácido,

m es de 1 a 17,

10 n es de 10 a 10,000, y

p es de 1 a 3.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en

donde R_1 se selecciona del grupo consistente en halógeno,

epóxido, maleimida, disulfuro de ortopiridilo, tosilato,

15 isocianato, hidrazina hidrato, haluro cianúrico, N-

succinimidiloxilo, sulfo-N-succinimidiloxilo, 1-benzo-

triazoliloxilo, 1-imidazoliloxilo, p-nitrofeniloxilo, y

O

||

20 $-CH_2CH_2 - O - (CH_2)_m - C - NH - (CH_2)_p - CHO.$

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con la

fórmula (III):

O

||

25 $R_2 - (CH_2CH_2O)_n - CH_2CH_2 - O - C - NH - (CH_2)_p - CHO \quad (III).$

53

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con la fórmula (IV):



5 $R_1 - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_p - \text{CHO}$ (IV).

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con la fórmula (V):



10 $R_1 - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{NH} - (\text{CH}_2)_p - \text{CHO}$ (V).

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con la fórmula (VI):



15 $R_1 - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{O} - \text{C} - \text{NH} - \text{CH} - \text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_p - \text{CHO}$



Z

(VI).

7. Un compuesto de fórmula (II):



20

$R_1 - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{O} - (\text{CH}_2)_m - \text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_p - \text{CHO}$ (II)

en donde

R_1 es un grupo de cabeza,

m es de 1 a 17,

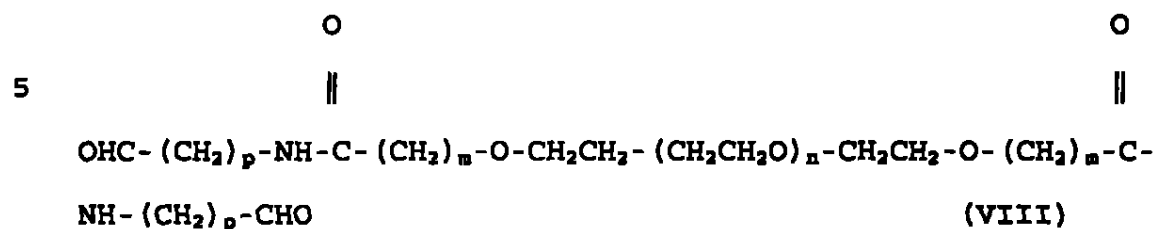
25 n es de 10 a 10,000, y

p es de 1 a 3.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde p es 3.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde p es 3, R₁ es metoxilo, m es 1, y n es de 100 a 750.

10 Un compuesto de fórmula (VIII):



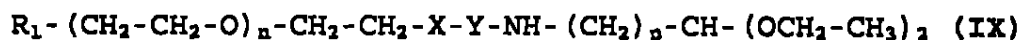
en donde

m es de 1 a 17,

10 n es de 10 a 10,000, y

p es de 1 a 3.

11. Un compuesto de fórmula (IX):

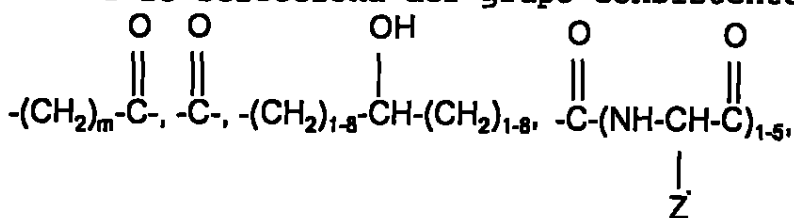


en donde

15 R₁ es un grupo de cabeza,

X es O o NH,

Y se selecciona del grupo consistente en



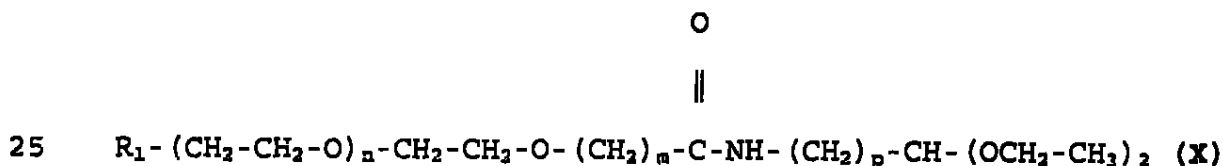
Z es una cadena lateral de un aminoácido,

m es de 1 a 17,

20 n es de 10 a 10,000, y

p es de 1 a 3.

12. Un compuesto de fórmula (X):



en donde

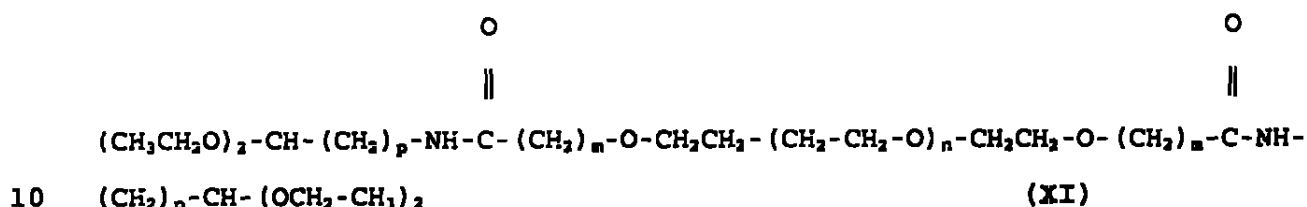
R_1 es un grupo de cabeza,

m es de 1 a 17,

n es de 10 a 10,000, y

5 p es de 1 a 3.

13. Un compuesto de fórmula (XI):



en donde

m es de 1 a 17,

n es de 10 a 10,000, y

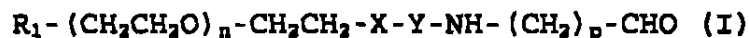
p es de 1 a 3.

15 14. Un proceso de elaboración de un aldehído de polietilenglicol que comprende la hidrólisis de un compuesto de fórmula (IX):



para producir un aldehído de polietilenglicol de fórmula

20 (I):

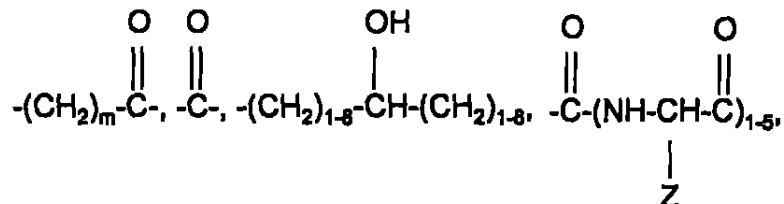


en donde

R_1 es un grupo de cabeza,

X es O o NH,

25 Y se selecciona del grupo consistente en



57

Z es una cadena lateral de un aminoácido,
m es de 1 a 17,
n es de 10 a 10,000, y
p es de 1 a 3.

- 5 15. Un proceso de elaboración de un aldehído de polietilenglicol que comprende la hidrólisis de un compuesto de fórmula (X):

O

||

- 10 $R_1 - (CH_2-CH_2-O)_n - CH_2CH_2-O - (CH_2)_m - C-NH - (CH_2)_p - CH - (OCH_2-CH_3)_2$ (X)
para producir un aldehído de polietilenglicol de fórmula (II):

O

||

- 15 $R_1 - (CH_2CH_2O)_n - CH_2CH_2-O - (CH_2)_m - C-NH - (CH_2)_p - CHO$ (II)

en donde

R_1 es un grupo de cabeza,

m es de 1 a 17,

n es de 10 a 10,000, y

- 20 p es de 1 a 3.

16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15 en donde el compuesto de fórmula (X) es producido mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XII):

$R_1 - (CH_2-CH_2-O)_n - CH_2CH_2-O - (CH_2)_m - COOH$ (XII)

- 25 con un compuesto de fórmula (XIII):

$H_2N - (CH_2)_p - CH - (OCH_2-CH_3)_2$ (XIII).

17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16 en donde el compuesto de fórmula (XII) es producido mediante la

57

hidrólisis de un compuesto de fórmula (XIV):



en donde R_3 es un C_1-C_4 alquilo ramificado o sin ramificar.

18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17 en donde el compuesto de fórmula (XIV) es producido mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XV):

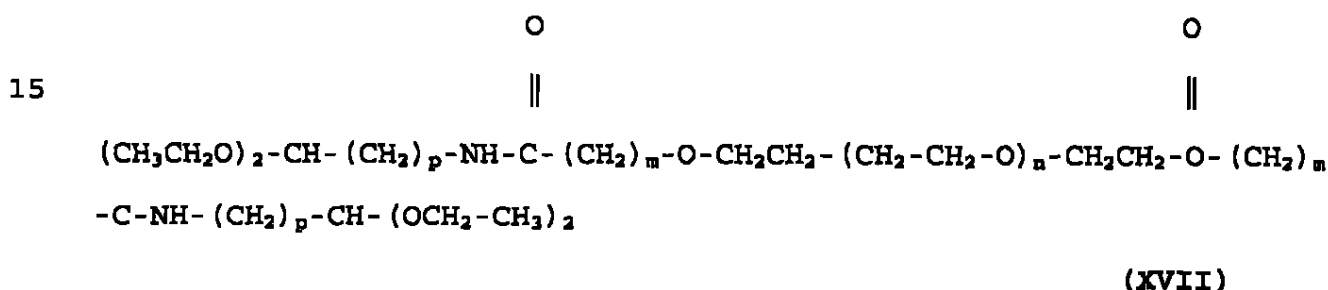


con un compuesto de fórmula (XVI):

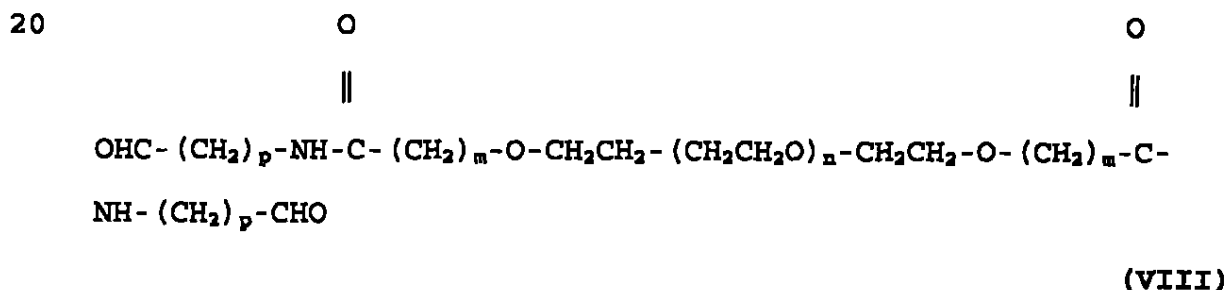


10 en donde R_2 es halógeno.

19. Un proceso de elaboración de un aldehído de polietilenglicol que comprende la hidrólisis de un compuesto de fórmula (XVII):



para producir a polietilenglicol de fórmula (VIII):



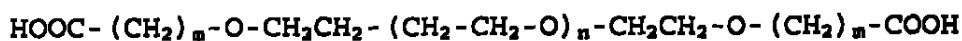
25 en donde

m es de 1 a 17,

n es de 10 a 10,000, y

p es de 1 a 3.

20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 19 en donde el compuesto de fórmula (VIII) es producido mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVIII):



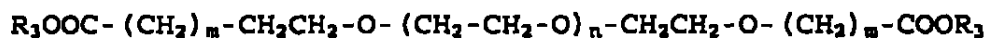
5

(XVIII)

con un compuesto de fórmula (XIX):



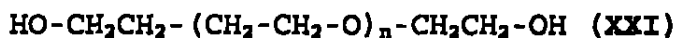
21. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 20 en donde el compuesto de fórmula (XVIII) es producido mediante la
10 hidrólisis de un compuesto de fórmula (XX):



(XX)

en donde R_3 es un C_1 - C_4 alquilo ramificado o sin ramificar.

22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21 en donde
15 de el compuesto de fórmula (XX) es producido mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXI):



con un compuesto de fórmula (XVI):



20 en donde R_2 es halógeno.

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-01-07-005 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

APOSTILLE

(Convention de La Haya del 5 du Octobre 1961)

1. Pais: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por P. Swain
3. actuando en su condición de Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/timbre de la Oficina de Patentes y Marcas

077604
Martha Arciniegas
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CERTIFICADO

5. En Washington, D.C.
6. el día 14 de mayo del 2005
7. por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. Bajo el No. 03017275-10
9. Sello/timbre
Sello del Departamento de Estado
10. Firma: ilegible
Patrick O. Hatchett

2005 JAN 13 A 11:23
JEF DE LEYENDAS
SALVADOR DE BUSTAMANTE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futura referencia.

Martha Lucia Arciniegas M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINISTERIO DE JUSTICIA

61

Autenticación Notarial

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

12 Mayo 2003

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXO SE ENCUENTRA UNA
COPIA AUTENTICA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN
DOCUMENTO REGISTRADO**

19 de Agosto del 2002.

Hay un sello dorado.

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma: ilegible)

P. SWAIN

Funcionario que Certifica

61

62

Formato PTO-1595

Página 1 de 2

08-23-2002 Departamento de Comercio de U.S.A.

102200074 Oficina de Patentes y Marcas

Sello de Recibido

Hoja de Cubierta de Registro

PATENTES UNICAMENTE

Expediente Caso No. 21267 US 8.19.02

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o la copia de los mismos

1. Nombre de la parte(s) que transfiere: 2. Nombre y dirección de la parte(s) que

1) Chee-Youb Won

recibe:

Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE INC

Dirección Interna: _____

¿Hay adjunto nombre(s) adicional (es)

de la parte(s) que transfiere? _____ Sí

X No

c2

3. Naturaleza del traspaso:☒ Cesión ☐ FusiónDirección: *340 Kingsland Street*☐ Acuerdo de Seguridad

Ciudad: Nutley Estado: NJ CP: 07110

☐ Cambio de Nombre☐ Otro

Fecha de Ejecución: 24 de Julio, 2002

Nombre (s) y dirección adicional

adjunto:

☐ SI ☒ No

4. Número(s) de la solicitud o número(s) de la patente.

Si este documento se registra junto con una solicitud nueva, la fecha de ejecución de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No.(s)**B. Patente No.(s)**

No. Serial Solicitud Provisional de los

Registrada: 24 de julio del 2002

EE.UU. 60/398.196

¿Número(s) adicional adjunto? ☐ SI ☒ No

5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento:

6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: UNA

64

Nombre: George W. Johnston

7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00

Dirección Interna:

X Autorizados para ser cargados a cuenta de

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Depósito

PATENT LAW DEPARTMENT

X Autorizada cualquier falla para ser

Dirección: 340 Kingsland Street

cargada a la cuenta de depósito

Ciudad: Nutley

8. Número de la cuenta de depósito:

Estado: NJ CP: ZIP 07110

08-2525

NO USE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es auténtica y correcta y cualquier copia adjunta es una copia auténtica del documento original.

EILEEN M. EBEL

(firma ilegible)

Agosto 14, 2002

Nombre de la Persona que Firma

Firma

Fecha

Contacto: Bettyann Hedemus

Teléfono: (973) 235-4389

Fax: (973) 235-2363

Número total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documentos: 4

64

65

UNICA INVENCION

Caso 21267 US

CESION

POR CUANTO, Yo, Chee-Youb Won (Cedente) he inventado ciertas mejoras nuevas y útiles, las cuales están descritas y reivindicadas en la solicitud para Patente de los Estados Unidos e identificada como Caso Expediente No. 21267, intitulado:

"POLIETILEN GLICOL ALDEHIDOS"

POR CUANTO, HOFFMANN-LA ROCHE INC., una corporación organizada y existente de conformidad y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey con su lugar de negocios principal en Nutley, New Jersey, desea adquirir todo el interés en y de dicha invención, dicha solicitud y la Patente que se obtendrá de la misma;

AHORA, POR LO TANTO, por y en contraprestación a la suma de Un Dólar (\$1.00), y otras causas contractuales adecuadas pagadas a mí, recibo de lo cual se reconoce por el presente, hemos vendido, cedido y transferido, y mediante el presente vendemos, cedemos y transferimos a **HOFFMANN-LA ROCHE INC.** (Cesionario) y a los representantes legales, sucesores de dicho Cesionario, todos los derechos, títulos e intereses, para todo el mundo, en y de dicha invención y de dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad con base en la fecha de registro de dicha solicitud identificada como Expediente del Caso No. **21267 US** y las patentes, tanto

65

nacionales como extranjeras, que puedan resultar incluyendo el derecho de reivindicar respecto de una solicitud de patente y patente subsiguiente de los Estados Unidos y extranjera, la fecha de prioridad de dicha solicitud de conformidad con el estatuto de los Estados Unidos y convenciones o tratados internacionales; y mediante el presente autorizamos y solicitamos la emisión de dichas patentes, nacionales y extranjeras, de conformidad con los términos de este Acuerdo;

Y SEGUN DICHAS CAUSAS CONTRACTUALES, nosotros por el presente acordamos y convenimos con dicho Cesionario que no ejecutaremos ningún escrito, ni haremos ningún acto que entre en conflicto con el presente, y que a solicitud, ejecutaremos en cualquier momento, sin ninguna contraprestación adicional, pero a expensas de dicho Cesionario, dichas cesiones adicionales y otros escritos y haremos dichos actos adicionales según lo considere necesario o deseable dicho Cesionario para perfeccionar el disfrute de esta cesión por parte del Cesionario y que brindaremos toda la asistencia necesaria para hacer la solicitud y obtener Patente de carácter provisional, original, de continuación, continuación en parte, divisional, de re emisiones, re examen o prórroga de los Estados Unidos o de cualquiera y todos los países extranjeros sobre dicha invención, y haremos cumplir todos los derechos u objetos de propiedad personal en invención y que haremos cumplir todos los derechos u objetos de propiedad

67

personal en acción acumulados como resultado de dichas solicitudes o patentes, incluyendo, sin limitación a, dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que comprenda dichas solicitudes o patentes, y la ejecución de declaraciones preliminares y otras declaraciones, entendiéndose que el acuerdo anterior será obligatorio y entrará en vigencia para el beneficio de los cesionarios y representantes legales de las partes del presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos firmado y colocado nuestro sello el
24 de julio del 2.002
Nutley, New Jersey, Estados Unidos.

(firma: ilegible)

Chee Youb Won

(firma: ilegible)

67

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América

Estados de New Jersey

Condado de Essex

El 24 de julio del 2002, ante mi, compareció personalmente Chee-Youb Won como la persona descrita en la anterior Cesión, quien reconoció que él ejecutó la anterior Cesión, quien reconoció a su libre voluntad para los propósitos allí indicados.

LOU ANN DONATONI

Notario Publico de New Jersey

Mi comisión vence el 26 de marzo del 2003

REGISTRADO: 08/19/2002

PATENTE

REEL 013206 SECCION 0985

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

39

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by P. Swain

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

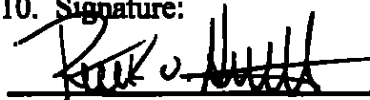
6. the fourteenth of May, 2003

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 03017275-10

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Patrick O. Hatchett

69

70

A 1007043

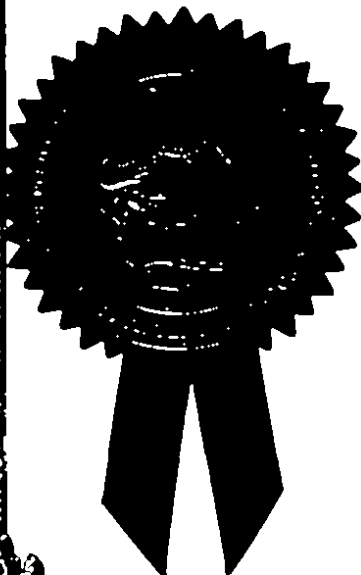
THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

May 12, 2003

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
August 19, 2002.



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. SWAIN
Certifying Officer

Columbia 70

08-23-2002

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office



102200074

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

Case Docket No. 21267 US

8.19.02

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

1) Chee-Youb Won

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: ROFFMANN-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment

☐ Merger

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

☐ Security Agreement

☐ Change of Name

☐ Other

City: NOTLANT State: NJ Zip: 07110

Execution Date: JULY 24, 2002

Additional name(s) & address(es) attached:
Yes ☐ No ☒

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPLN. SERIAL NO. 60/388,186 FILED: JULY 24, 2002

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

08/22/2002 17:01:01 00000001 00000001 00000001

01 FILED 40.00 CH

PATENT
REEL: 013206 FRAME: 0982

71

72

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

ELLEN M. EBEL
Name of Person Signing

Ellen M. Ebel
Signature

AUGUST 14, 2002
Date

CONTACT: Bettyann Hedemus
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2363

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

64789

PATENT
REEL: 013206 FRAME: 0983

72

SOLE INVENTION

Case Docket No. 21267 US

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, Chee-Youb Won (Assignor) have invented certain new and useful improvements in which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 21267 US, entitled

POLYETHYLENE GLYCOL ALDEHYDES

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE; for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to me in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, I have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 21267 US and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and I do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, I do hereby covenant and agree with the said Assignee that I will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that I will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

PATENT
REEL: 013206 FRAME: 0984

74

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my seal this 24th day of July, 2002.

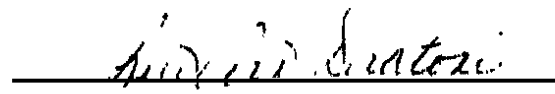
Nutley, New Jersey, U.S.A.


Chee-Youb Won

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On July 24, 2002, before me personally appeared Chee-Youb Won to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that he executed the foregoing Assignment of his own free will for the purposes therein set forth.


LOU ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 26, 2003

121984

RECORDED: 08/19/2002

PATENT
REEL: 013206 FRAME: 0985

74

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-01-07-004 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

APOSTILLE

(Convention de La Haya du 5 Octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por **Lou Ann Donatoni**
3. actuando en su calidad de Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/timbre de **Lou Ann Donatoni, Notario**

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey.
6. el día 23 de mayo del 2003
7. por **John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey**
8. Bajo el No. A172887
9. Sello/timbre
10. Firma: ilegible

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas M.
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MIN. JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

076577

Leandra Acuña
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESENTENA
LAS FUNCIONES DE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUN 1 A 11:30

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COLOMBIA

Caso Expediente No. 21267/US

CESION

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cedente), una corporación del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, que tiene su sede principal de negocios en Nutley, New jersey, Estados Unidos de América, en virtud del presente cedo a

F. HOFFMAN-LA ROCHE AG (Cesionario)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basilea, Suiza

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de America y sus territorios y posesiones, en y para la invención descrita y reivindicada en una solicitud para la Patente de los Estados Unidos, No. Serial 60/398, 196 presentada en 24 de julio del 2002, intitulada

POLIETILEN GLICOL ALDEHIDOS

por Chee-Youb Won

así como cualquier solicitud (es) subsecuente (s) en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, cuya (s) solicitud (es) subsecuente (s) reivindica/ reivindican esta solicitud Serial No. 60/398,196 como prioridad. Respecto a la invención y a todas dichas solicitudes de patentes locales y extranjeras de dicha invención, una cesión de todo el derecho, título e interés de allí

77

para todo el mundo, a favor del Cedente, que fue ejecutada el 24 de julio del 2002 del 2002 por Chee-Youb Won

La presente cesión es para, pero no está limitada a los siguientes países y por una causa contractual adecuada, recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, República de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular de China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cedente expresamente cede al Cesionario el derecho para presentar las correspondientes solicitudes de patentes en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y para reivindicar fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquier solicitud (es) de patente de Estados Unidos cedida por el Cesionario en esta Cesión. El Cesionario acuerda ejecutar cualquier cesión y escritos adicionales, así como realizar cualquier acto adicional que permita al Cedente gozar de todos los derechos de la presente Cesión.

78

Nutley, New Jersey, U.S.A..

HOFFMANN-LA ROCHE INC

Fecha Agosto 13, 2002

Por (fdo)

George W. Johnston

Vicepresidente

RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Estados Unidos de América)

Estado de New Jersey) ss

Condado de Essex)

El 13 de agosto 2002, ante mí, compareció personalmente ante mí, George W. Johnston, a quien reconozco como la persona descrita en la anterior Cesión, quien reconoció la anterior Cesión a nombre de Hoffmann-La Roche Inc. y que está autorizada para ejecutar la anterior Cesión y transfiere los derechos otorgados allí.

LOU ANN DONATONI

Notario Público de New Jersey

Mi comisión vence el 26 de marzo del 2003

78

APOSTILLE

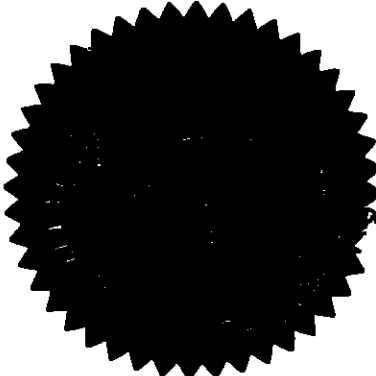
74

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 23RD DAY OF MAY 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A172887
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

75

ASSIGNMENT

80

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignor), a corporation of the State of New Jersey, United States of America, having its principal place of business at Nutley, New Jersey, United States of America, hereby assigns to

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No. 60/398,196, filed on July 24, 2002, entitled

POLYETHYLENE GLYCOL ALDEHYDES

by Chee-Youb Won

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world ,except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application, Serial No. 60/398,196, as priority; and in respect of which invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on July 24, 2002 by Chee-Youb Won.

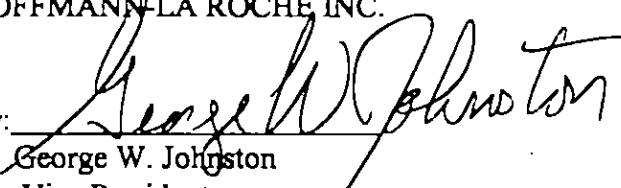
The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: August 13, 2002

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By: 
George W. Johnston
Vice President

80

ACKNOWLEDGMENT

81

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On August 13, 2002, before me personally appeared George W. Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann-La Roche Inc., and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.



LOU ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 26, 2003

82

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 20
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

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
Firma Responsable

Fecha _____

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

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA SARMIENTO
Apoderado(a)
F.HOFFMANN-LA ROCHE AG

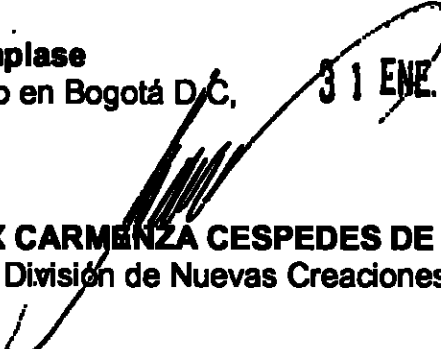
REFERENCIA:	Radicación N°	05-3894
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/007734
	Fecha límite inicio fase nacional	2005-02-24
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1894
	Folios	001

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 los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D.C,

31 ENE. 2005


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones (