

327576

57582

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05113041 00000002 Folios: 41
Fecha (MM): 2005-02-20 17:26:40
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 05 113041

Solicitud de patente PCT fase nacional

Solicitud internacional No. PCT/US2004/011080

Solicitante: MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC.

Yo, LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, obrando como apoderado en este negocio, me permito informar a usted que doy respuesta al Oficio No. 1164 notificado por estado el 3 de febrero de 2005, en los siguientes términos:

1. De acuerdo con la norma citada por su despacho, el numeral 5.2.5 del capítulo quinto del título décimo de la circular única de la SIC, supone que las reivindicaciones hayan sido modificadas durante el trámite, hemos revisado la solicitud hasta su estado actual y ésta no ha sido modificada, así pues, no entendemos el objeto de su petición. Adicionalmente debemos señalar que las reivindicaciones presentadas con la solicitud de entrada a fase nacional corresponden a las reivindicaciones de la publicación de la solicitud internacional, salvo en cuanto a la reivindicación No. 29, la cual no aparece numerada por un error involuntario en la traducción al castellano.
2. Adjunto igualmente, el documento de poder de la sociedad MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC., domiciliada en Cambridge, Massachussets, Estados Unidos, en el que consta la existencia y constitución de la sociedad y el cual me faculta para obrar en este caso, debidamente legalizado y en fotocopia autenticada.
3. Acompaño copia del documento en el que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante, legalizado.

Acompaño el reporte del Examen Preliminar Internacional y la traducción al castellano de sus anexos.

G. H. LLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

328 ~~228~~

En vista de lo anterior, solicito se sirva continuar con el trámite de esta solicitud.

De la señora Jefe,

Atentamente,

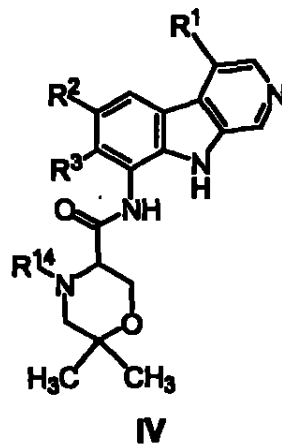


LUIS PATIÑO LEYVA

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P. No. 2698

28. Un compuesto de fórmula IV:



5

en la que R¹⁴ es un grupo protector de amino o hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, halo, un grupo alifático C₁₋₃, amino, ciano, (alquil C₁₋₃)₁₋₂ amino, alcoxi C₁₋₃, -CONH₂, -NHCOCF₃ o -CH₂NH₂;

10 R² es hidrógeno, halo, un grupo alifático C₁₋₃, -CF₃; y

R³ es hidrógeno, halo, un grupo alifático C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxil, amino, ciano o (alquil C₁₋₆)₁₋₂ amino.

29. El compuesto de la reivindicación 28 que es (S)-IV.

15



329#
330

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

ALBERT L. THEMES

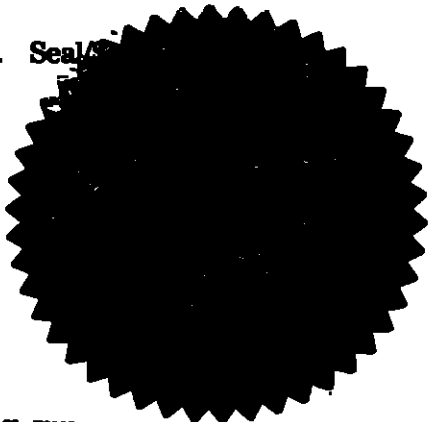
2. This public document has been signed by _____
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA

4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
12TH DECEMBER 2005
6. the _____ day of _____
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 149772

9. Seal



10. Signature

Patricia Elwood
Patricia Elwood (Interim)

331 380

**DOCUMENTO DE CESION
ASSIGNMENT DOCUMENT**

Los suscritos
(We, the undersigned)

1. HEPPERLE Michael, E., 280 Newbury Street #4, Boston MA 02116, USA
2. LIU Julie Fields, 1 Fox Lane, Lexington, MA 02420 USA
3. SOUCY Francois, 39 Ellen Road, Stoneham, MA 02180 USA
4. YE Yingchun, 241 Forest Park, Durham, NH 03824 USA
5. MURRAY Robert S., 37 Lyman Avenue, Medford MA 02155 USA
6. PRAKASH Ramm, 125 Summer Street, Acton, MA 01720 USA
7. LITTLE Jeremy D., 62 Valley Street, Wakefield, MA 01880 USA
8. CASTRO Alfredo, 81 Middlesex Street, Winchester, MA 01890 USA
9. MAZDIYASNI Hormoz, 19 Old Farm Road, Douglas, MA 01516 USA
10. LEMING Paul E., 7 Sunnyside Avenue, Wellesley, MA 02482 USA
11. REYNOLDS Dominic, 27 Chalk Street, Apartment 1F, Cambridge, MA USA

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

**"BETA-CARBOLINAS UTILES PARA TRATAR ENFERMEDADES
INFLAMATORIAS"**
(BETA-CARBOLINES USEFUL FOR TREATING INFLAMMATORY DISEASE)

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios
y anexos, a favor
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its
privileges and attachments, to

MILLENHUM PHARMACEUTICALS, INC.,

domiciliada en
(domiciled in) Cambridge, Massachusetts, USA

SIGNATURAS OF ASSIGNORS

Signed at San Diego
on November 30th, 2005
Michael E. Hepperle
1. HEPPERLE Michael, E.

3. SOUCY Francois

5. MURRAY Robert S.

7. LITTLE Jeremy D.

9. MAZDIYASNI Hormoz

11. REYNOLDS Dominic

FIRMA DE LOS CEDENTES

Firmado en
el

2. LIU Julie Fields

4. YE Yingchun

6. PRAKASH Ramm

8. CASTRO Alfredo

10. LEMING Paul E.

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT
SMI SWANK 12.805

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
3 day of Dec, 2008, a Notary Public
In and for the State of R
Albert L. Themes
Notary Public
My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

332 926

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Diego

ss.

On Nov. 30, 2005

before me,

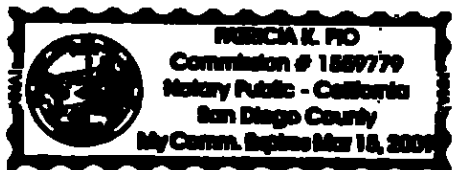
PATRICIA K. PIO, Notary Public

Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared

MICHAEL E. HEDDERLE

Name(s) of Signer(s)



☒ personally known to me

☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Patricia K. Pio

Signature of Notary Public

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document:

ASSIGNMENT DOCUMENT

Document Date: NOV. 30, 2005

Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: MICHAEL E. HEDDERLE

☒ Individual

☐ Corporate Officer — Title(s): _____

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

☐ Attorney in Fact

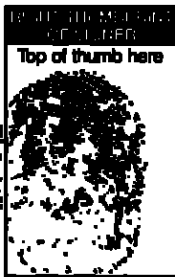
☐ Trustee

☐ Guardian or Conservator

☐ Other: _____

Signer is Representing: _____

SELF



Signer's Name: _____

☐ Individual

☐ Corporate Officer — Title(s): _____

☐ Partner — ☐ Limited ☒ General

☐ Attorney in Fact

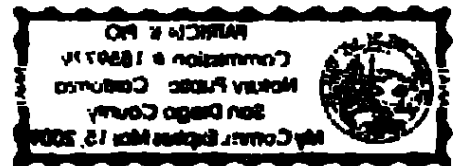
☐ Trustee

☐ Guardian or Conservator

☐ Other: _____

Signer is Representing: _____





333/227



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

ALBERT L. THEMES

2. This public document has been signed by _____
NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT
3. acting in the capacity of _____ OF COLUMBIA

~~ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC, D.C.~~

4. bears the seal/stamp of _____

CERTIFIED

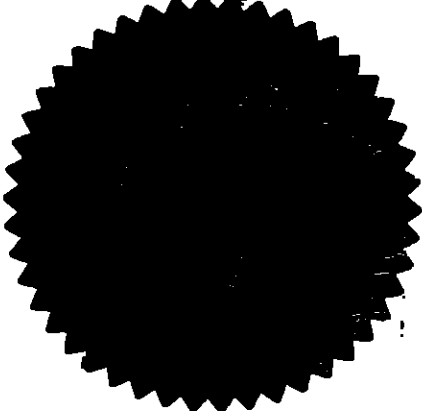
5. at Washington, D.C. DECEMBER 2005

6. the _____ day of _____

7. by *Secretary of the District of Columbia*

8. No. 149650

9. Seal/Stamp



10. Signature

Patricia Elwood
PATRICIA ELWOOD

**DOCUMENTO DE CESION
ASSIGNMENT DOCUMENT**

Los suscritos
(We, the undersigned)

1. HEPPERLE Michael, E., 280 Newbury Street #4, Boston MA 02116, USA
2. LIU Julie Fields, 1 Fox Lane, Lexington, MA 02420 USA
3. SOUCY Francois, 39 Ellen Road, Stoneham, MA 02180 USA
4. YE Yingchun, 241 Forest Park, Durham, NH 03824 USA
5. MURRAY Robert S., 37 Lyman Avenue, Medford MA 02155 USA
6. PRAKASH Ramm, 125 Summer Street, Acton, MA 01720 USA
7. LITTLE Jeremy D., 62 Valley Street, Wakefield, MA 01880 USA
8. CASTRO Alfredo, 81 Middlesex Street, Winchester, MA 01890 USA
9. MAZDIYASNI Hormoz, 19 Old Farm Road, Douglas, MA 01516 USA
10. LEMING Paul E., 7 Sunnyside Avenue, Wellesley, MA 02482 USA
11. REYNOLDS Dominic, 27 Chalk Street, Apartment 1F, Cambridge, MA USA

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

**"BETA-CARBOLINAS UTILES PARA TRATAR ENFERMEDADES
INFLAMATORIAS"**
(BETA-CARBOLINES USEFUL FOR TREATING INFLAMMATORY DISEASE)

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios
y anexos, a favor
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its
privileges and attachments, to

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.,

domiciliada en
(domiciled in) Cambridge, Massachusetts, USA

SIGNATURAS OF ASSIGNORS
Signed at
on

1. HEPPERLE Michael, E.

3. SOUCY Francois

5. MURRAY Robert S.

7. LITTLE Jeremy D.

9. MAZDIYASNI Hormoz

11. REYNOLDS Dominic

FIRMA DE LOS CEDENTES
Firmado en
el

2. LIU Julie Fields

4. YE Yingchun

6. PRAKASH Ramm

8. CASTRO Alfredo

10. LEMING Paul E.



PHILLIP L. SCHAFER
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires
September 8, 2011

Phillip L. Schaffer

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWADOK 12.8.05

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this

8 day of Dec 2005 a Notary Public

In and for the Washington DC

Albert L. Themes

Notary Public

My commission expires 6/14.2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009



335
334

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

ALBERT L. THEMES

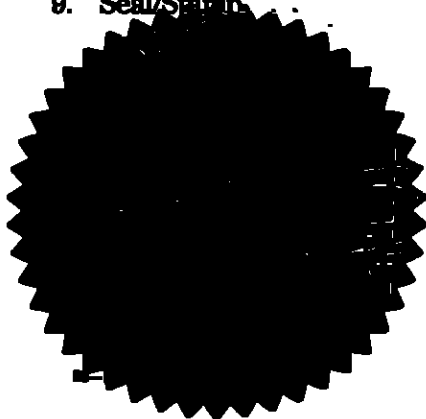
2. This public document has been signed by _____
NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT
3. acting in the capacity of _____ OF COLUMBIA

~~ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC, D.C.~~

4. bears the seal/stamp of _____

CERTIFIED

5. at Washington, D.C. DECEMBER 2005
6. the _____ day of _____
7. by *Secretary of the District of Columbia*
8. No. 149649
9. Seal/Stamp



10. Signature

Patricia Elwood
PATRICIA ELWOOD

336

DOCUMENTO DE CESION
ASSIGNMENT DOCUMENTLos suscritos
(We, the undersigned)

1. HEPPERLE Michael, E., 280 Newbury Street #4, Boston MA 02116, USA
2. LIU Julie Fields, 1 Fox Lane, Lexington, MA 02420 USA
3. SOUCY Francois, 39 Ellen Road, Stoneham, MA 02180 USA
4. YE Yingchun, 241 Forest Park, Durham, NH 03824 USA
5. MURRAY Robert S., 37 Lyman Avenue, Medford MA 02155 USA
6. PRAKASH Ramm, 125 Summer Street, Acton, MA 01720 USA
7. LITTLE Jeremy D., 62 Valley Street, Wakefield, MA 01880 USA
8. CASTRO Alfredo, 81 Middlesex Street, Winchester, MA 01890 USA
9. MAZDIYASNI Hormoz, 19 Old Farm Road, Douglas, MA 01516 USA
10. LEMING Paul E., 7 Sunnyside Avenue, Wellesley, MA 02482 USA
11. REYNOLDS Dominic, 27 Chalk Street, Apartment 1F, Cambridge, MA USA

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)"BETA-CARBOLINAS UTILES PARA TRATAR ENFERMEDADES
INFLAMATORIAS"
(BETA-CARBOLINES USEFUL FOR TREATING INFLAMMATORY DISEASE)y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios
y anexos, a favor
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its
privileges and attachments, to

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.,

domiciliada en
(domiciled in) Cambridge, Massachusetts, USASIGNATURAS OF ASSIGNORS
Signed at
onFIRMA DE LOS CEDENTES
Firmado en
el

1. HEPPERLE Michael, E.

2. LIU Julie Fields

3. SOUCY Francois

4. YE Yingchun

5. MURRAY Robert S.

6. PRAKASH Ramm

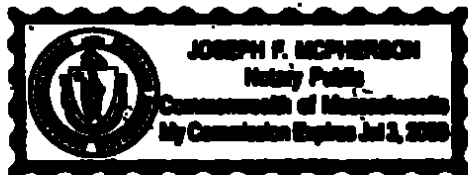
7. LITTLE Jeremy D.

8. CASTRO Alfredo

9. MAZDIYASNI Hormoz

10. LEMING Paul E.

11. REYNOLDS Dominic



Middlesex County, Cambridge, MA
November 29, 2005
I, Joseph F. McPherson, Notary Public for the State of Massachusetts, do hereby certify that this is the true signature of Alfredo Castro who is personally known to me.
Joseph F. McPherson
Notary Public My Commission Expires July 3, 2008

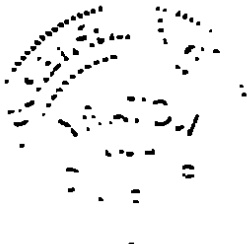
I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAR1 SWAFK 12.805

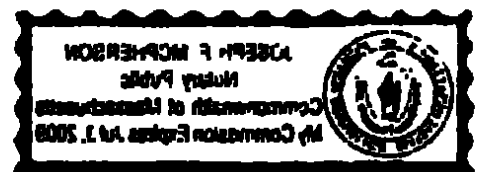
Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
8 day of Dec 2005, a Notary Public
in and for the Commonwealth of Massachusetts

Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires 6/14, 2009.



ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009





337 ⁴⁰ ~~336~~

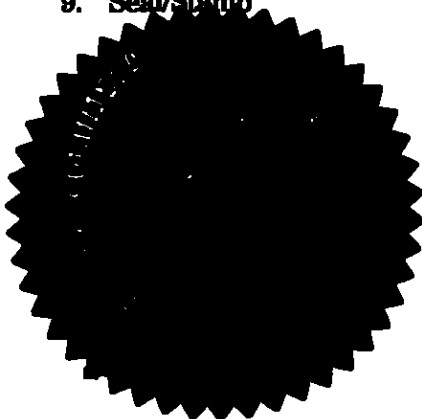
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by VALERIE J. WELLS
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
VALERIE J. WELLS, PUBLIC IN AND FOR THE
4. bears the seal/stamp of DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 5 day of JANUARY 2006
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 150536
9. Seal/Stamp



10. Signature

PATRICIA ELWOOD

Patricia Elwood

338

DOCUMENTO DE CESION ASSIGNMENT DOCUMENT

Los suscritos
(We, the undersigned)

1. HEPPERLE Michael, E., 280 Newbury Street #4, Boston MA 02116, USA
2. LIU Julie Fields, 1 Fox Lane, Lexington, MA 02420 USA
3. SOUCY Francois, 39 Ellen Road, Stoneham, MA 02180 USA
4. YE Yingchun, 241 Forest Park, Durham, NH 03824 USA
5. MURRAY Robert S., 37 Lyman Avenue, Medford MA 02155 USA
6. PRAKASH Rami, 125 Summer Street, Acton, MA 01720 USA
7. LITTLE Jeremy D., 62 Valley Street, Wakefield, MA 01880 USA
8. CASTRO Alfredo, 81 Middlesex Street, Winchester, MA 01890 USA
9. MAZDIYASNI Hormoz, 19 Old Farm Road, Douglas, MA 01516 USA
10. LEMING Paul E., 7 Sunnyside Avenue, Wellesley, MA 02482 USA
11. REYNOLDS Dominic, 27 Chalk Street, Apartment 1F, Cambridge, MA USA

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

**"BETA-CARBOLINAS UTILES PARA TRATAR ENFERMEDADES
INFLAMATORIAS"**
(BETA-CARBOLINES USEFUL FOR TREATING INFLAMMATORY DISEASE)

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios
y anexos, a favor
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its
privileges and attachments, to

MILLENHUM PHARMACEUTICALS, INC.,

domiciliada en
(domiciled in) Cambridge, Massachusetts, USA

SIGNATURAS OF ASSIGNORS
Signed at
on

FIRMA DE LOS CEDENTES
Firmado en
el

1. HEPPERLE Michael, E.

2. LIU Julie Fields

3. SOUCY Francois

4. YE Yingchun

5. MURRAY Robert S.

R. Prakash December 23, 2005

6. RAMAN Prakash

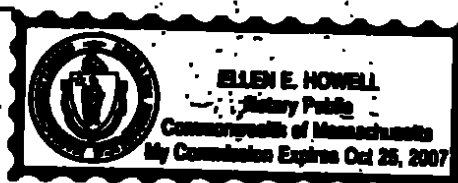
7. LITTLE Jeremy D.

8. CASTRO Alfredo

9. MAZDIYASNI Hormoz

10. LEMING Paul E.

11. REYNOLDS Dominic



Ellen E. Howell

P.L.
Dec. 23,
2005

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT
SAMI SWADFK
1.5.06

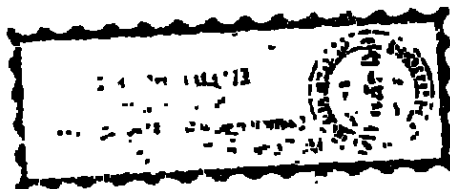
District of Columbia . SS

Subscribed and Sworn to before me

this 5 day of January, 2006

Valerie J. Wells
Notary Public, D.C.

My commission expires 7/31/07



Valerie J. Wells
Notary Public, District of Columbia
My Commission Expires 07-31-2007



339

13
2283

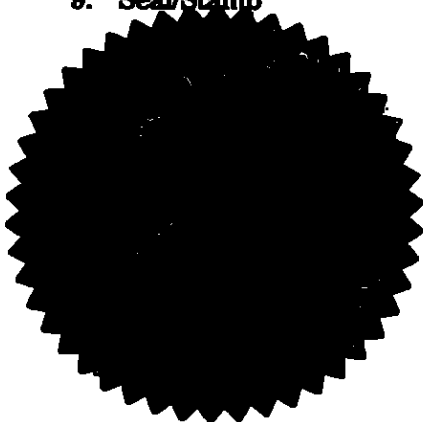
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT
OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC, D.C.

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 28th day of DECEMBER 2005
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 150407
9. Seal/Stamp



10. Signature

Patricia Elwood
PATRICIA ELWOOD

DOCUMENTO DE CESION
ASSIGNMENT DOCUMENTLos suscritos
(We, the undersigned)3 Whitman Circle *Dec 14, 2005*

1. HEPPERLE Michael, E., 280 Newbury Street #4, Boston MA 02116, USA
2. LIU Julie Fields; 1 Fox Lane, Lexington, MA 02420 USA
3. SOUCY Francois, 39 Ellen Road, Stoneham, MA 02180 USA
4. YE Yingchun, 241 Forest Park, Durham, NH 03824 USA
5. MURRAY Robert S., 37 Lyman Avenue, Medford MA 02155 USA
6. PRAKASH Ramon, 125 Summer Street, Acton, MA 01720 USA
7. LITTLE Jeremy D., 62 Valley Street, Wakefield, MA 01880 USA
8. CASTRO Alfredo, 81 Middlesex Street, Winchester, MA 01890 USA
9. MAZDIYASNI Hormoz, 19 Old Farm Road, Douglas, MA 01516 USA
10. FLEMING Paul E., 7 Sunnyside Avenue, Wellesley, MA 02482 USA
11. REYNOLDS Dominic, 27 Chalk Street, Apartment 1F, Cambridge, MA USA

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)**"BETA-CARBOLINAS UTILES PARA TRATAR ENFERMEDADES
INFLAMATORIAS"**
(BETA-CARBOLINES USEFUL FOR TREATING INFLAMMATORY DISEASE)y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios
y anexos, a favor
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its
privileges and attachments, to

MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC.,

domiciliada en
(domiciled in) Cambridge, Massachusetts, USASIGNATURAS OF ASSIGNORS
Signed at
on

1. HEPPERLE Michael, E.

3. SOUCY Francois

5. MURRAY Robert S.

7. LITTLE Jeremy D.

9. MAZDIYASNI Hormoz

11. REYNOLDS Dominic

FIRMA DE LOS CEDENTES
Firmado en
el

2. LIU Julie Fields

4. YE Yingchun

6. PRAKASH Ramon

8. CASTRO Alfredo

10. FLEMING Paul E.

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWADEK 12.27.08

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
22 day of Dec, 2008, a Notary Public
in and for the State of DC.

Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires 6/14, 2009.

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

341 240

MASSACHUSETTS SIGNATURE WITNESSING

Gov. Exec. Ord. #455 (03-13), §5(f)

Commonwealth of Massachusetts

County of Middlesex

} ss.

On this the 16th day of December, 2005, before me,

Virginia Lee Hawkes

Name of Notary Public

the undersigned Notary Public,

personally appeared Julie Fields Liu, Francois Soucy, Vinchuun Ye, Robert S. Murray

Jeremy Little, Paul Fleming

Name(s) of Signer(s)

Dominic Reynolds

proved to me through satisfactory evidence of identity, which was/were

MPI ID Badges

Description of Evidence of Identity

to be the person(s) whose name(s)
was/were signed on the preceding or
attached document in my presence.

Virginia Lee Hawkes

Signature of Notary Public

VIRGINIA LEE HAWKES

Printed Name of Notary

My Commission Expires June 13, 2008

Place Notary Seal and/or Any Stamp Above

OPTIONAL

Although the information in this section is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Right Thumb Print
of Signer

Top of thumb here

782

342 ~~844~~



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. *District of Columbia*
United States of America

ALBERT -L. THEMES

- 2. This public document has been signed by _____
NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
- 3. acting in the capacity of _____

- 4. bears the seal/stamp of _____
ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

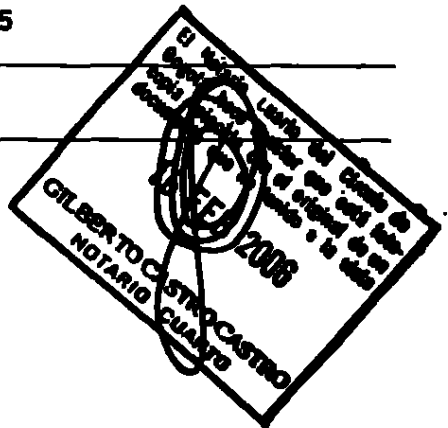
CERTIFIED

- 5. at Washington, D.C.
12TH DECEMBER 2005
- 6. the _____ day of _____
- 7. by *Secretary of the District of Columbia*
- 8. No. 149773

- 9. Seal/Stamp



88-70128



- 10. Signature

Patricia Elwood
Patricia Elwood (interim)

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDAG. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned, acting on behalf of and representing of **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciled in Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos, hereby appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** and/or, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial engravings and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts; licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in on this 6th day of December, 2005
Cambridge, MA, U.S.A.

Millennium Pharmaceuticals, Inc.

BY: Ian R. Silverman

Ian R. Silverman, Associate General Counsel

Yo (nosotros)

nombre propio y representación de,

con domicilio en

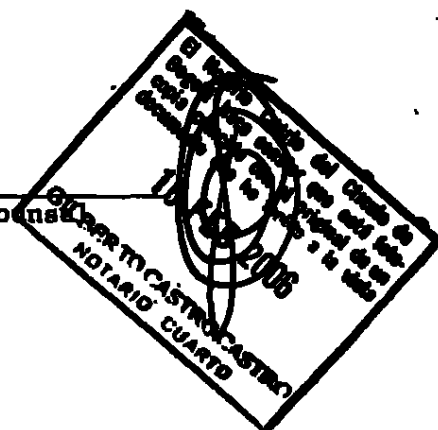
nombre(s) a **LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

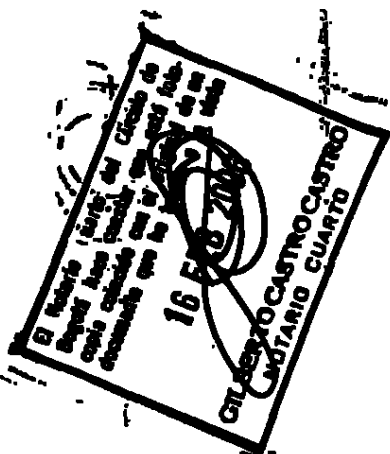
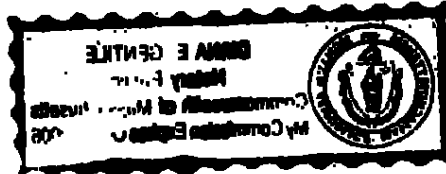
1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus trasposes, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de





I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

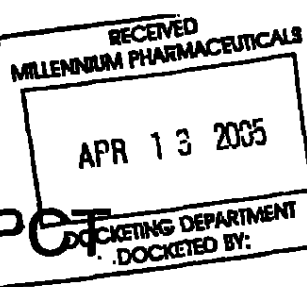
SAM SWANER 12.2008

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
8 day of Dec 2008, a Notary Public
in and for the District of Columbia

Notary Public
My commission expires 6/14, 2008

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires 6/14/2008

PATENT COOPERATION TREATY



From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

SILVERMAN, Ian, Robert
Millennium Pharmaceuticals, Inc.
40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

05.04.2005

Applicant's or agent's file reference
MP103-043

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2004/011080

International filing date (day/month/year)
09.04.2004

Priority date (day/month/year)
09.04.2003

Applicant
MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - Gilchiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Authorized Officer

HALBARTSCHLAGER, M

Tel. +49 30 25901-714



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference MP103-043	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/US2004/011080	International filing date (day/month/year) 09.04.2004	Priority date (day/month/year) 09.04.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D471.04, C07D265.30, A61K31.437		
Applicant MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC. et al.		
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the International application ☐ Box No. VIII Certain observations on the International application		
Date of submission of the demand 25.10.2004	Date of completion of this report 05.04.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - Glitschner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Authorized Officer Telephone No. +49 30 25901- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

347
International application No.
PCT/US2004/011080

Box No. I Basis of the report

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

Description, Pages

1-169 as originally filed

Claims, Numbers

1-29 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

348
32
International application No.
PCT/US2004/011080

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 19-25
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 19 to 25 with regard to industrial application relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

349 23
348

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/011080

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	3-16,18,27-29
	No: Claims	1,2,17,26
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-18,26-29
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-18,26-29
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Re Item I.

Unclearities and inconsistencies

1. Claims

Formula II-C is claimed in claim 3. Due to the dependency on claim 2 (and consequently on claim 1), definitions of R^1 , R^2 and R^3 are unnecessarily repeated.

Formula III-A of claim 10 does not correspond to formula III-A of the description. The compound claimed in claim 10, although clearly part of general formula I, has no exact support in the description. This particular embodiment should be transferred in the specification among the preferred embodiments. A consequence is that the dependence of the following claims is irregular.

Claim 11 appears to find a support in page 16 of the description. But another irregularity is seen in claim 12 where the group R^{12} has not the same meaning as in claim 10 on which claim 12 is said to be dependent. The same remark applies to claim 13.

Claim 14 finds a support in description, page 19.

Claim 16 is directed to compounds of examples 1-31, 39-43, 45-47, 49-63. Compounds of figures Nos. 32-38, 47 are not exemplified but disclosed on pages 30, 32 resp. The figure No. 44 does not correspond to compound of example 44 which shows a morpholine ring in place of a pyran ring. According to the preparation, a morpholine ring should be expected as shown in figure 44.

Example 47, page 126 corresponds to figure No. 48. A second example 47 (?) disclosed on page 130 has no corresponding figure in the description or in claim 16. If the nomenclature is erroneous because of a possibly missing part after "-propionyl-", this second example 47 could correspond to figure No. 47 of page 32 which also appears in claim 16.

According to the preparation, the name of example 71 should probably read "-piperazin-1-yl-" instead of "-piperdin-1-yl-".

The compounds (S)-III-A-a of claim 15 have no support in the description. Moreover the given dependency on claim 14 is erroneous because of several discrepancies in the

substituent definitions.

Support for claim 26 directed to intermediate compounds of formula 3a is partly on page 57 of the description. But R¹⁵ is there defined as "an organic radical" which is nowhere specified in the specification. The "restricted" definition given in claim 26 in general terms "aliphatic", "aryl", etc, is not more admissible as also lacking support. For an appropriate support, the text of claim 26 should be introduced in the description including correct definitions already disclosed for the unspecific expressions like "aliphatic", "aryl", derivatives thereof and "carboxylic acid and amino protecting groups".

Claims 27, 28 and (implicitly) 29 are supported by the description, pages 58 and 59 with the reservations made above.

2. Description

Definitions given in the description for expressions which do not appear in the claims (like "linker group") are superfluous and may eventually be misleading for the plain understanding of the invention.

Considering the biological testing, essentially assay procedures are given without specific results. Only in the measurement of the IKB kinase phosphotransferase activity description is said that the compounds were active inhibitors of the IKK complex and that the IKB kinase inhibition average IC₅₀ values were "generally" below "about" 10 microM. The "inventive compounds" (compounds of the invention or compounds which show an inventive effect ?) are also said to be selective for inhibiting IKK-2 as opposed to IKK-1. There appear mere statements which may not be sufficiently substantiated.

In the test on rat models for rheumatoid arthritis, "certain compounds were found to be active". This test cannot be taken into consideration for the evaluation of an inventive step as not all claimed compounds appear to be concerned. Furthermore, it is said that "compounds of formula II-C were found to be surprisingly superior compared to other compounds where ring A is a pyridine ring". This is quite obscure since, firstly, compounds of formula II-C are compounds wherein ring A is a pyridine ring and, secondly, the said "other compounds" are not defined. Same remark applies to the next sentence about compounds of formula III-A-a.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

352 26
26
26
International application No.

PCT/US2004/011080

Re Item III.

Claims 19 to 25 are directed to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy as well as diagnostic methods. They relate to subject-matter considered by this authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT.

No opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34 (4) (a)(i) PCT). For the assessment on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Under the terms of Rule 39.1(iv) PCT, the ISA was not required to carry out a search of such claims, but as indicated in the ISR, the search was carried out and based on the alleged effects of the compounds. Similarly, the IPEA (which is the ISA) is not required to carry out an International preliminary examination of such claims, but as for the ISR, the IPER will be based on the alleged effects of the compounds (Rule 67.1 (iv) PCT).

Re Items V. and VI.

1. Cited documents

The following documents are referred to in this communication:

- D1 WO 01/68648
- D2 LEE MICHAEL ET AL.: CANCER LETTERS, vol. 101, no. 1, 1996, pages 53-57
- D3 PALANKI M S S: CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 2, January 2002, pages 219-227
- D4 HOTTELET M ET AL: IMFLAMMATION RESEARCH, vol. 49, no. Supplement 2, 24 September 2000, page S910
- D5 DE 199 51 360
- D6 WO 03/024936
- D7 WO 03/039545 (intermediate document)
- D8 CASTRO ALFREDO C. ET AL.: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY

LETTERS, vol. 13, no. 14, 2003, pages 2419-2422
D9 WO 00/09492

The intermediate documents D7 and D8 are relevant for the purposes of Rules 33.1 c, 64.3 and 70.10 PCT, but since the priority documents are not available at the time of establishing the written opinion, they are not taken into account. It is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document(s). If it later turns out that this assumption is not correct, the intermediate document in the International Search Report could become relevant in order to assess whether the claims satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT.

If the priority date is not valid for the complete claimed subject-matter, this document may become relevant prior art in a possible regional/national phase.

2. Novelty

2.1 *Final compounds*

D1 destroys the novelty of the final compounds which the disclosure of the examples 83, 118 and 121 which are also claimed for the same biological properties.

Due to the extreme closeness of the prior art, the question arises of which feature should distinguish unambiguously the present subject-matter from the state of the art. The distinguishing feature must be clearly common for all the claimed compounds in order to satisfy the unity criterion (Rule 13 PCT).

2.2 *Intermediate compounds*

D9 is novelty destroying for the compounds claimed in claim 26 which the disclosure of the examples 23 to 25. It is noted that this is essentially due to the unspecificity of the expressions "carboxylic acid protecting group" or "amino protecting group" (actually they are functional definitions which are not admissible when they can be better defined).

Intermediate compounds of formula IV of claim 28 appear to be novel.

3. Inventive step

3.1 The problem underlying the present application is, according to the description, to provide beta-carbolines useful for treating inflammatory diseases and cancer, and more specifically for treating IKK-2 mediated diseases. D1 discloses novelty destroying compounds which have the same activities.

3.2 Before prosecuting with the substantive examination, the novelty must be clearly established, i.e. by at least one characterising feature which complies with the unity requirements.

It is thus necessary that this "novelty feature" be well-defined, since the acknowledgement of the inventive step should be based on an unexpected effect that this particular difference brings to the novel invention (see also item 1.2 above the remarks concerning the assays described in the specification).

Citations D2 to D6 belong to the background art which may be useful in the examination process.

355 #7/54

TRATADO SOBRE COOPERACION INTERNACIONAL EN PATENTES

PCT

**NOTIFICACION DEL ENVIO DEL
REPORTE DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Norma 71.1 PCT)**

**Remitente: AUTORIDAD ENCARGADA DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Para:

**SILVERMAN, Ian, Robert
Millennium Pharmaceuticals, Inc.
40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139
ESTADPS UNIDOS DE AMERICA**

Fecha de envío: 05.04.2005

Referencia del solicitante o abogado: mp 103-043

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

Número de referencia internacional: PCT/us2004/011080

Fecha de solicitud internacional: 09.04.2004

Fecha de prioridad: 09.04.2003

Solicitante: MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC. y colaboradores

1. Al solicitante se le comunica que mediante la presente la autoridad encargada del examen preliminar internacional le envía el reporte del examen preliminar internacional sobre la patentabilidad elaborado para la solicitud internacional, eventualmente con los respectivos anexos.
2. Una copia del reporte -eventualmente con los correspondientes anexos- se envía a la Oficina Internacional para que la transmita a todas las oficinas seleccionadas.
3. A solicitud de una oficina seleccionada, la Oficina Internacional preparará y enviará a esa oficina una traducción del reporte (pero no de los anexos) al idioma Inglés.

356 28 285

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional el solicitante debe efectuar dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso posteriormente) determinadas acciones ante cada oficina seleccionada (entrega de traducciones y pago de los honorarios nacionales) (Artículo 39(1)) (ver también la información transmitida a través de la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301).

Si a una oficina seleccionada se le debe enviar una traducción de la solicitud internacional, entonces dicha traducción ha de contener también las traducciones de todos los anexos al reporte del examen provisional internacional. Es tarea del solicitante preparar tales traducciones y hacerlas llegar directamente a las correspondientes oficinas seleccionadas.

Otros detalles sobre los plazos y los requisitos normativos de las oficinas seleccionadas se encuentran en el Volumen II de la Guía PCT para Solicitantes.

Se remite al solicitante al Artículo 35(5), en el cual se explica que los criterios sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial, que se describen en el Artículo 33(2) a (4), tienen relevancia únicamente para el examen preliminar internacional, y que "cada país contratante (...) puede establecer características adicionales o diferentes para la decisión respecto a la patentabilidad de la invención reivindicada en ese país" (ver también Artículo 27(5)). Tales características adicionales pueden referirse por ejemplo a excepciones sobre la patentabilidad, a requisitos para la publicación de la invención, así como a la claridad y a la sustentación de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen internacional:

Oficina Europea de Patentes
Gitschiner Str.. 103
D-10958 Berlín

Funcionario autorizado:

HALBARTSCHLAGER, M

357 258

Formulario PCT/IPEA/409

TRATADO DE COOPERACION EN PATENTES**PCT****REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE LA PATENTABILIDAD**

(Capítulo II del Tratado de Cooperación en Patentes)

Referencia del solicitante o representante: 2003/0016

PROCEDIMIENTO ADICIONAL: Ver Formulario MP103-043

No. de referencia internacional: PCT/US2004/011080

Fecha de solicitud internacional: 09.04.2004

Fecha de prioridad: 09.04.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o Clasificación
Nacional e IPC:

C07D47/04, C07D265/30, A61K31/437

Solicitante: MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC. y colaboradores

1. La autoridad encargada del examen internacional provisional elaboró el reporte del examen internacional provisional y lo envió al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE comprende en total 9 hojas incluyendo esta hoja de cubierta
3. Además se adjuntan a este reporte ANEXOS; estos comprenden
 - a. _ (enviadas al solicitante y a la Oficina Internacional)
en total ___ hojas; se trata de
 - _ hojas con descripción, reivindicaciones y/o dibujos que fueron modificados y son fundamento de este reporte y/u hojas con correcciones efectuadas por esta Autoridad (ver Norma 70.16 y Sección 607 de las Pautas Administrativas).
 - _ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero que en opinión de la Autoridad y por las razones indicadas en el Punto 4 Casilla 1 y en el Campo Adicional contienen un cambio que va más allá del contenido revelado de la solicitud internacional en la versión entregada originalmente

358 22 28

b. (enviadas únicamente a la Oficina Internacional) en total (por favor indicar tipo y número del/de los soporte/s electrónicos) que contiene/n un protocolo de secuencia y/o las respectivas tablas, en forma legible únicamente por computadora, e indicar correctamente en el Campo Adicional el listado de secuencia (ver Sección 802 de las Pautas Administrativas).

4. Este reporte contiene informaciones respecto a los siguientes puntos:

- I X Base del reporte
- II Prioridad
- III X Ninguna elaboración de un reporte sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial
- IV Falta de unidad de la invención
- V X Opinión fundamentada conforme el artículo 35(2) respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y explicaciones para apoyar dicha opinión
- VI X Determinados documentos citados
- VII Determinadas deficiencias de la solicitud internacional
- VIII Determinadas observaciones a la solicitud internacional

Fecha de entrega de la solicitud:

25.10.2004

Fecha de elaboración de este reporte:

05.04.2005

Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen internacional de provisional:

Oficina Europea de Patentes
Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlín

Funcionario autorizado:

Teléfono No. +49 30 25901-1

359 ~~950~~

**REPORTE DEL EXAMEN INTERNACIONAL PRELIMINAR
SOBRE LA PATENTABILIDAD**

No. de referencia internacional PCT/US2004/011080

I. Base del reporte

1. Respecto al idioma, en tanto no se indique otra cosa distinta, este reporte se basa en la solicitud internacional en el idioma en que ella fue presentada

- ☐ El reporte se basa en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____ que es el idioma de la traducción que fue presentada para el siguiente objetivo:
- ☐ búsqueda internacional (Normas 12.3 y 23.1b)
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (Norma 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (Normas 55.2 y 55.3)

2. Respecto a los elementos* de la solicitud internacional este reporte se basa en *(las hojas de reemplazo presentadas a la oficina receptora de la solicitud a pedido de ésta conforme al Artículo 14, se consideran en el marco de este reporte como "presentadas originalmente" y no se adjuntan a él):*

La descripción, páginas

1-169 en la versión original presentada

Las reivindicaciones, No.

1-29 en la versión original presentada

- ☐ En un listado de secuencia y/o las respectivas tablas - ver Campo Suplementario respecto a Listado de Secuencia)

3. ☐ Las enmiendas han dado lugar a la cancelación de:

☐ Descripción: páginas

☐ Reivindicaciones: No.

☐ Dibujos: hoja/figura

☐ listado de secuencia (especificar):

☐ Eventuales Tablas correspondientes al listado de secuencia (especificar):

4. ☐ Este reporte se elaboró como si no se hubieran hecho (algunas de) las enmiendas adjuntadas a este reporte e indicadas a continuación puesto que dichas modificaciones por las razones dadas según la autoridad van más allá del contenido

360 34
JST

revelado en la versión presentada originalmente (Norma 70.2(c)).

- ☐ Descripción: páginas
- ☐ Reivindicaciones: No.
- ☐ Dibujos: hoja/figura
- ☐ listado de secuencia (especificar):
- ☐ Eventuales Tablas correspondientes al listado de secuencia (especificar):

* si se aplica el Punto 4, algunas de estas páginas podrían estar marcadas como "reemplazadas"

III. Ninguna elaboración de un reporte sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

1. Las siguientes partes de la solicitud no fueron examinadas con respecto a si la invención reivindicada puede ser considerada como novedosa, como basada en actividad inventiva (no evidentemente) y como aplicable industrialmente

☐ toda la solicitud internacional

☒ Reivindicaciones No. 19-25

Fundamentación:

☒ Toda la solicitud internacional o las arriba mencionadas reivindicaciones 19-25 se refieren al siguiente objeto, para el cual no es necesario realizar un examen preliminar internacional (especificar):

Ver Hoja Adicional

☐ La descripción, las reivindicaciones o los dibujos (por favor especificar a continuación) o las arriba mencionadas reivindicaciones No. son tan poco claras que no fue posible elaborar un dictamen apropiado (especificar):

☐ Las reivindicaciones o las arriba mencionadas reivindicaciones No. están sustentadas tan insuficientemente por la descripción que no fue posible elaborar un dictamen apropiado (especificar):

☐ Para las arriba mencionadas reivindicaciones No. no se elaboró un reporte de búsqueda internacional.

la forma escrita _ no fue presentada
no corresponde a la norma

la forma legible por computadora

— no fue presentada

no corresponde a la norma

Las tablas respecto al listado de secuencia nucleótida y/o de aminoácidos, si es que están en forma legible por computadora, no corresponden a los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C- de las pautas Administrativas.

ver Hoja Adicional para ôtros datos

1. Opinión

Novedad **Sí:** **Reivindicaciones 3-16, 18, 27-29**
 No: **Reivindicaciones 1, 2, 17, 26**

Actividad inventiva	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-18, 26-29
Aplicabilidad industrial	Si:	Reivindicaciones 1-18, 26-29
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Norma 70.7)

Ver Hoja Adicional

Punto No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Norma 70.10)

y/o

2. Revelaciones no-escritas (Norma 70.9)

Ver Hoja Adicional

362 ~~361~~**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL**

No. de Ref. internacional

SOBRE LA PATENTABILIDAD (HOJA ADICIONAL)

PCT/US2004/011080

Respecto al Punto I.

Faltas de claridad e inconsistencias

1. Reivindicaciones

La fórmula II-C es reivindicada en la reivindicación 3. Debido a la dependencia de la reivindicación 2 (y por consiguiente de la reivindicación 1), las definiciones de R^1 , R^2 y R^3 se repiten innecesariamente.

La fórmula III-A de la reivindicación 10 no corresponde a la fórmula III-A de la descripción. El compuesto reivindicado en la reivindicación 10, aunque claramente es parte de la fórmula general I, no tiene soporte preciso en la descripción. Esta forma particular de realización debería ser transferida en la especificación a las formas de realización preferidas. Una consecuencia es que la dependencia de las siguientes reivindicaciones es irregular.

La reivindicación 11 parece encontrar un soporte en la página 16 de la descripción. Pero se aprecia otra irregularidad en la reivindicación 12, donde el grupo R^{12} no tiene el mismo significado que en la reivindicación 10, de la cual se dice que depende la reivindicación 12. La misma observación se aplica a la reivindicación 13.

La reivindicación 14 encuentra soporte en la página 19 de la descripción.

La reivindicación 16 está dirigida a 'los compuestos de los ejemplos 1-31, 39-43, 45-47, 49-63. Los compuestos de las figuras No. 32-38, 47 no se ejemplifican, sino que se revelan en las páginas 30 y 32 respectivamente. La figura No. 44 no corresponde al compuesto del ejemplo 44 que muestra un anillo morfolino en lugar de un anillo pirano. De acuerdo con la preparación, se debería esperar un anillo morfolino tal como se muestra en la figura 44.

363 27
96

El ejemplo 47 en la página 126 corresponde a la figura No. 48. Un segundo ejemplo 47 (?) revelado en la página 130 no tiene una figura correspondiente en la descripción o en la reivindicación 16. Si la nomenclatura es errónea debido a una posible parte faltante luego de "-propionil-", entonces este segundo ejemplo 47 podría corresponder a la figura No. 47 de la página 32, que también aparece en la reivindicación 16.

De acuerdo con la preparación, el nombre del ejemplo 71 probablemente debería leerse "-piperazin-1-il-" en lugar de "-piperidin-1-il-".

Los compuestos (S)-III-A-a de la reivindicación 15 no tienen soporte en la descripción. Además la dependencia dada en la reivindicación 14 es errónea debido a varias discrepancias en las definiciones de los substituyentes.

El soporte para la reivindicación 2 dirigida a compuestos intermedios de la fórmula 3a se encuentra parcialmente en la página 57 de la descripción. Pero R¹⁵ se define allí como "un radical orgánico" que no está especificado en ninguna parte de la especificación. La definición "restringida" dada en la reivindicación 26 en los términos generales "alifático", "arilo", etc. no es más admisible y también carece de soporte. Para un soporte apropiado, el texto de la reivindicación 26 debería ser presentado en la descripción incluyendo definiciones correctas ya reveladas para las expresiones poco específicas tales como "alifático", "arilo", derivados de ellos y "grupos protectores de ácido carboxílico y de amino".

Las reivindicaciones 27, 28 e (implícitamente) 29 están sustentadas por la descripción, páginas 58 y 59, con las reservas señaladas arriba.

2. Descripción

Las definiciones dadas en la descripción para expresiones que no aparecen en las reivindicaciones (como grupo "enlazador")

364 32 30

son superfluas y eventualmente pueden ser mal interpretadas para la clara comprensión de la invención.

En cuanto a las pruebas biológicas, se dan esencialmente procedimientos de ensayo sin resultados específicos. Unicamente en la descripción de la medición de la actividad de la IKB cinasa fosfotransferasa se dice que los compuestos fueron inhibidores activos del complejo IKK y que los valores promedio IC_{50} de inhibición de la IKB cinasa estuvieron "en general" por debajo de "aproximadamente" 10 microM. De los "compuestos inventivos" (compuestos de la invención o compuestos que muestran un efecto inventivo ?) se dice también que son selectivos para inhibir IKK-2 en contraposición con IKK-1. Estas parecen ser afirmaciones que pueden no estar suficientemente corroboradas.

En la prueba de modelos de ratas para artritis reumatoide, "se encontró que ciertos compuestos son activos". Esta prueba no puede ser tomada en consideración para la evaluación de una actividad inventiva ya que no todos los compuestos parecen estar involucrados. Además, se dice que "se encontró que los compuestos de la fórmula II-C son sorprendentemente superiores en comparación con otros compuestos en donde el anillo A es un anillo piridina". Esto es bastante oscuro ya que, en primer lugar, los compuestos de la fórmula II-A son compuestos en donde el anillo A es un anillo piridina y, en segundo lugar, no se definen los mencionados "otros compuestos". La misma observación se aplica a la siguiente frase acerca de los compuestos de la fórmula III-A-a.

Respecto al Punto III.

Las reivindicaciones 19 a 25 están dirigidas a métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia, así como también a métodos de diagnóstico. Ellos se relacionan con un contenido que según esta autoridad es cubierto por las disposiciones de la Norma 67.1(iv) PCT.

365 27 24

No se formulará opinión alguna con respecto a la aplicabilidad industrial del contenido de dichas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT). En los países contratantes del PCT no existe criterio unificado alguno para la evaluación de la cuestión de si ellas son aplicables industrialmente. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina Europea de Patentes, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente el contenido de reivindicaciones dirigidas al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir sin embargo reivindicaciones dirigidas a un compuesto conocido para ser usado por primera vez en el tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

De conformidad con los términos de la Norma 39.1(iv) PCT, a la Autoridad de Búsqueda Internacional no se le exigió llevar a cabo la búsqueda de tales reivindicaciones, pero tal como se indica en el Reporte de Búsqueda Internacional la búsqueda fue llevada a cabo y se basó en los supuestos efectos de los compuestos. Similarmente la Autoridad del Examen Preliminar Internacional (que es la Autoridad de Búsqueda Internacional) no se le exigió llevar a cabo un Examen Internacional Preliminar de tales reivindicaciones, pero en lo que respecta al Reporte de Búsqueda Internacional el IPER estará basado en los supuestos efectos de los compuestos (Norma 67.1(iv) PCT).

Con respecto a los Puntos V. y VI.

1. Documentos citados

En esta comunicación se hace referencia los siguientes documentos:

D1: WO 01/68648

D2: LEE MICHAEL Y COLABORDORES: CANCER LETTERS, Vol. 101,
No. 1, 1996, páginas 53-57

D3: PALANKI M S S: CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, Vol. 9, No. 2,
Enero 2002, páginas 219-227

- D4: HOTTELET M Y COLABORADORES: IMFLAMMATION RESEARCH,
Vol. 49, No. Suplemento 2, 24 Septiembre 2000, página S910
- D5: DE 199 51 360
- D6: WO 03/024936
- D7: WO 03/039545 (documento intermedio)
- D8: CASTRO ALFREDO C. Y COLAB.: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMIS-
TRY LETTERS, Vol. 13, No. 14, 2003, páginas 2419-2422
- D9: WO 00/09492

Los documentos intermedios D7 y D8 son relevantes para los propósitos de las Normas 33.1c, 64.3 y 70.10 PCT, pero como los documentos de prioridad no están disponibles en el momento del establecimiento de la opinión escrita, entonces ellos no se toman en cuenta. Ella se basa en la suposición de que todas las reivindicaciones disfrutaban derechos de prioridad a partir de la fecha de presentación de los documentos de prioridad. Si posteriormente se comprobará que esta suposición no es correcta, entonces el documento intermedio en el Reporte de Búsqueda Internacional podría convertirse en relevante con el fin de evaluar si las reivindicaciones satisfacen los criterios especificados en el Artículo 33(1) PCT.

Si la fecha de prioridad no es válida para todo el contenido reivindicado, entonces este documento puede convertirse técnica anterior relevante en una posible fase regional/nacional.

2. Novedad

2.1 *Compuestos finales*

D1 destruye la novedad de los compuestos finales con la revelación de los ejemplos 83, 118 y 121 que también son reivindicados para las mismas propiedades biológicas.

Debido a la extrema proximidad de la técnica anterior, surge la cuestión de cuál característica debería distinguir del estado de la técnica al presente contenido sin que haya ambigüedad alguna. Con el fin de satisfacer el criterio de unidad (Norma 13 PCT), la característica distintiva tiene que ser claramente común para todos los compuestos reivindicados.

367 47
366

2.2 Compuestos intermedios

D9 destruye la novedad para los compuestos reivindicados en la reivindicación 26 con la revelación de los ejemplos 23 a 25. Hay que anotar que esto se debe esencialmente a la falta de especificidad de las expresiones "grupo protector de ácido carboxílico) o "grupo protector de amino" (realmente estas son definiciones funcionales que no son admisibles cuando pueden ser mejor definidas).

Los compuestos intermedios de la fórmula IV de la reivindicación 28 parecen ser novedosos.

3. Actividad inventiva

3.1 El problema subyacente a la presente solicitud, de acuerdo con la descripción, es proporcionar beta-carbolinas útiles para tratar enfermedades inflamatorias y cáncer, y más específicamente para tratar enfermedades mediadas por IKK-2. D1 revela compuestos destructores de la novedad, los cuales tienen las mismas actividades.

3.2 Antes de seguir adelante con el examen substantivo hay que establecer claramente la novedad, es decir mediante por lo menos un rasgo caracterizador que satisfaga los requisitos de unidad.

Es entonces necesario que este "rasgo novedoso" sea bien definido puesto que el reconocimiento de la actividad inventiva debería estar basado en un efecto inesperado que esta diferencia particular le otorga a la nueva invención (ver también arriba en el punto 1.2 las observaciones respecto a los ensayos descritos en la especificación).

Las citas D2 a D6 forman parte de la técnica antecedente que puede ser útil en el proceso de examen.

368

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 367

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
MILENIUM PHARMACEUTICALS INC

REFERENCIA	Radicación No.	05 113041
	Solicitud internacional	US2004/011080
	Fecha inicio fase nacional	09/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1336
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

22 SET. 2006

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

adpa10