

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-094099-00003-0000
 REC 2007-03-28 10:50 10 USP 2007 NUEVAS CREACIONES
 TRIB 11 PATENTE
 EYS 3/8 FASE NACIONAL II
 ACT 444 RESPUESTA REQUERIMIENTO FOLIO 25/

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

SEÑORES
 DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 E. S. D.

REF: EXPEDIENTE No. 06094099
 FECHA DE LA SOLICITUD: Septiembre 9, 2006
 SOLICITANTE: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
 TITULO: INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA

ASUNTO: CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO OFICIAL

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito doy respuesta a su auto notificado por estado de Diciembre 22 de 2006, que vence Febrero 22 de 2007, del cual solicité una prórroga y me permito presentar los siguientes documentos:

- El documento de PODER otorgado a mi favor, debidamente legalizado.
- Su traducción oficial al Español debidamente avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores.
- El documento en el que consta la CESIÓN del derecho a la patente otorgado por los inventores al solicitante, debidamente legalizado.
- Su traducción oficial al Español debidamente avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores.
- Capítulo reivindicatorio debidamente corregido el número de reivindicaciones.

Ruego a usted continuar con el presente trámite.

Señor Jefe


 DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
 TLR/srr
 P-836

P. 836
450

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL PODER
OTORGADO POR HIROSHI AKIMOTO REPRESENTANTE LEGAL DE TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED., UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y
EXISTENTE DE ACUERDO A LAS LEYES DE JAPON, A LAS DOCTORAS DILIA
MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
OTORGADO Y FIRMADO ESTE DIA 24 DE NOVIEMBRE DE 2006
FIRMADO: HIROSHI AKIMOTO, Ph.D
DIRECTOR GERENTE, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA.

REGISTRO NUMERO 515 /2006

POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO QUE ESTE DOCUMENTO HA SIDO
FIRMADO ANTE MI Y QUE LA FIRMA QUE APRECE EN EL MISMO ES LA
FIRMA AUTENTICA DE of Hiroshi Akimoto, Ph.D. Director Gerente, Miembro de la
Junta Directiva de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

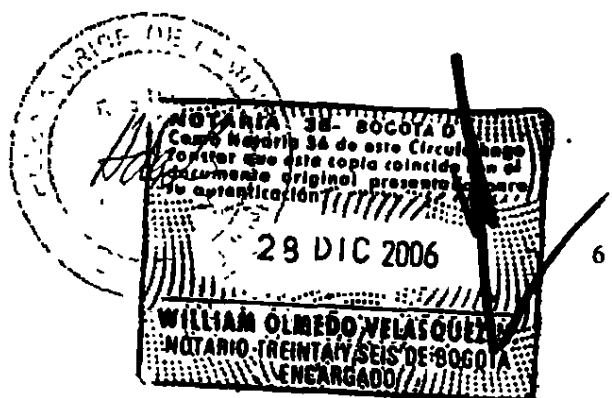
Fecha 24 de Noviembre de 2006

10-8 Edobori- 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japon

FIRMADO: MASAHARU KEMMA

Notario Adjunto de la Oficina de Relaciones Exteriores de Osaka.



APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE, 1961)

1. PAÍS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: MASA HARU KEMMA

3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE OSAKA, OFICINA
DE RELACIONES EXTERIORES

4. LLEVA EL SELLO DE: MASA HARU KEMMA, NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5 EN OSAKA

6. EL 27 DE NOVIEMBRE DE 2006

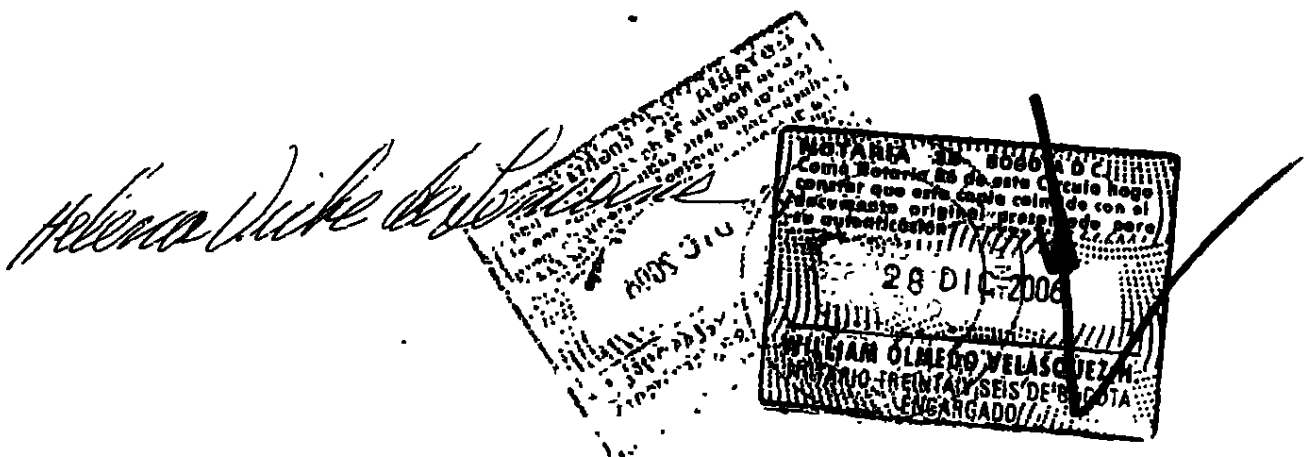
7. POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

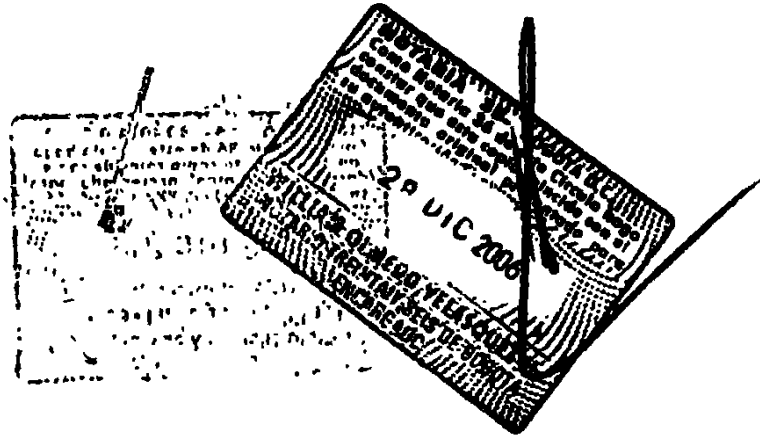
8 NO. 4662

9. SELLO. DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON

10 FIRMADO: TOSHIHIKO TANAKI, POR EL MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES.

LA TRADUCTORA OFICIAL





MINISTERIO DE
DEFENSA Y FUERZAS ARMADAS

549402
Helena Uribe
COMANDO EN JEFE FUERZAS ARMADAS
BOGOTÁ D.C.
LAS FUERZAS ARMADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 DEC 27 12 23

Uribe
COMANDO EN JEFE FUERZAS ARMADAS
BOGOTÁ D.C.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

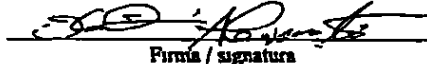
y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41 654.882 de Bogotá, y tp 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No 40.017 374 de Tunja, y tp 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella)
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren

Dado y firmado en

a los días de


Firma / signature

Hiroshi Akimoto, Ph.D.
Managing Director, Member of the Board

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Hiroshi Akimoto

legal representative(s) of

Takeda Pharmaceutical Company Limited

an organization existing under the laws of Japan

and in present execution of its business activity, domiciled at

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

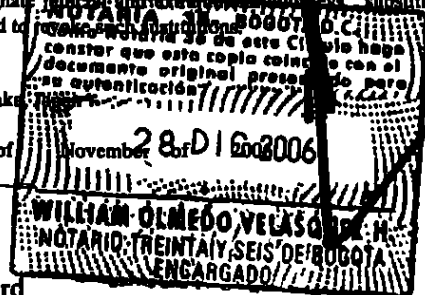
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41 654 882 of Bogotá, and tp 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40 017 374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as Patents of Invention, Utility Models, Designs, plant varieties, Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin, as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses, as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials, the actions for writ mandamus, police actions, in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him
- 5) To register domain names before the competent entity
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to, conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial or extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to

Granted and signed at Osaka, Japan

on this 24th day of

November 28th 2006



45

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by

Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of

Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of

Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. NOV. 27. 2006

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 4662

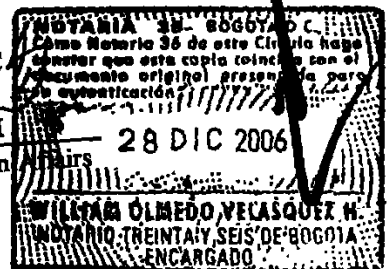
9. Seal/stamp:

10. Signature:

T. Tanaka

Toshihiko TANAKI

For the Minister for Foreign Affairs



公証人

2
454



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成18年 第 515 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 秋元 浩 は、本職の
面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 18 年 11 月 24 日

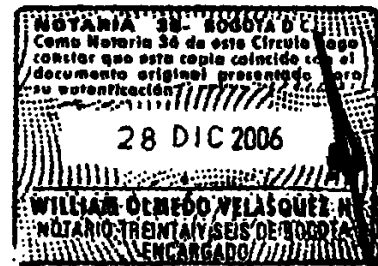
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（肥後橋TSビル内）

公証人 見 満 正 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

見満正治



455

REGISTER NUMBER 515 / 2006

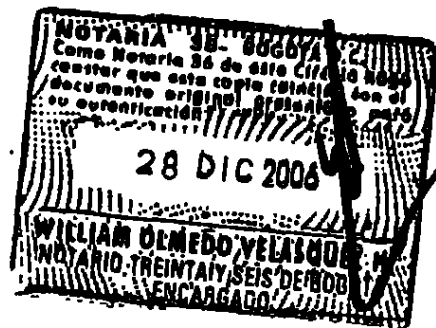
I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Managing Director, Member of the Board, of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 24th day of November, 2006

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



証 明

大阪法務局所属公証人 見 満 正 治

平成 18 年 11 月 24 日 付

平成 18 年 登 簿 第 515 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 18 年 11 月 27 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 山 垣 清 正

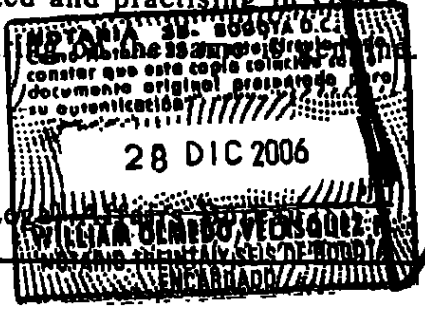


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka
Japan, and that the Official Seal appears on the document.

Date 06.11.27

Director of the Osaka Legal Bureau



2.836
457

CERTIFICADO

Certificamos que el Certificado Notarial Anexo ha sido ejecutado por el Notario Público debidamente autorizado y quien ejerce en Osaka, Japón y que el Sello Oficial que aparece en el mismo es genuino.

Fecha: 27 de Noviembre de 2007

FIRMADO: ILEGIBLE DIRECTOR DE LA OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES EN OSAKA.

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE, 1961)

1. PAÍS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: MASAHARU KEMMA

3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE OSAKA, OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES

4. LLEVA EL SELLO DE: MASAHARU KEMMA, NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5. EN OSAKA

6. EL 27 DE NOVIEMBRE DE 2006

7. POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

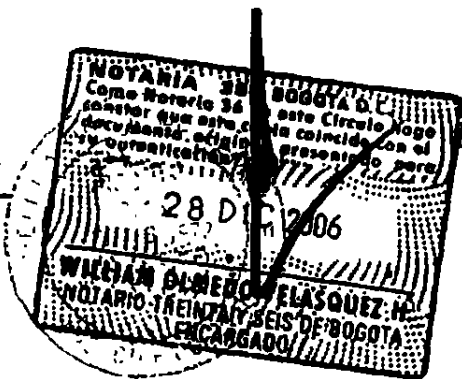
8. NO 4663

9. SELLO: DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON

10. FIRMADO. TOSHIHIKO TANAKI, POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Heba Duke de Leon



458

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. NOV. 27. 2006

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 4663

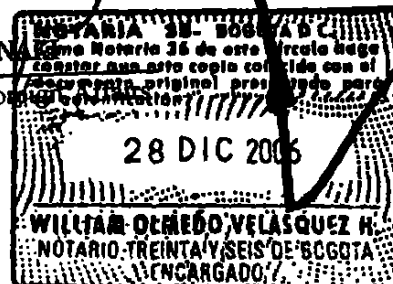
9. Seal/stamp:

10. Signature:

T. Tanaka

Toshihiko TANAKA

For the Minister for Foreign Affairs



公証人

大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成18年 第 514 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 秋元 浩 は、本職の
面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 18 年 11 月 24 日

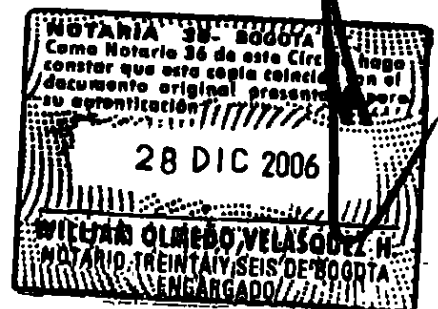
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（肥後橋TSビル内）

公証人 見 満 正 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

見満正治



4602



REGISTER NUMBER 514 / 2006

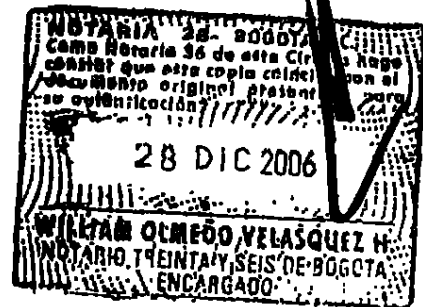
I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Managing Director, Member of the Board, of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 24th day of November, 2006

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



証 明

大阪法務局所属公証人 見 満 正 治

平成 18 年 11 月 24 日 付

平成 18 年 登簿 第 514 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 18 年 11 月 27 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 山 垣 清 正

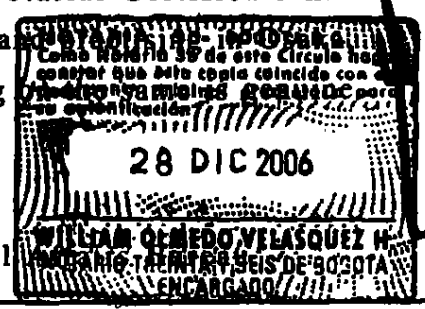


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and sworn in
Japan, and that the Official Seal appearing

Date 06.11.27

Director of the Osaka Legal



2.836-5
462

DECLARACION

Yo, Tameshige Kuriyama, c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited de 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, Japón debidamente juramentado declaro y digo:

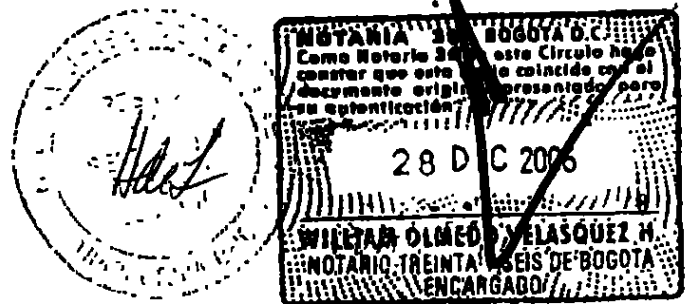
Que he preparado la traducción al ingles ajunta la cual es una traducción fidedigna del Extracto del Registro Comercial cuyo certificado se adjunta,

Que estoy familiarizado con los idiomas ingles y japonés

Que a mi leal saber y entender creo que eésta traducción es completa y correcta

Fecha: 24 de Noviembre de 2006

FIRMADO TAMESHIGE KURIYAMA
C/O TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
17-85 JUSOHONMACHI 2-CHOME YODOGAWA-KU OSAKA, JAPON



463

(TRADUCCION PARCIAL)

COPIA DEL REGISTOR DE LA COMPAÑÍA

1-1 Dohsomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi

Takeda Pharmaceutical Company Limited

Corporate Registration No.1299-01-077461

Nombre Comercial	Takeda Pharmaceutical Company Limited
Oficina Principal	1-1 Dohsomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Forma de Publicidad	Para ser publicado en Nihon Keizai Shinbun

(traducción de los demás rubros omitidas).

Este es un certificado que verifica los asuntos registrados en el Registro Comercial

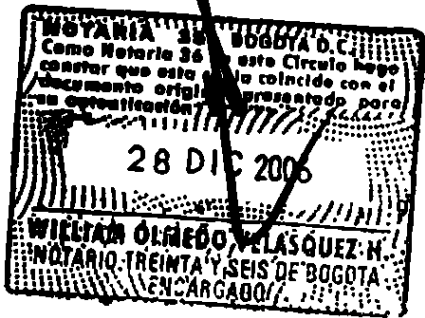
Septiembre 21, 2006

Oficina de Relaciones Exteriores de Osaka

Registrador Hiroyasu Naganawa (Seal)

Referencia No. te137052

* Los rubros subrayados han sido eliminados del Registro.



P. 836. ~~464~~

DECLARATION

I, Tameshige Kuriyama, c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited of 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, Japan, duly sworn, depose and say:

That I have prepared an English translation attached hereto which is a true translation of the Extract from Commercial Register of which certificate is also attached hereto,

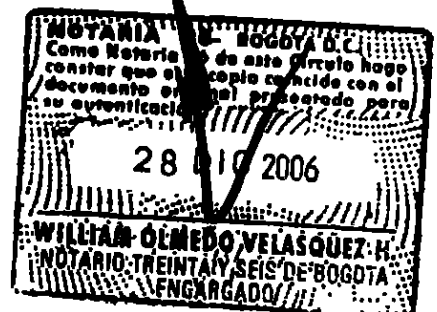
That I am thoroughly familiar with both English and Japanese Languages;

That I verily believe that this translation is complete and correct to the best of my knowledge.

Dated this 24 day of November, 2006

S. Kuriyama

Tameshige Kuriyama
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka, Japan





X
465

(Partial Translation)

A COPY OF THE COMPANY REGISTER

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Takeda Pharmaceutical Company Limited
Corporate Registration No. 1299-01-077461

Trade Name	Takeda Pharmaceutical Company Limited
Principal place of business	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Manner of publicity	To be published in Nihon Keizai Shinbun

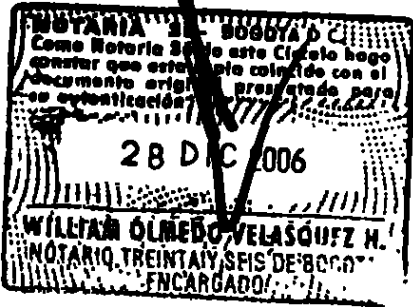
(Translation of the other item hereafter omitted.)

This is a certificate verifying the currently valid all matters recorded on the Commercial Register.

September 21, 2006
Osaka Legal Affairs Bureau
Registrar: Hiroyasu Naganawa (seal)

Reference No. te137052

* The underlined items have been expunged from the Register





履歴事項全部証明書

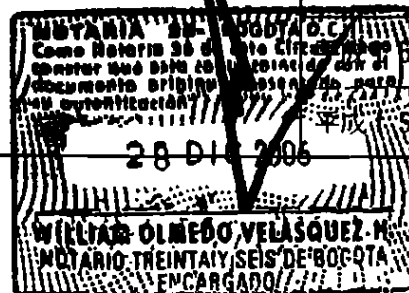
466

大阪府中央区道修町四丁目1番1号
武田薬品工業株式会社
会社法人等番号 1299-01-077461

商号	武田薬品工業株式会社	
本店	大阪府中央区道修町四丁目1番1号	
公告をする方法	当会社の公告は日本経済新聞に掲載して行なう。	
	当会社の公告方法は、電子公告とする。 http://www.takeda.co.jp/invest-info/koukoku/index.html 当会社の公告は、事故その他やむを得ない事由によって電子公告による公告をすることができない場合は、日本経済新聞に掲載して行なう。	平成18年 6月29日変更 平成18年 7月 4日登記
貸借対照表に係る情報の提供を受けるために必要な事項	http://www.takeda.co.jp/invest-info/kessan/index.html	平成15年 4月 1日設定
		平成15年 4月 4日登記
		平成18年 6月29日廃止
		平成18年 7月 4日登記
会社成立の年月日	大正14年1月12日	
目的	1. 医薬品、医療用外各種薬品類、医薬部外品、動物用医薬品、農薬、肥料、医療用機械器具および材料、計量器、香料、化粧品、食品、飲料品、食品添加物、飼料、飼料添加物その他化学製品ならびに前記各製品に関連する機械器具・装置の生産および売買 2. 衣料用繊維製品および寝装品の生産および売買 3. 貨物自動車運送事業および貨物運送取扱事業 4. 倉庫業 5. 出版業 6. 不動産の管理、売買および賃貸借 7. 前各号に付帯関連する事業 平成12年 6月 2日許可 平成12年 6月 5日更正	
	1. 医薬品、医療用外各種薬品類、医薬部外品、動物用医薬品、農薬、肥料、医療用機械器具および材料、計量器、化粧品、食品、飲料品、食品添加物、飼料、飼料添加物その他化学製品ならびに前記各製品に関連する機械器具・装置の生産および売買 2. 貨物自動車運送事業および貨物利用運送事業 3. 倉庫業 4. 出版業 5. 不動産の管理、売買および賃貸借 6. 前各号に付帯関連する事業	

	平成18年 6月29日変更 平成18年 7月11日登記	
単元株式数	100株	平成14年 9月 2日変更
		平成14年 9月 2日登記
発行可能株式総数	24億株	
	35億株	平成17年 6月29日変更 平成17年 7月 4日登記
発行済株式の総数 並びに種類及び数	発行済株式の総数 8億8927万2395株	
株券を発行する旨 の定め	当会社の株式については、株券を発行する 平成17年法律第87号第1 36条の規定により平成18 年 5月 1日登記	
資本金の額	金635億4097万7898円	
株主名簿管理人の 氏名又は名称及び 住所並びに営業所	東京都千代田区丸の内一丁目4番3号 ユーエフジェイ信託銀行株式会社 大阪市中央区伏見町三丁目6番3号 ユーエフジェイ信託銀行株式会社 大阪支店証券代行部 平成14年 1月15日変更 平成14年 1月15日登記	
	東京都千代田区丸の内一丁目4番5号 三菱UFJ信託銀行株式会社 大阪市中央区伏見町三丁目6番3号 三菱UFJ信託銀行株式会社 大阪証券代行部 平成17年10月 1日変更 平成17年10月 3日登記	
役員に関する事項	取締役 藤野 政彦	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
		平成15年 6月27日退任
		平成15年 7月 3日登記
	取締役 長澤 孝	平成15年 6月28日重任
		平成15年 7月 5日登記
	取締役 長澤 孝	平成15年 6月27日退任
		平成15年 7月 3日登記

	<u>取締役</u> <u>中村省三</u>	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
	<u>取締役</u> <u>中村省三</u>	平成15年 6月27日重任
		平成15年 7月 3日登記
		平成17年 6月29日退任
		平成17年 7月 4日登記
	<u>取締役</u> <u>武田國男</u>	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
	<u>取締役</u> <u>武田國男</u>	平成15年 6月27日重任
		平成15年 7月 3日登記
	<u>取締役</u> <u>武田國男</u>	平成17年 6月29日重任
		平成17年 7月 4日登記
	<u>取締役</u> <u>八代光夫</u>	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
		平成15年 6月27日退任
		平成15年 7月 3日登記
	<u>取締役</u> <u>荒木敏幸</u>	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
		平成15年 6月27日退任
		平成15年 7月 3日登記
	<u>取締役</u> <u>奈良井佳洋</u>	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
		平成15年 6月27日退任
		平成15年 7月 3日登記

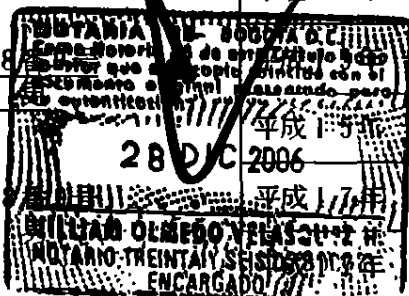


469

	取締役	長谷川 閑史	平成13年 6月28日重任
			平成13年 7月 5日登記
			平成15年 6月27日重任
			平成15年 7月 3日登記
			平成17年 6月29日重任
			平成17年 7月 4日登記
	取締役	秋 元 浩	平成14年 6月27日重任
			平成14年 7月 5日登記
			平成16年 6月29日重任
			平成16年 7月 7日登記
			平成18年 6月29日重任
			平成18年 7月 4日登記
	取締役	隅野 靖弘	平成13年 6月28日就任
			平成13年 7月 5日登記
			平成15年 6月27日退任
			平成15年 7月 3日登記
	取締役	岡中 康彦	平成13年 6月28日就任
			平成13年 7月 5日登記
			平成15年 3月12日死亡
			平成15年 3月19日登記
	取締役	山 岡 眞	平成14年 6月27日就任
			平成14年 7月 5日登記
	取締役	山 岡 眞	平成16年 6月29日重任
			平成16年 7月 7日登記
	取締役	山 岡 眞	平成18年 6月29日重任
			平成18年 7月 4日登記

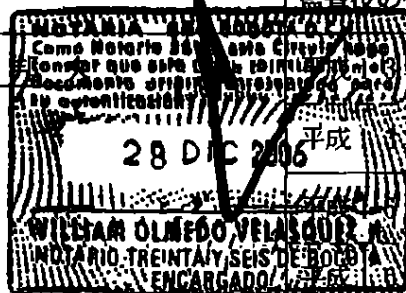
402

取締役	北澤清	平成14年 6月27日就任	
		平成14年 7月 5日登記	
	取締役	北澤清	平成16年 6月29日重任
			平成16年 7月 7日登記
	取締役	北澤清	平成18年 6月29日重任
			平成18年 7月 4日登記
取締役	左右田隆	平成15年 6月27日就任	
		平成15年 7月 3日登記	
	取締役	左右田隆	平成17年 6月29日重任
			平成17年 7月 4日登記
			平成18年 6月29日辞任
			平成18年 7月 4日登記
取締役	榛葉洋	平成15年 6月27日就任	
		平成15年 7月 3日登記	
	取締役	榛葉洋	平成17年 6月29日重任
			平成17年 7月 4日登記
取締役	吉田豊次	平成15年 6月27日就任	
		平成15年 7月 3日登記	
	取締役	吉田豊次	平成17年 6月29日重任
			平成17年 7月 4日登記
神戸市東灘区住吉山手四丁目8番9号 代表取締役	武田國男	平成13年 6月28日重任	
		平成13年 7月 5日登記	
神戸市東灘区住吉山手四丁目8番9号 代表取締役	武田國男	平成15年 6月27日重任	
		平成15年 7月 3日登記	
神戸市東灘区住吉山手四丁目8番9号 代表取締役	武田國男	平成17年 6月29日重任	
		平成17年 7月 4日登記	

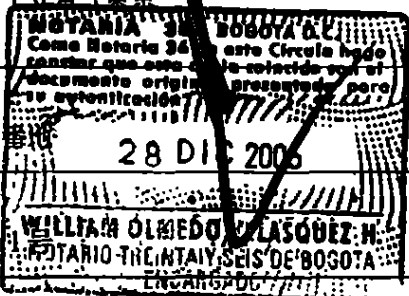


471

	<u>兵庫県宝塚市雲雀丘二丁目10番7号</u> <u>代表取締役</u> <u>藤野政彦</u>	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
		平成15年 6月27日退任
		平成15年 7月 3日登記
	<u>東京都渋谷区代々木三丁目58番2号グランドメゾン参宮橋103</u> <u>代表取締役</u> <u>長谷川 閑史</u>	平成15年 6月27日就任
		平成15年 7月 3日登記
		平成17年 6月29日重任
		平成17年 7月 4日登記
	<u>東京都港区南麻布五丁目2番5-902号</u> <u>代表取締役</u> <u>長谷川 閑史</u>	平成17年 7月16日住所移転
		平成17年 7月27日登記
	<u>監査役</u> <u>有安正雄</u>	平成12年 6月29日重任
		平成12年 7月 5日登記
		平成15年 6月27日退任
		平成15年 7月 3日登記
	<u>監査役</u> <u>田浦清</u> <u>監査役</u> <u>田浦清</u> <u>監査役</u> <u>田浦清</u> (社外監査役)	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
		平成16年 6月29日重任
		平成16年 7月 7日登記
		平成18年 5月 9日社外監査役の登記
	<u>監査役</u> <u>上島</u>	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
		平成15年 6月29日退任
		平成15年 7月 7日登記

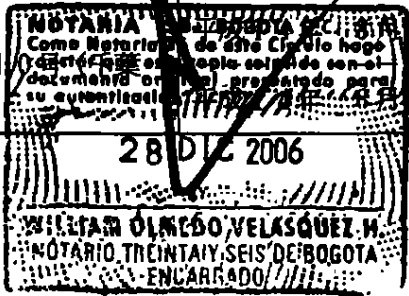


472

	<u>監査役</u> <u>吉井 昭 昭</u>	平成14年 6月27日重任
		平成14年 7月 5日登記
		平成17年 6月29日退任
		平成17年 7月 4日登記
	<u>監査役</u> 高 木 謙	平成15年 6月27日就任
		平成15年 7月 3日登記
	<u>監査役</u> <u>浅川 洋 一</u> <u>監査役</u> 浅川 洋 一 (社外監査役)	平成16年 6月29日就任
		平成16年 7月 7日登記
		平成18年 5月 9日社外 監査役の登記
	<u>監査役</u> 石 川 正 <u>監査役</u> 石 川 正 (社外監査役)	平成17年 6月29日就任
		平成17年 7月 4日登記
		平成18年 5月 9日社外 監査役の登記
	<u>会計監査人</u> <u>監査法人トーマツ</u> <u>会計監査人</u> 監査法人トーマツ	
		平成18年 5月 9日会計 監査人の登記
		平成18年 6月29日重任
		平成18年 8月23日登記
支 店	1 東京都中央区日本橋二丁目12番10号(東京 本社)	
	2 札幌市中央区北一条西十三丁目4番10号	
	3 仙台市青葉区本町二丁目18番2号	

425

4	東京都中央区日本橋二丁目12番10号（北関東支店）	平成14年 8月 5日移転
		平成14年 8月 6日登記
	東京都中央区日本橋二丁目12番10号（北関東・甲信越支店）	平成18年 5月 1日変更
		平成18年 5月 9日登記
5	京都市中京区御池通東洞院西入笹屋町435番地	
6	大阪市中央区道修町四丁目1番1号	
7	香川県高松市寿町二丁目2番10号	平成12年 7月10日移転
		平成12年 7月14日登記
8	広島市中区小町1番25号	
9	横浜市西区北幸二丁目15番10号	
10	神戸市中央区磯辺通三丁目1番7号	
11	東京都中央区日本橋二丁目12番10号（東京支店）	平成14年 8月 5日移転
		平成14年 8月 6日登記
12	福岡市博多区下川端町9番12号	
13	名古屋市中区錦二丁目2番13号 名古屋市中区丸の内二丁目20番19号	平成15年 8月 4日移転
		平成15年 8月 5日登記
		平成15年 8月 5日移転
14	東京都中央区日本橋二丁目12番10号（埼玉支店）	平成15年 8月 6日登記
		平成15年 8月 6日登記



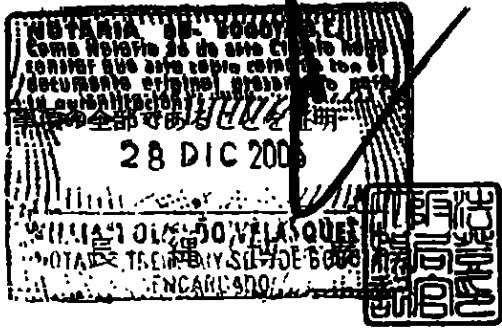
大阪市中央区道修町四丁目1番1号
武田薬品工業株式会社
会社法人等番号 1299-01-077461

424

	15 東京都中央区日本橋二丁目12番10号（甲信越支店）	平成14年 8月 5日移転 平成14年 8月 6日登記 平成18年 5月 1日廃止 平成18年 5月 9日登記
吸収合併	平成18年8月22日大阪市中央区道修町二丁目3番8号大和ホールディングス株式会社を合併 平成18年 8月30日登記 平成18年8月24日大阪市中央区道修町三丁目1番2号新和ホールディングス株式会社を合併 平成18年 8月30日登記	
取締役会設置会社に関する事項	取締役会設置会社 平成17年法律第87号第136条の規定により平成18年 5月 1日登記	
監査役設置会社に関する事項	監査役設置会社 平成17年法律第87号第136条の規定により平成18年 5月 1日登記	
監査役会設置会社に関する事項	監査役会設置会社 平成18年 5月 9日登記	
会計監査人設置会社に関する事項	会計監査人設置会社 平成18年 5月 9日登記	
登記記録に関する事項	平成元年法務省令第15号附則第3項の規定により 平成12年 4月20日移記	

これは登記簿に記録されている閉鎖されていない事項の全部であることを証明した書面である。

平成18年 9月21日
大阪法務局
登記官



425

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

- 2. has been signed by **Masaharu KEMMA**
- 3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**
- 4. bears the seal/stamp of **Masaharu KEMMA, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka** 6. **NOV. 27. 2006**

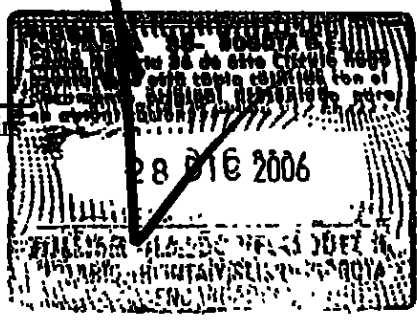
7. by the **Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **4661**

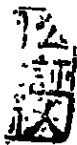
9. Seal/stamp: 10. Signature:

T. Tanaki
Toshihiko TANAKI

For the Minister for Foreign Affairs



証人



426

大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成18年 第 513 号

嘱託人 栗山 為重 は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 18 年 11 月 24 日

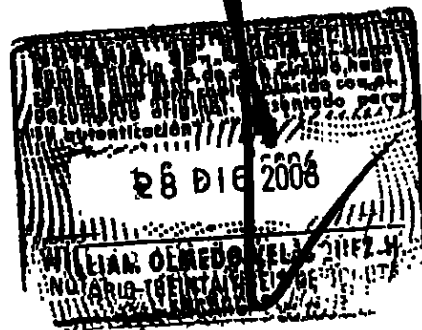
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（肥後橋TSビル内）

公証人 見 満 正 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

見満正治





477

REGISTER NUMBER **519** / 2006

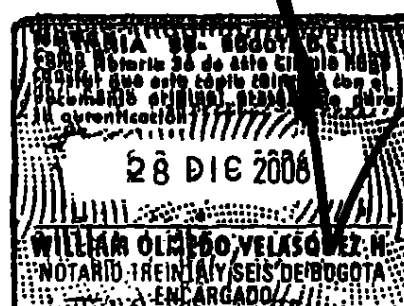
I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Tamesige Kuriyama.

Dated this 24th day of November, 2006

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



証 明

大阪法務局所属公証人 見 満 正 治

平成18年11月24日付

平成18年 登簿 第 513 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成18年11月27日
平成 年 月 日

大阪法務局長 山 垣 清 正

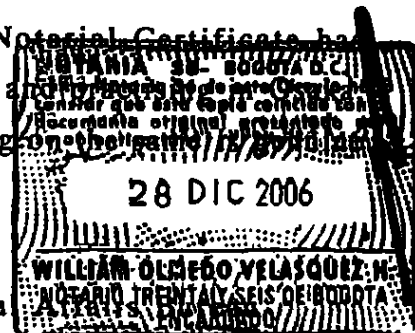


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and sworn in
Japan, and that the Official Seal appearing on the Certificate is

Date 06.11.27

Director of the Osaka Lega



TRADUCCION OFICIAL NO. 1088/2006.-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3818 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972

CLARKE, MODET & CO. COLOMBIA

CESION

Los abajo firmantes (en adelante EL CEDENTE),

1. JUN FENG
2. STEPHEN L. GWALTNEY
3. JEFFREY A STAFFORD
4. ZHIYUAN ZHANG

En su carácter de Inventor/diseñador de
INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA

Domiciliados en

- 1 3536 Corte Yolanda, Carlsbad, California 92009 Estados Unidos de América
- 2 12246 Dormouse Road, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América
3. 12752 Sandy Crest COurt, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América
- 4 3775 Carmel View Road, #2 San Diego, California 92130, Estados Unidos de América

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le correspondan o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad o diseño industrial,

A: TAKEDA SAN DIEGO, INC.

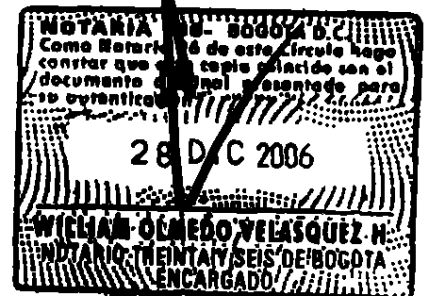
con domicilio en: 10410 Science Center Drive, San Diego, California 92121, Estados Unidos de América.

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes, CEDENTE y CESIONARIO, firman el presente documento.

Dado y firmado en San Diego, California este día 27 de Octubre de 2006

EI CEDENTE:

FIRMADO: ILEGIBLE
FIRMADO: ILEGIBLE.
FIRMADO ILEGIBLE



FIRMADO: ILEGIBLE.

EL CESIONARIO: TAKEDA SAN DIEGO, INC

FIRMADO ILEGIBLE.

NOMBRE DAVID J WEITZ

CARGO. ASESOR GENERAL Y VICEPRESIDENTE DE PROPIEDAD INTELECTUAL

ESTADO DE CALIFORNIA -

CONDADO DE SAN DIEGO

El día 27 de Octubre de 2006 ante mí PAULA GABRIOLA comparecieron ZHIYUAN ZHANG, STEPHEN L. GWALTNEY, JEFFREY A. STAFFORD, JUN FENG, quienes presentaron evidencia satisfactoria como identificación y son las personas cuyos nombres suscriben el presente documento y reconocieron ante mi que suscribieron el mismo en su condición autorizada y que mediante sus firmas en el instrumento las personas o entidad a nombre de la cual actuaron, suscribieron el instrumento.

FIRMADO POR: PAULA GABRIOLA, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE SAN DIEGO, CON COMISIÓN HASTA EL 28 DE ENERO DE 2009. HAY SELLO DEL NOTARIO

OPCIONAL

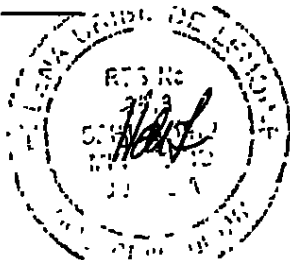
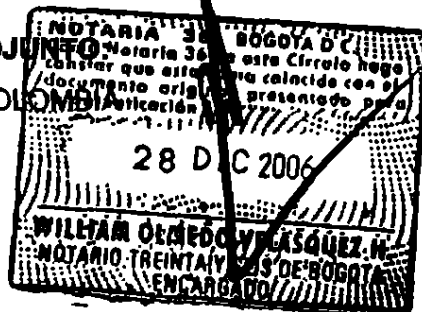
Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación

DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO: CESIÓN PARA COLOMBIA

NUMERO DE PAGINAS. 1

DE FECHA: 27 DE OCTUBRE DE 2006



481

TRADUCCION OFICIAL NO. 1088/2006.-

**ESTADO DE CALIFORNIA –
CONDADO DE SAN DIEGO**

El día 2 de Noviembre de 2006 ante mí PAULA GABRIOLA compareció DENICE J. WITZ, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento.

FIRMADO POR: PAULA GABRIOLA, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE SAN DIEGO, CON COMISIÓN HASTA EL 28 DE ENERO DE 2009 HAY SELLO DEL NOTARIO.

OPCIONAL

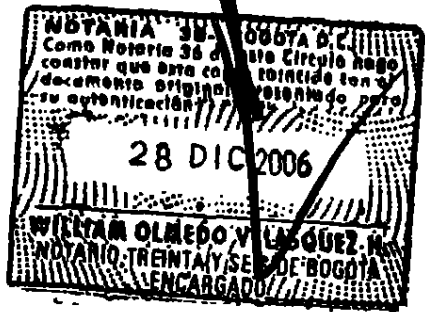
Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación.

DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO. CESIÓN PARA COLOMBIA

NUMERO DE PAGINAS: 1

DE FECHA : 2 DE NOVIEMBRE DE 2006

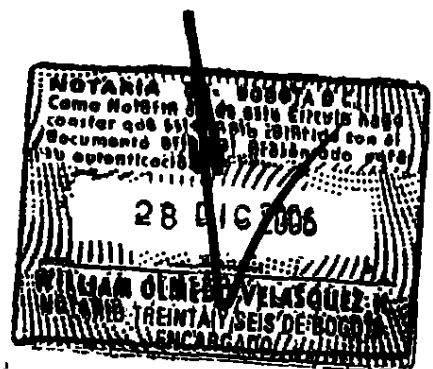


GREGORY J SMITH
CONDADO DE SAN DIEGO
ASESOR/ REGISTRADOR / SECRETARIO DEL CONDADO

YO, GREGORY J SMITH, Asesor, Registrador y Secretario del Condado del Condado de San Diego, Estado de California, quien por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que: **PAULA GABRIOLA**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto, era en el momento de suscribir el mismo **NOTARIO PUBLICO** para dicho Condado y Estado debidamente comisionado, calificado y autorizado para celebrar dicho acto. Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho. Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica. Certifico además, que bajo las Leyes del Estado de California se requiere que dicho documento sea expedido bajo el sello pero las leyes del Estado de California no exigen que el sello sea radicado en mi despacho o en cualquier otro lugar

Fecha 2 de Noviembre de 2006, Autenticado a mano

FIRMADO GREGORY J SMITH, ASESOR/ REGISTRADOR / SECRETARIO
DEL CONDADO, HAY SELLO EN RELIEVE



ESTADO DE CALIFORNIA
SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLA

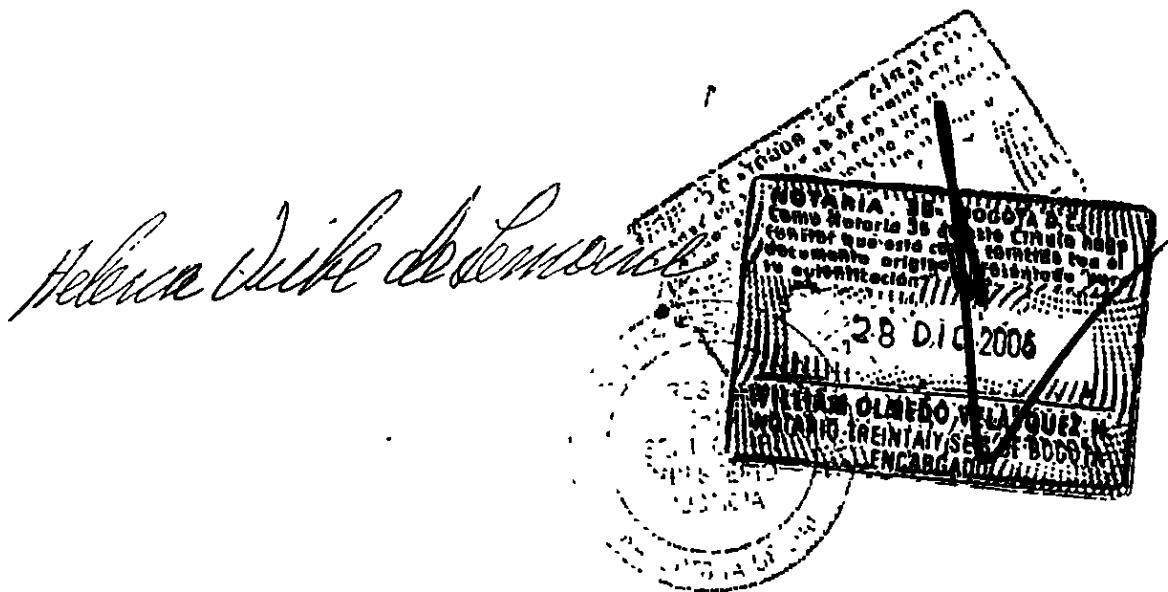
(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

- 1 PAÍS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO
- 2 HA SIDO FIRMADO POR GREGORY J SMITH
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE ASESOR/ REGISTRADOR /
SECRETARIO DEL CONDADO
4. LLEVA EL SELLO DE CONDADO DE SAN DIEGO, ESTADO DE
CALIFORNIA

CERTIFICADO

- 5 EN SAN DIEGO, CALIFORNIA
- 6 EI 2 DE NOVIEMBRE DE 2005
- 7 POR EL DELEGADO DEL SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE
CALIFORNIA
- 8 NUMERO 321929
- 9 SELLO: HAY SELLO EN RELIEVE GRAN SELLO DEL ESTADO DE
CALIFORNIA
- 10 POR: ILEGIBLE, SECRETARIO DE ESTADO
FIRMADO: ILEGIBLE.

LA TRADUCTORA OFICIAL





1549497
Blanca
SECRETARÍA DE ECONOMÍA
ESTADO DE VERACRUZ

NO CLASIFICADO
RESERVA DE DERECHOS
2007-03-27 2 14
SECRETARÍA DE ECONOMÍA
ESTADO DE VERACRUZ

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

E-MAIL: info@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A A 92397 COLOMBIA

484
P. 836

CESION

ASSIGNMENT

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

en su carácter de inventor /diseñador

1. Jun FENG
2. Stephen L GWALTNEY
3. Jeffrey A. STAFFORD
4. Zhiyuan ZHANG

con domicilio en

Inventor /designor of Dipeptidyl Peptidase Inhibitors

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención , modelo de utilidad, diseño industrial

domiciled at

a.

- 1 3536 Corte Yolanda, Carlsbad, California 92009, U.S.A.
2. 12246 Dormouse Road, San Diego, California 92129, U S A.
3. 12752 Sandy Crest Court, San Diego, California 92130, U S.A.
4. 3775 Carmel View Road, #2, San Diego, California 92130, U.S A

con domicilio en

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento.

do hereby declares that it assigns all and each of his rights and privileges on the following invention, industrial design, utility model

Dado y firmado en

to Takeda San Diego, Inc.

A los Días de De

with domicile in 10410 Science Center Drive, San Diego, California 92121, U.S.A.

El Cedente /The Assignor

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

El Cesionario/The Assignee

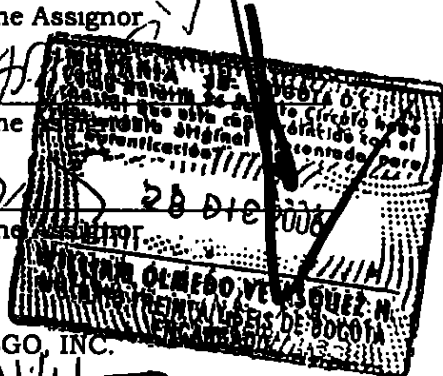
Granted and signed at San Diego, California on this 27 day of October of 2006

1. [Signature]
El Cedente /The Assignor

2. [Signature]
El Cedente /The Assignor

3. [Signature]
El Cedente /The Assignor

4. [Signature]
El Cedente /The Assignor



TAKEDA SAN DIEGO, INC.

Name. David J. Weitz

Title: General Counsel and V.P. of Intellectual Property

Este documento debe ser otorgado ante Notario público y legalizado por el Cónsul de Colombia) o por Apostilla

(This document must be signed before Notary Public and legalized before the colombian Consul) or by Apostille

485



SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

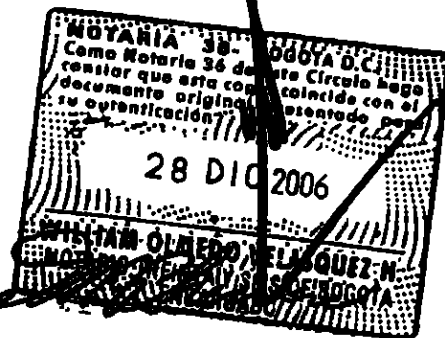
- 1 Country United States of America
This public document
- 2 has been signed by Gregory J Smith
- 3 acting in the capacity of Assessor/Recorder/County Clerk, County of San Diego,
State of California
- 4 bears the seal/stamp of the County of San Diego,
State of California

CERTIFIED

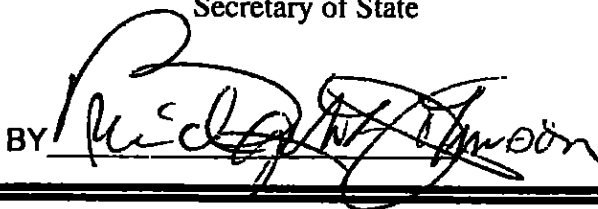
- 5 At San Diego, California
- 6 the 2nd day of November 2006
- 7 by Deputy Secretary of State, State of California
- 8 No. 321929
- 9 Seal/Stamp



10 Signature




Secretary of State

BY 



Gregory J. Smith

COUNTY OF SAN DIEGO

ASSESSOR / RECORDER / COUNTY CLERK



ASSESSOR'S OFFICE

1600 Pacific Highway, Room 103
San Diego, CA 92101-2480
Tel (619) 236-3771 • Fax (619) 557-4056

www.sdarcc.com

RECORDER/COUNTY CLERK'S OFFICE

1600 Pacific Highway, Room 260
P.O. Box 121750 • San Diego, CA 92112-1750
Tel (619) 237-0502 • Fax (619) 557-4155

I, GREGORY J. SMITH, Assessor/Recorder/County Clerk of the County of San Diego, State of California, having by law a Seal, DO HEREBY CERTIFY that:

PAULA GABRIOLA whose name is subscribed to the oath or Certificate of Proof or Acknowledgement of the annexed instrument and thereon written, was at the time of taking such oath, or Proof or Acknowledgement, a Notary Public, in and for said County, duly commissioned and sworn and duly authorized by the laws of said State to take the same and administer oaths and to take the Acknowledgements and Proofs of Deeds and other instruments in writing to be recorded in this State. I am acquainted with the handwriting of such Notary Public and believe that the signature to said oath or Certificate of Proof Acknowledgement is genuine. I further certify that under the laws of the State of California the said oath or Certificate of Proof or Acknowledgement is required to be under seal, but the impression of said seal is not required by the laws of the State of California to be filed in my office or in any other place.

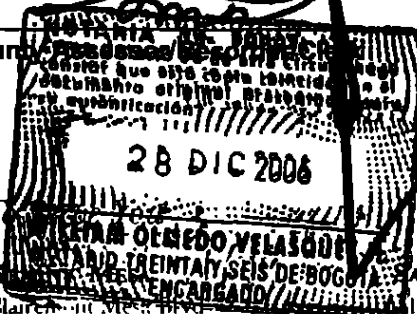
DATED: November 2, 2006

Witness by hand



G. J. Smith

GREGORY J. SMITH, County Assessor/Recorder/County Clerk



Branch Offices Available To

CHULA VISTA

590 Third Avenue
Chula Vista, CA 91910-5617
(619) 498-2200

EL CAJON

200 S. Magnolia Avenue
El Cajon, CA 92020-4524
(619) 401-5700

9225 Clairemont Mesa Blvd.
San Diego, CA 92123-1211
(858) 505-6262

1000 E. Carmel St.
San Marcos, CA 92078-2638
(760) 940-6868

State of California

County of San Diego } ss.

CALIFORNIA ALL-PURPOSE
CERTIFICATE OF ACKNOWLEDGMENT

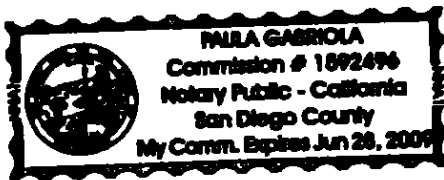
On October 27, 2006, before me, Paula Gabriola Notary Public,
Date Printed Name of Notary Public

personally appeared Zhiyuan Zhang, Stephen L Gaultney, Jeffrey A Stafford,
Printed Name(s) of Signer(s)
Jun Feng

- ☒ personally known to me - or -
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence
☐ form(s) of identification
☐ credible witness(es)

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



(Seal)

Paula Gabriola
Signature of Notary Public

OPTIONAL INFORMATION

Although the information in this section is not required by law, it could prevent fraudulent removal and reattachment of this acknowledgment to an unauthorized document and may prove useful to persons relying on the attached document

Description of Attached Document

The preceding Certificate of Acknowledgment is attached to a document
titled/for the purpose of Assignment for Columbia

containing 1 pages, and dated Oct. 27, 2006

The signer(s) capacity or authority is/are as

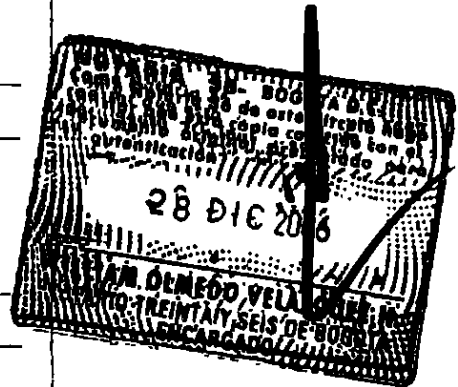
- ☐ Individual(s)
☐ Attorney-in-Fact
☐ Corporate Officer(s)

Title(s)

- ☐ Guardian/Conservator
☐ Partner - Limited/General
☐ Trustee(s)
☐ Other

representing _____
Name(s) of Person(s) or Entity(ies) Signer is Representing

- ☐ Additional Signer(s) ☐ Signer(s) Thumbprint(s)
☐ Other



State of California
County of San Diego } ss.

CALIFORNIA ALL-PURPOSE
CERTIFICATE OF ACKNOWLEDGMENT

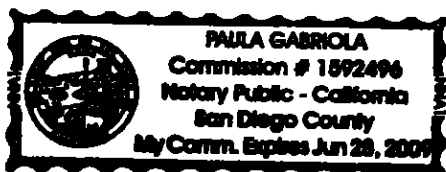
On November 2, 2006, before me, Paula Gabriola Notary Public,
Date Printed Name of Notary Public

personally appeared Daniel J. Weitz,
Printed Name(s) of Signer(s)

- ☒ personally known to me - or -
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence.
☐ form(s) of identification _____
☐ credible witness(es) _____

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



(Seal)

Paula Gabriola
Signature of Notary Public

OPTIONAL INFORMATION

Although the information in this section is not required by law, it could prevent fraudulent removal and reattachment of this acknowledgment to an unauthorized document and may prove useful to persons relying on the attached document

Description of Attached Document

The preceding Certificate of Acknowledgment is attached to a document titled/for the purpose of Assignment for Columbia

containing 1 pages, and dated 11/2/2006

The signer(s) capacity or authority is/are as

- ☐ Individual(s)
☐ Attorney in-Fact
☐ Corporate Officer(s) _____ Title(s)
☐ Guardian/Conservator
☐ Partner - Limited/General
☐ Trustee(s)
☐ Other _____

representing _____
Name(s) of Person(s) or Entity(ies) Signer is Representing

- ☐ Additional Signer(s) ☐ Signer(s) Thumbprint(s)
☐ Other



P. 836
489

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972

CLARKE, MODET & CO. COLOMBIA

CESION

El abajo firmante (en adelante EL CEDENTE), **ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC.**, en su carácter de Inventor/diseñador de

INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA

con domicilio en 21 corporate Circle, Albano, New York 12212, Estados Unidos de América, por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le correspondan o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad o diseño industrial,

A: TAKEDA PAHRMACEUTICAL COMPANY LIMITED

con domicilio en: 1-1 Doshomachi 4-chome, chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541 0045 Japón.

Como prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes, CEDENTE y CESIONARIO, firman el presente documento

Dado y firmado en Albano, New York, este día 25 de Septiembre de 2006

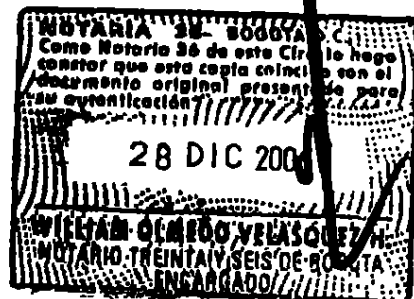
EI CEDENTE: FIRMADO HAROLD MECKLER

VICEPRESIDENTE DE SCIENCE TECHNOLOGY AND SUPPORT SERVICES

DADO Y FIRMADO EN OSAKA JAPÓN, ESTE DÍA 24 DE NOVIEMBRE DE 2006

EL CESIONARIO: FIRMADO HIROSHI AKIMOTO, PH D

DIRECTOR GERENTE, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA



4908

AUTENTICACIÓN GENERAL DE CALIFORNIA

ESTADO DE CALIFORNIA – ALBANY

El día 25 de Septiembre de 2006 ante mi, el suscrito, Notario Público, compareció HAROLD MECKLER, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mi que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento.

FIRMADO POR: CHRISTINE C PIERCE, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE ALBANY, CON COMISIÓN HASTA EL 11 DE JULIO DE 2009. HAY SELLO DEL NOTARIO

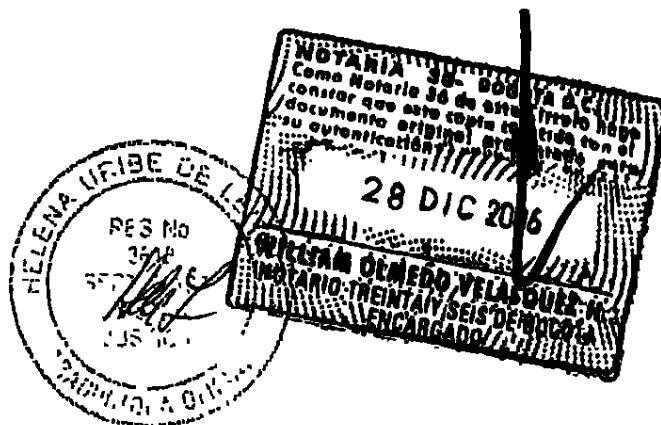
OPCIONAL

Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación.

DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO: CESIÓN COLOMBIA

NUMERO DE PAGINAS: 1 DE FECHA (NO HAY FECHA EN EL DOCUMENTO)



ESTADO DE NUEVA YORK -CONDADO DE ALBANY -

YO, THOMAS G. CLINGAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, siendo la misma una Corte de Registro que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que CHRISTINE C. PIERCE, cuyo nombre aparece en el documento adjunto era en el momento de suscribir el mismo NOTARIO PUBLICO para el Estado de ALBANY debidamente comisionado, calificado y autorizado para efectuar dicho acto. Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho. Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco el sello oficial de dicha Corte y Condado, este día 26 de Septiembre de 2006

FIRMADO THOMAS G. CLINGAN, OFICIAL DEL CONDADO Y OFICIAL DE LA CORTE SUPREMA.

HAY SELLO EN RELIEVE.



492

TRADUCCION OFICIAL NO. 1086/2006-

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE, 1961)

1 PAÍS. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR THOMAS G. CLINGAN

3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: OFICIAL DEL CONDADO

4. LLEVA EL SELLO DE: CONDADO DE ALBANY

CERTIFICADO

5. EN ALBANY, NEW YORK

6. EL DÍA 26 DE SEPTIEMBRE DE 2006

7. POR EL SECRETARIO DE ESTADO DELEGADO, ESTADO DE NEW YORK

8 NO. A-129396A

9. SELLO: HAY SELLO DEL SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE
NEW YORK

10. FIRMADO: DANIEL E. SHAPIRO

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Vibe de Larroque



NOTARIAL
BOGOTÁ D.C.
2006
F. 2. 11
NOTARIAL
BOGOTÁ D.C.

BOGOTÁ D.C.
2006
F. 2. 11
NOTARIAL
BOGOTÁ D.C.

NOTARIA 36- BOGOTÁ D.C.
Como Notaria 36 de este Circuito, se
consta que esta copia coincide con el
documento original presentado
en autenticación
28 DIC 2006
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ N.
NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTÁ
ENCARGADO

BOGOTÁ D.C.
2006
F. 2. 11
NOTARIAL
BOGOTÁ D.C.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

P. 836

1 Country: United States of America

This public document

2. has been signed by **Thomas G. Clingan**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **Albany**

Certified

5. At Albany, New York

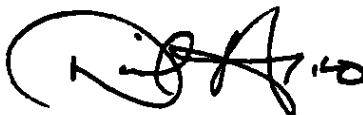
6. the 26th day of September 2006

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. A-129396A

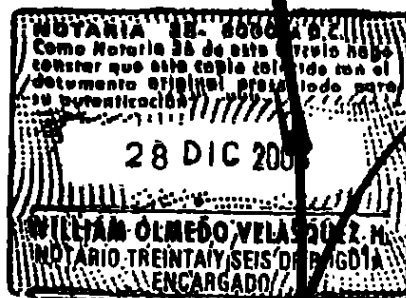
9. Seal/Stamp

10. Signature



Daniel E Shapiro

Special Deputy Secretary of State





894

CESION

ASSIGNMENT

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

en su carácter de inventor /diseñador

Albany Molecular Research, Inc.

con domicilio en:

Inventor /designor of Dipeptidyl Peptidase Inhibitors

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad, diseño industrial

domiciled at

21 Corporate Circle, Albany, New York 12212, U.S.A.

a:

does hereby declare that it assigns all and each of its rights and privileges on the following invention, industrial design, utility model

con domicilio en

to Takeda Pharmaceutical Company Limited

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento

with domicile in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

Dado y firmado en

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

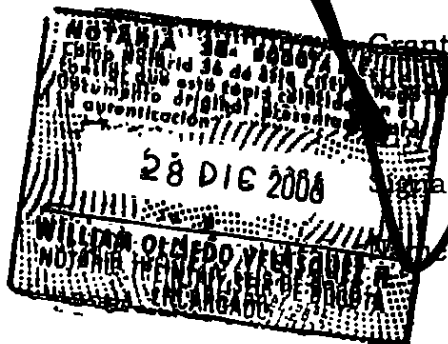
A los Días de De

El Cedente /The Assignor

Granted and signed at Albany, New York on this 28 day of September of 2006.

El Cesionario/The Assignee

Signature of the Assignor:

Name: Harold MecklerTitle: Vice President of Science, Technology and Support ServicesGranted and signed at Osaka, Japan on this 28 day of September, 2006
November

Signature of the Assignee:

Hiroshi Akimoto, Ph.D.
Title: Managing Director, Member of the Board

Este documento debe ser otorgado ante Notario público y legalizado por el Cónsul de Colombia) o por Apostilla

(This document must be signed before Notary Public and legalized before the colombian Consul) or by Apostille

495

NEW YORK 'ALL-PURPOSE' ACKNOWLEDGMENT

REAL PROPERTY LAW §309-b

State of New York }
County of Albany } SS

On the 25th day of September in the year 2006
before me, the undersigned, a Notary Public in and for said state,
personally appeared Harold Meekler, personally
known to me or proved to me on the basis of satisfactory evidence to
be the individual(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 capacity(ies); and that by his/her/their
signature(s) on the instrument, the individual(s); or the person upon
behalf of which the individual(s) acted, executed the instrument

CHRISTINE C. PIERCE
Notary Public - State of New York
NO. 01P16136426
Qualified in Albany County
My Commission Expires 11/07/2009

Christine C. Pierce
Signature of Notary Public

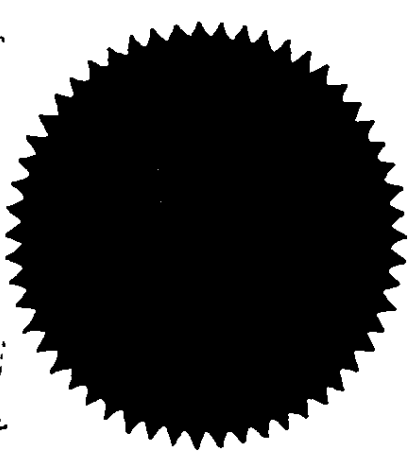
OPTIONAL

Though 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: Colombia assignment
Document Date no date on document Number of Pages: 1
Signer(s) Other Than Named Above: _____

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here



STATE OF NEW YORK,
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE. } ss.:

I, THOMAS G. CLINGAN, Clerk of the said County, and also Clerk of the Supreme and County Courts, being Courts of Record held therein, and having by law a seal, do hereby certify that Christine C. Pierce whose name is subscribed to the certificate of proof or acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, or whose name is subscribed to the annexed jurat, was at the time of taking such proof or acknowledgment, or of administering such oath or affirmation a Notary in and for said Albany, residing therein, duly commissioned and sworn, and authorized by the laws of said State to take the oaths and administer proofs of deed or conveyances for land, tenement, or hereditaments, and to administer oaths or affirmations in said county. And further, that I have well acquainted with the handwriting of said officer and verily believe that the signature to the certificate of proof or acknowledgment is genuine. That possession of said document is not required by law to be filed in my office.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said courts and county, the 26 day of September 2006.

Thomas G. Clingan
THOMAS G. CLINGAN, Clerk
NOTARIO TREINTAY SEIS DE SEPTIEMBRE
ENCARGADO

TRADUCCION OFICIAL NO. 1089/2006.-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972

CLARKE, MODET & CO. COLOMBIA

CESION

El abajo firmante (en adelante EL CEDENTE), TAKEDA SAN DIEGO INC., en su carácter de Inventor/diseñador de

INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA

con domicilio en. 10410 Science Center Drive, San Diego, California, Estados Unidos de América, por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le correspondan o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad o diseño industrial,

A: TAKEDA PAHRMACEUTICAL COMPANY LIMITED

con domicilio en 1-1 Doshomachi 4-chome, chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541 0045 Japón. En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes, CEDENTE y CESIONARIO, firman el presente documento.

Dado y firmado en San Diego, California, este día 4 de Octubre de 2006

EI CEDENTE: FIRMADO. DAVID J. WEITZ

ASESOR GENERAL Y VICEPRESIDENTE DE PROPIEDAD INTELECTUAL.

DADO Y FIRMADO EN OSAKA JAPÓN, ESTE DÍA 24 DE NOVIEMBRE DE 2006

EL CESIONARIO: FIRMADO. HIROSHI AKIMOTO, PH D

DIRECTOR GERENTE, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA



492

ESTADO DE CALIFORNIA -

CONDADO DE SAN DIEGO

El día 4 de Octubre de 2006 ante mí PAULA GABRIOLA compareció DENICE J. WITZ, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento.

FIRMADO POR: PAULA GABRIOLA, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE SAN DIEGO, CON COMISIÓN HASTA EL 28 DE ENERO DE 2009 HAY SELLO DEL NOTARIO.

OPCIONAL

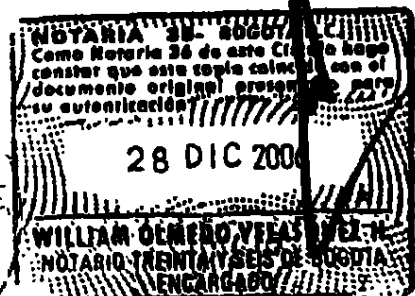
Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación

DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO CESIÓN PARA COLOMBIA

NUMERO DE PAGINAS 1

DE FECHA: 4 DE OCTUBRE DE 2006



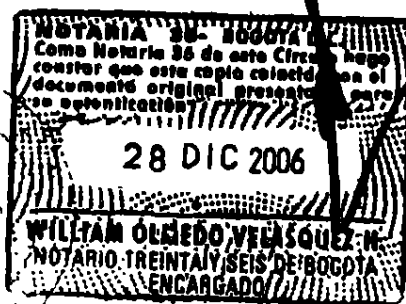
298

GREGORY J. SMITH
CONDADO DE SAN DIEGO
ASESOR/ REGISTRADOR / SECRETARIO DEL CONDADO

YO, GREGORY J SMITH, Asesor, Registrador y Secretario del Condado del Condado de San Diego, Estado de California, quien por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que **PAULA GABRIOLA**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto, era en el momento de suscribir el mismo **NOTARIO PUBLICO** para dicho Condado y Estado debidamente comisionado, calificado y autorizado para celebrar dicho acto. Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho. Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica. Certifico además, que bajo las Leyes del Estado de California se requiere que dicho documento sea expedido bajo el sello pero las leyes del Estado de California no exigen que el sello sea radicado en mi despacho o en cualquier otro lugar.

Fecha: 2 de Noviembre de 2006, Autenticado a mano.

FIRMADO GREGORY J SMITH, ASESOR/ REGISTRADOR / SECRETARIO DEL CONDADO, HAY SELLO EN RELIEVE.



ESTADO DE CALIFORNIA
SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

- 1 PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO
- 2 HA SIDO FIRMADO POR GREGORY J. SMITH
- 3 ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE ASESOR/ REGISTRADOR /
SECRETARIO DEL CONDADO
4. LLEVA EL SELLO DE: CONDADO DE SAN DIEGO, ESTADO DE
CALIFORNIA

CERTIFICADO

5. EN SAN DIEGO, CALIFORNIA
6. EI 2 DE NOVIEMBRE DE 2006
- 7 POR EL DELEGADO DEL SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE
CALIFORNIA
8. NUMERO 321930
9. SELLO: HAY SELLO EN RELIEVE: GRAN SELLO DEL ESTADO DE
CALIFORNIA
- 10 POR: ILEGIBLE, SECRETARIO DE ESTADO.
FIRMADO: ILEGIBLE.

LA TRADUCTORA OFICIAL

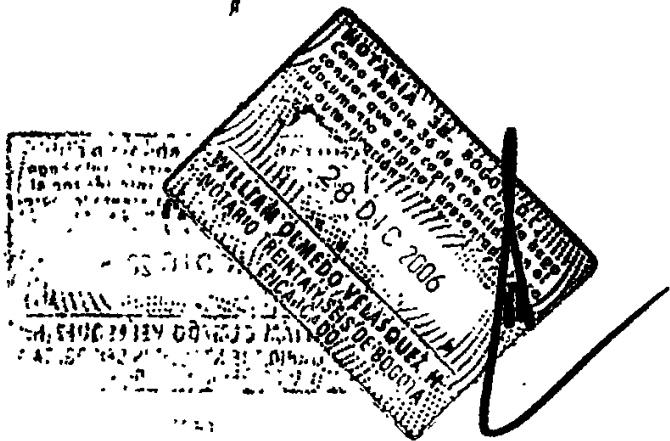
Helena Quinte de Lemaire



NO CLASUME
RESPONSABLE DEL TEXTO
2006 21 F 2 13
JEFES DE ORGANIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

549401
Helena Uribe
DOCUMENTO DE TRABAJO
LAS FUNCIONES INDIAGU



Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

E-MAIL: info@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A.A. 92397 COLOMBIA

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

en su carácter de inventor /diseñador

con domicilio en:

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad, diseño industrial

a:

con domicilio en

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento.

Dado y firmado en

A los Días de De

El Cedente /The Assignor

El Cesionario/The Assignee

Este documento debe ser otorgado ante Notario público y legalizado por el Cónsul de Colombia

ASSIGNMENT

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

Takeda San Diego, Inc.

Inventor /designor of Dipeptidyl Peptidase Inhibitors

domiciled at

10410 Science Center Drive, San Diego, California 92121, U.S.A

does hereby declare that it assigns all and each of its rights and privileges on the following invention, industrial design, utility model

to Takeda Pharmaceutical Company Limited

with domicile in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

Granted and signed at San Diego, California on this 4 day of October of 2006.

Signature of the Assignor:

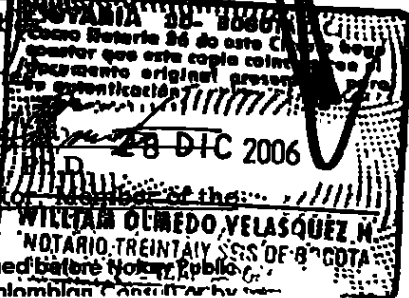
Name: David J Weitz
David J Weitz
Title: General Counsel and V.P. of Intellectual Property

Granted and signed at Osaka, Japan on the 24th day of October, 2006

Signature of the Assignee:

Name: Hiroshi Akimoto
Hiroshi Akimoto
Title: Managing Director

(This document must be signed before Notary Public and legalized before the Colombian Consulate in Japan)



45
81

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country United States of America
This public document
- 2 has been signed by Gregory J Smith
- 3 acting in the capacity of Assessor/Recorder/County Clerk, County of San Diego,
State of California
- 4 bears the seal/stamp of the County of San Diego,
State of California

CERTIFIED

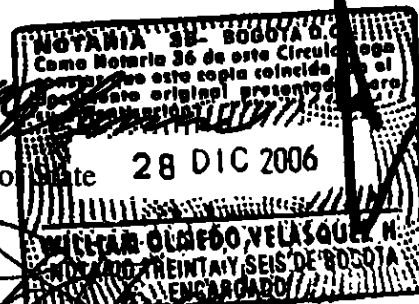
- 5 At San Diego, California
- 6 the 2nd day of November 2006
- 7 by Deputy Secretary of State, State of California
- 8 No 321930
- 9 Seal/Stamp:



10. Signature

Gregory J. Smith
Secretary of State 28 DIC 2006

BY *Ricardo*





Gregory J. Smith

COUNTY OF SAN DIEGO

ASSESSOR / RECORDER / COUNTY CLERK



ASSESSOR'S OFFICE

1600 Pacific Highway Room 103
San Diego, CA 92101-2480
Tel (619) 236-3771 • Fax (619) 557-4056

www.sdarcc.com

RECORDER / COUNTY CLERK'S OFFICE

1600 Pacific Highway, Room 260
P.O. Box 121750 • San Diego, CA 92112-1750
Tel (619) 237-0502 • Fax (619) 557-4155

I, **GREGORY J. SMITH**, Assessor/Recorder/County Clerk of the County of San Diego, State of California, having by law a Seal, DO HEREBY CERTIFY that:

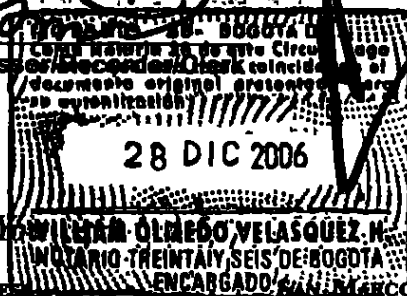
PAULA GABRIOLA whose name is subscribed to the oath or Certificate of Proof or Acknowledgement of the annexed instrument and thereon written, was at the time of taking such oath, or Proof or Acknowledgement, a Notary Public, in and for said County, duly commissioned and sworn and duly authorized by the laws of said State to take the same and administer oaths and to take the Acknowledgements and Proofs of Deeds and other instruments in writing to be recorded in this State. I am acquainted with the handwriting of such Notary Public and believe that the signature to said oath or Certificate of Proof Acknowledgement is genuine. I further certify that under the laws of the State of California the said oath or Certificate of Proof or Acknowledgement is required to be under seal, but the impression of said seal is not required by the laws of the State of California to be filed in my office or in any other place.

DATED: November 2, 2006

Witness by hand




GREGORY J. SMITH, County Assessor/Recorder/County Clerk



Branch Offices Available To Serve You

CHULA VISTA
590 Third Avenue
Chula Vista, CA 91910-5617
(619) 498-2200

EL CAJON
200 S Magnolia Avenue
El Cajon, CA 92020-4524
(619) 401-5700

KEARNY MESA
9225 Claremont Mesa Blvd
San Diego, CA 92123-1211
(858) 505-6262

141 E Carmel St
San Marcos, CA 92078-2638
(760) 940-6868

State of California

County of San Diego } ss.

CALIFORNIA ALL-PURPOSE
CERTIFICATE OF ACKNOWLEDGMENT

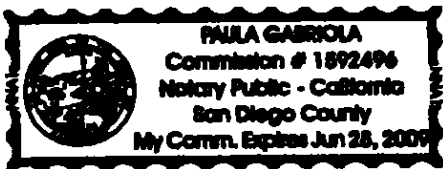
On October 4, 2006, before me, Paula Gabriola Notary Public,
Date Printed Name of Notary Public

personally appeared Daniel T. White,
Printed Name(s) of Signer(s)

- ☒ personally known to me - or -
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence.
☐ form(s) of identification _____
☐ credible witness(es) _____

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.



Paula Gabriola
Signature of Notary Public

(Seal)

OPTIONAL INFORMATION

Although the information in this section is not required by law, it could prevent fraudulent removal and reattachment of this acknowledgment to an unauthorized document and may prove useful to persons relying on the attached document

Description of Attached Document

The preceding Certificate of Acknowledgment is attached to a document

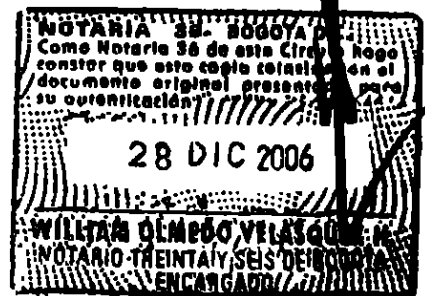
titled/for the purpose of Assignment for
Deed
containing 1 pages, and dated Oct. 4, 2006

The signer(s) capacity or authority is/are as

- ☐ Individual(s)
☐ Attorney-in-Fact
☐ Corporate Officer(s) _____ Title(s) _____
☐ Guardian/Conservator
☐ Partner - Limited/General
☐ Trustee(s)
☐ Other _____

representing _____
Name(s) of Person(s) or Entity(ies) Signer is Representing

- Additional Information
☐ Additional Signer(s) ☐ Signer(s) Thumbprint(s)
☐ Other



CERTIFICADO

Certificamos que el Certificado Notarial Anexo ha sido ejecutado por el Notario Público debidamente autorizado y quien ejerce en Osaka, Japón y que el Sello Oficial que aparece en el mismo es genuino.

Fecha 6 de Noviembre de 2006

FIRMADO ILEGIBLE DIRECTOR DE LA OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES EN OSAKA

REGISTRO NUMERO 500 /2006

POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO QUE ESTE DOCUMENTO HA SIDO FIRMADO ANTE MI Y QUE LA FIRMA QUE APRECE EN EL MISMO ES LA FIRMA AUTENTICA DE OF HIROSHI AKIMOTO, PH.D DIRECTOR GERENTE, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA DE TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.

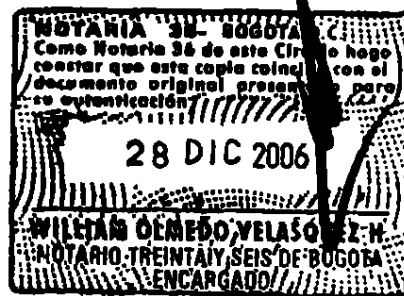
FECHA 13 DE NOVIEMBRE DE 2006

10-8 Edobori- 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón.

FIRMADO: MASA HARU KEMMA

NOTARIO ADJUNTO DE LA OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES DE OSAKA



APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE, 1961)

1. PAÍS JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR. MASAHARU KEMMA

3 ACTUANDO EN SU CALIDAD DE NOTARIO PUBLICO DE OSAKA,
OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES

4 LLEVA EL SELLO DE: MASAHARU KEMMA, NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5 EN OSAKA

6. EL 14 DE NOVIEMBRE DE 2006

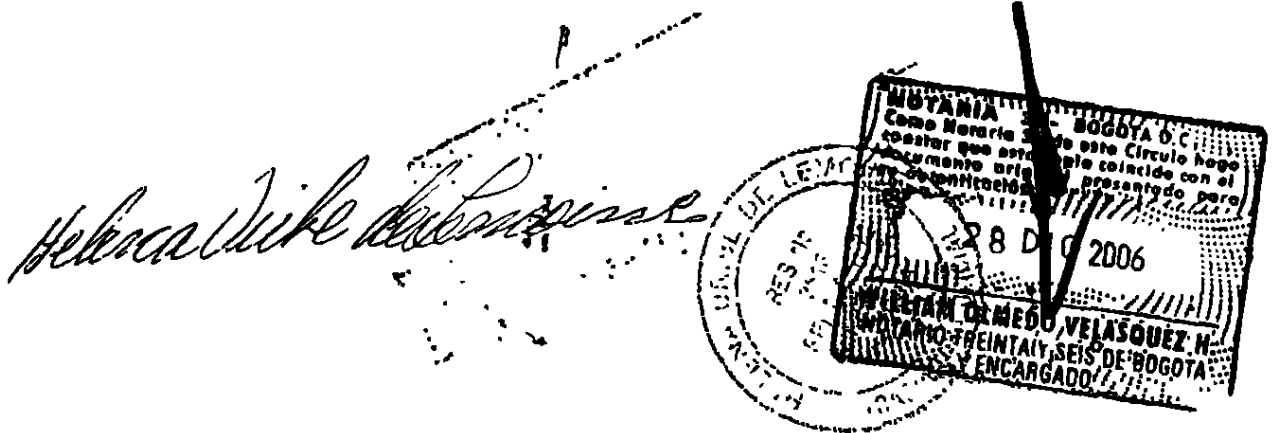
7 POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

8 NO 4508

9 SELLO DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON

10. FIRMADO. TOSHIHIKO TANAKI, POR EL MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES.

LA TRADUCTORA OFICIAL



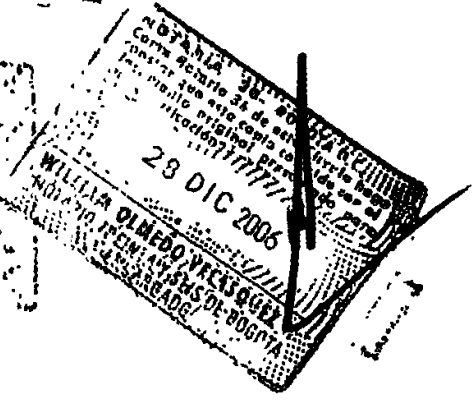
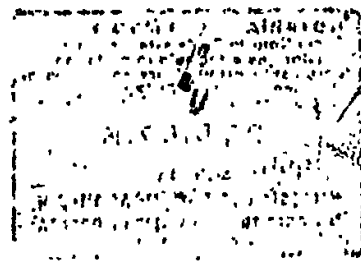
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 *ma* 21 P 2:13

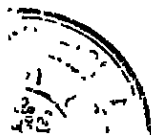
Ullio
CENTRO DE TECNOLOGIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

ADMINISTRACION
DE LA PRESIDENCIA

5119402
Helena Cordero
OFICINA DE ASISTENTE
DE LA PRESIDENTA
LAS FLORES 5119402



大阪法務局所属 公証人役場



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. NOV. 14. 2006

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 4508

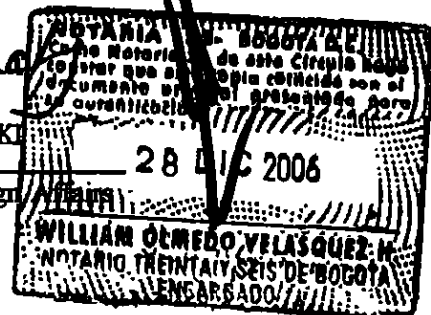
9. Seal/stamp:

10. Signature:

T. Tanaka

Toshihiko TANAKA

For the Minister for Foreign Affairs



見満正

57

大阪法務局所属 公証人役場



認証登簿 平成18年 第 500 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 秋元 浩 は、本職の
面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 18 年 11 月 13日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（肥後橋TSビル内）

公証人 見 満 正 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

見満正治



REGISTER NUMBER 500 / 2006

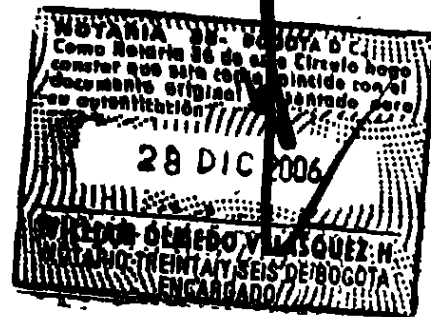
I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Managing Director, Member of the Board, of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 13th day of November, 2006

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



509/9

総 第 4154 号

証 明

大阪法務局所属公証人 見 濤 正 治

平成 18 年 11 月 13 日付

平成 18 年 登簿 第 500 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 18 年 11 月 14 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 山 垣 清 正



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practicing in
Japan, and that the Official Seal appearing on the said Certificate is genuine.

Date 06.11.14

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



P. 8389
SIO

TRADUCCION OFICIAL NO. 1090/2006.-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972

CLARKE, MODET & CO. COLOMBIA

CESION

Los abajo firmantes (en adelante EL CEDENTE),

- 1 BRUCE J. ELDER
2. PAUL K. ISBESTER
3. GRANT J. PALMER
- 4 JONATHON S. SALSURY
5. LUCKNER G. ULYSSE

En su carácter de Inventores/diseñadores de

INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA

Domiciliados en

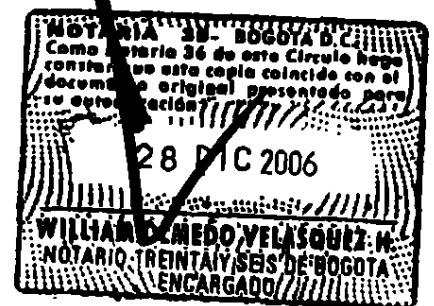
1. 21 White Tail Circle, Wynantskill, New York, 12198, Estados Unidos de América
2. 34, Green Avenue, Castleton, New York 12033, Estados Unidos de América
- 3 4704 Foxwood Drive south, Clifton Park, New York 12065, Estados Unidos de América
4. 397 State St Apt 5C Albano, New YOrk 12210
- 5 601 Highwood Circle, Albany, New York 12203 Estados Unidos de América

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le correspondan o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad o diseño industrial,

A: ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC.

con domicilio en: 21 Corporate Circle, Albano, New York, 12212, Estados Unidos de América.

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes, CEDENTE y CESIONARIO, firman el presente documento.



12
811

Dado y firmado en Albano, New York, este día 11 de Septiembre de 2006

EI CEDENTE:

FIRMADO ILEGIBLE.

FIRMADO: ILEGIBLE

FIRMADO ILEGIBLE

FIRMADO. ILEGIBLE.

FIRMADO: ILEGIBLE.

EL CESIONARIO: ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC.

FIRMADO: ILEGIBLE.

NOMBRE. HAROLD MECKLER,

CARGO. VICEPRESIDENTE DE SCIENCE, TECHNOLOGY Y SERVICIOS DE APOYO.

AUTENTICACIÓN GENERAL DE CALIFORNIA

ESTADO DE CALIFORNIA

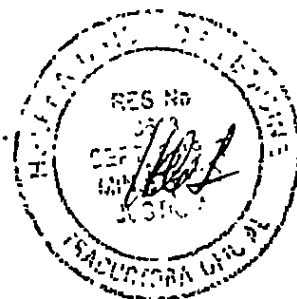
ESTADO DE ALBANY

El día 18 de Septiembre de 2006 ante mí, el suscrito, Notario Público, compareció **BRUCE J. ELDER**, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento

FIRMADO POR: CHRISTINE C PIERCE, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE ALBANY, CON COMISIÓN HASTA EL 11 DE JULIO DE 2009
HAY SELLO DEL NOTARIO

OPCIONAL

Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación.



512

TRADUCCION OFICIAL NO. 1090/2006.-

DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO CESIÓN PARA COLOMBIA

FECHA DEL DOCUMENTO 9 DE NOVIEMBRE, 2006

NUMERO DE PAGINAS 1

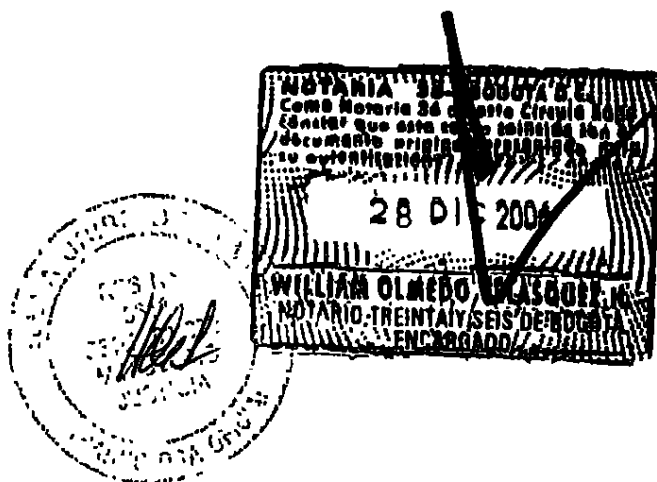
NOMBRES DE LOS FIRMANTES: PAUL K. ISBESTER, GRANT J. PALMER,
JONATHON S. SALSURY, LUCKNER G ULYSSE, HAROLD MECKLER

ESTADO DE NUEVA YORK -CONDADO DE ALBANY -

YO, THOMAS G CLINGAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, siendo la misma una Corte de Registro que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que **CHRISTINE C. PIERCE**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto era en el momento de suscribir el mismo NOTARIO PUBLICO para el Estado de ALBANY debidamente comisionado, calificado y autorizado para efectuar dicho acto Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho. Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco el sello oficial de dicha Corte y Condado, este día 26 de Septiembre de 2006

FIRMADO: THOMAS G CLINGAN, OFICIAL DEL CONDADO Y OFICIAL DE LA CORTE SUPREMA HAY SELLO EN RELIEVE



AUTENTICACIÓN GENERAL DE CALIFORNIA
ESTADO DE CALIFORNIA
CONDADO DE ALBANY

El día 11 de Septiembre de 2006 ante mí, el suscrito, Notario Público, compareció **PAUL K. ISBESTER**, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento

FIRMADO POR: CHRISTINE C. PIERCE, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE ALBANY, CON COMISIÓN HASTA EL 11 DE JULIO DE 2009.
HAY SELLO DEL NOTARIO

OPCIONAL

Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación

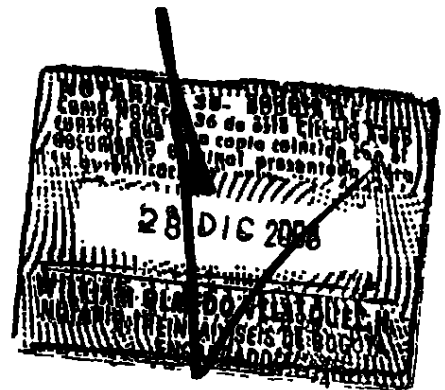
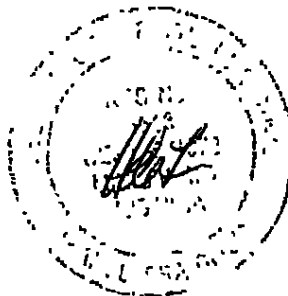
DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO CESIÓN PARA COLOMBIA

FECHA DEL DOCUMENTO 9 DE NOVIEMBRE, 2006

NUMERO DE PAGINAS 1

NOMBRES DE LOS FIRMANTES: BRUCE J. ELDER, GRANT J. PALMER,
JONATHON S. SALSURY, LUCKNER G ULYSSE, HAROLD MECKLER



94

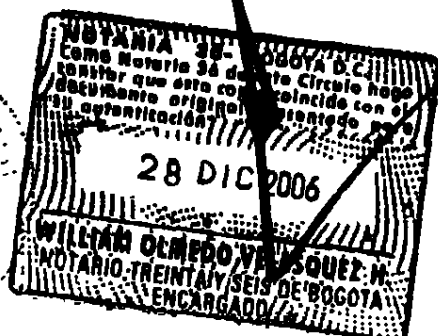
ESTADO DE NUEVA YORK

CONDADO DE ALBANY -

YO, THOMAS G CLINGAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, siendo la misma una Corte de Registro que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que **CHRISTINE C. PIERCE**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto era en el momento de suscribir el mismo NOTARIO PUBLICO para el Estado de ALBANY debidamente comisionado, calificado y autorizado para efectuar dicho acto Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho. Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica

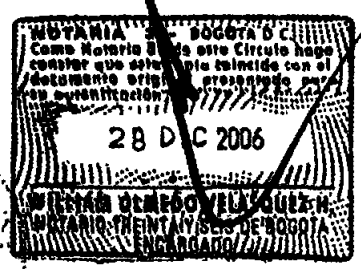
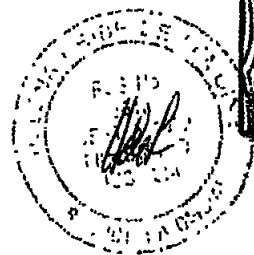
EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco el sello oficial de dicha Corte y Condado, este día 26 de Septiembre de 2006

FIRMADO: THOMAS G. CLINGAN, OFICIAL DEL CONDADO Y OFICIAL DE LA CORTE SUPREMA. HAY SELLO EN RELIEVE.



TRADUCCION OFICIAL NO. 1090/2006.-

~~SS~~
SIS



102
516

TRADUCCION OFICIAL NO. 1090/2006.-

AUTENTICACIÓN GENERAL DE CALIFORNIA
ESTADO DE CALIFORNIA
CONDADO DE ALBANY

El día 11 de Septiembre de 2006 ante mí, el suscrito, Notario Público, compareció **GRANT J. PALMER**, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento

FIRMADO POR. CHRISTINE C. PIERCE, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE ALBANY, CON COMISIÓN HASTA EL 11 DE JULIO DE 2009 HAY SELLO DEL NOTARIO.

OPCIONAL

Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación.

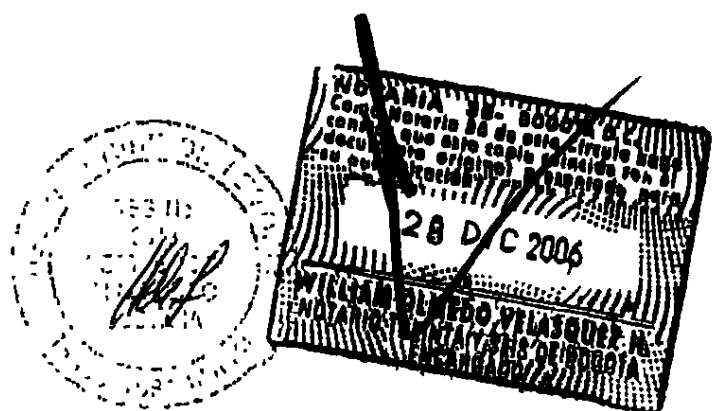
DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO: CESIÓN PARA COLOMBIA

FECHA DEL DOCUMENTO 9 DE NOVIEMBRE, 2006

NUMERO DE PAGINAS: 1

NOMBRES DE LOS FIRMANTES: PAUL K. ISBESTER, BRUCE J ELDER, JONATHON S. SALSURY, LUCKNER G. ULYSSE, HAROLD MECKLER.



56
S17

TRADUCCION OFICIAL NO. 1090/2006.-

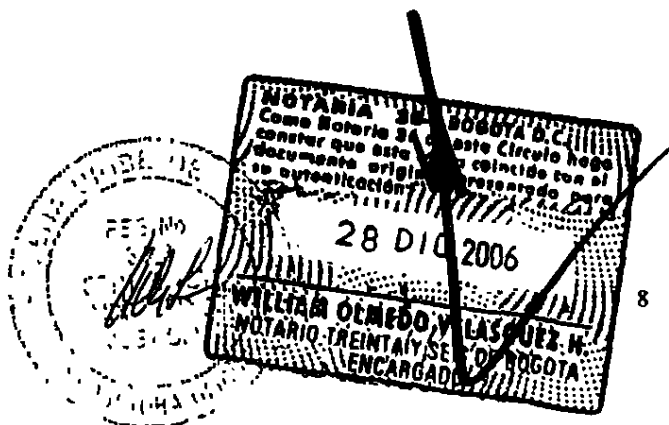
ESTADO DE NUEVA YORK

CONDADO DE ALBANY -

YO, THOMAS G. CLINGAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, siendo la misma una Corte de Registro que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que **CHRISTINE C. PIERCE**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto era en el momento de suscribir el mismo NOTARIO PUBLICO para el Estado de ALBANY debidamente comisionado, calificado y autorizado para efectuar dicho acto. Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho. Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco el sello oficial de dicha Corte y Condado, este día 26 de Septiembre de 2006

FIRMADO: THOMAS G CLINGAN, OFICIAL DEL CONDADO Y OFICIAL DE LA CORTE SUPREMA. HAY SELLO EN RELIEVE



58

TRADUCCION OFICIAL NO. 1090/2006.-

AUTENTICACIÓN GENERAL DE CALIFORNIA

ESTADO DE CALIFORNIA

CONDADO DE ALBANY

El día 11 de Septiembre de 2006 ante mí, el suscrito, Notario Público, compareció **JONATHON S. SALSURY**, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento

FIRMADO POR CHRISTINE C PIERCE, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE ALBANY, CON COMISIÓN HASTA EL 11 DE JULIO DE 2009. HAY SELLO DEL NOTARIO

OPCIONAL

Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación

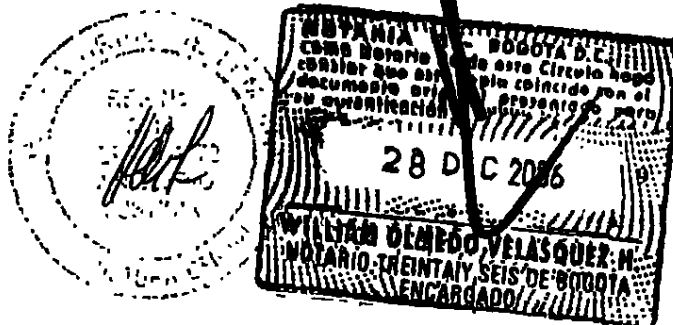
DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO CESIÓN PARA COLOMBIA

FECHA DEL DOCUMENTO. 9 DE NOVIEMBRE, 2006

NUMERO DE PAGINAS 1

NOMBRES DE LOS FIRMANTES. BRUCE J. ELDER, PAUL K ISBESTER, GRANT J PALMER, LUCKNER G. ULYSSE, HAROLD MECKLER



✓
519

TRADUCCION OFICIAL NO. 1090/2006.-

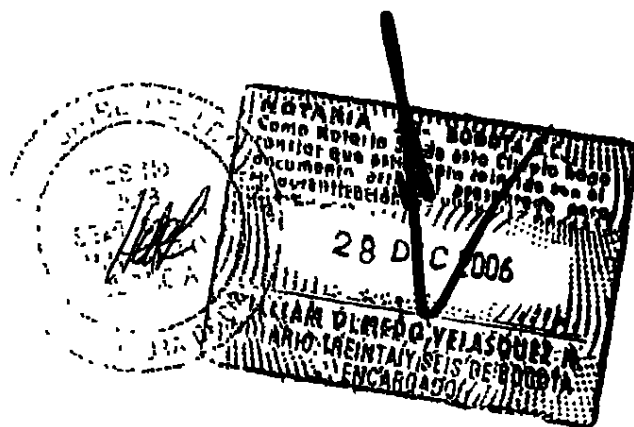
ESTADO DE NUEVA YORK

CONDADO DE ALBANY -

YO, THOMAS G CLINGAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, siendo la misma una Corte de Registro que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que **CHRISTINE C. PIERCE**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto era en el momento de suscribir el mismo **NOTARIO PUBLICO** para el Estado de **ALBANY** debidamente comisionado, calificado y autorizado para efectuar dicho acto Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco el sello oficial de dicha Corte y Condado, este día 26 de Septiembre de 2006

FIRMADO: THOMAS G CLINGAN, OFICIAL DEL CONDADO Y OFICIAL DE LA CORTE SUPREMA HAY SELLO EN RELIEVE.



AUTENTICACIÓN GENERAL DE CALIFORNIA
ESTADO DE CALIFORNIA
CONDADO DE ALBANY

El día 11 de Septiembre de 2006 ante mí, el suscrito, Notario Público, compareció **LUCKNER G. ULYSSE**, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento.

FIRMADO POR CHRISTINE C. PIERCE, NOTARIO PUBLICO EN EL
CONDADO DE ALBANY, CON COMISIÓN HASTA EL 11 DE JULIO DE 2009.
HAY SELLO DEL NOTARIO

OPCIONAL

Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación

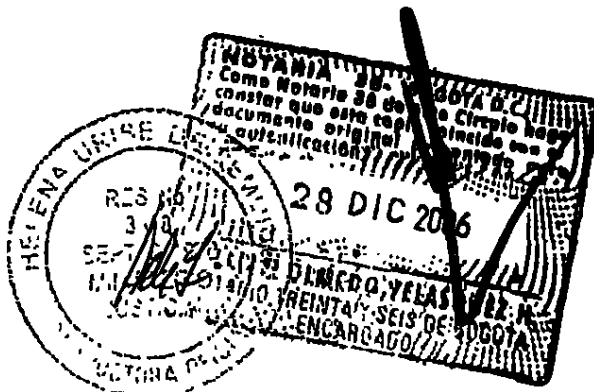
DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO: CESIÓN PARA COLOMBIA

FECHA DEL DOCUMENTO: 9 DE NOVIEMBRE, 2006

NUMERO DE PAGINAS 1

NOMBRES DE LOS FIRMANTES: BRUCE J. ELDER, GRANT J PALMER,
JONATHON S SALSURY, PAUL K. ISBESTER, HAROLD MECKLER.



521

TRADUCCION OFICIAL NO. 1090/2006.-

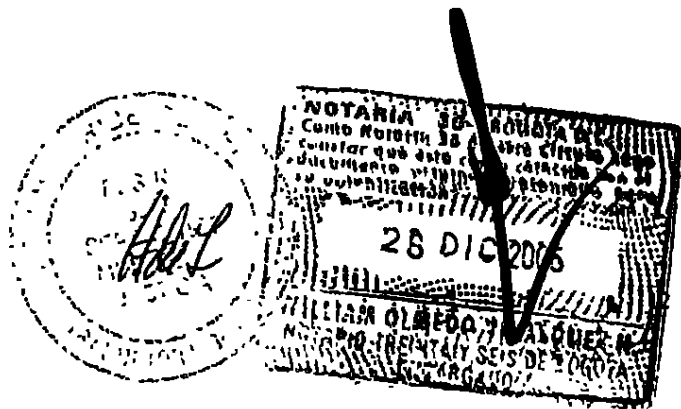
ESTADO DE NUEVA YORK

CONDADO DE ALBANY -

YO, THOMAS G CLINGAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, siendo la misma una Corte de Registro que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que **CHRISTINE C. PIERCE**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto era en el momento de suscribir el mismo NOTARIO PUBLICO para el Estado de ALBANY debidamente comisionado, calificado y autorizado para efectuar dicho acto. Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco el sello oficial de dicha Corte y Condado, este día 26 de Septiembre de 2006

FIRMADO THOMAS G. CLINGAN, OFICIAL DEL CONDADO Y OFICIAL DE LA CORTE SUPREMA. HAY SELLO EN RELIEVE.



**AUTENTICACIÓN GENERAL DE CALIFORNIA
ESTADO DE CALIFORNIA
CONDADO DE ALBANY**

El día 11 de Septiembre de 2006 ante mí, el suscrito, Notario Público, compareció **HAROLD MECKLER**, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento

FIRMADO POR: CHRISTINE C. PIERCE, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE ALBANY, CON COMISIÓN HASTA EL 11 DE JULIO DE 2009
HAY SELLO DEL NOTARIO

OPCIONAL

Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación.

DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO. CESIÓN PARA COLOMBIA

FECHA DEL DOCUMENTO: NO HAY FECHA EN EL DOCUMENTO

NUMERO DE PAGINAS: 1

NOMBRES DE LOS FIRMANTES: BRUCE J ELDER, PAUL K ISBESTER,
GRANT J JONATHON S. SALSURY, LUCKNER G. ULYSSE.

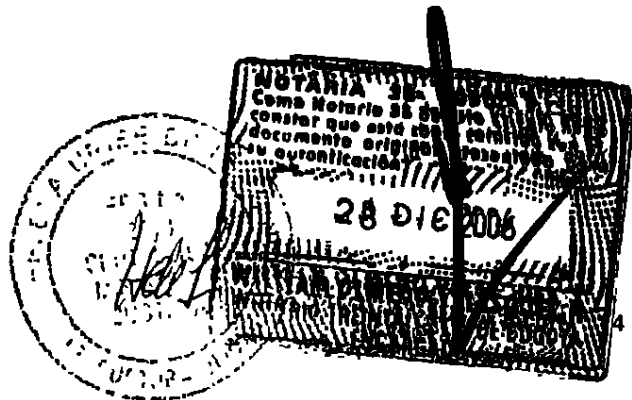


ESTADO DE NUEVA YORK
CONDADO DE ALBANY -

YO, THOMAS G. CLINGAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, siendo la misma una Corte de Registro que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que **CHRISTINE C. PIERCE**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto era en el momento de suscribir el mismo NOTARIO PUBLICO para el Estado de ALBANY debidamente comisionado, calificado y autorizado para efectuar dicho acto Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco el sello oficial de dicha Corte y Condado, este día 26 de Septiembre de 2006

FIRMADO THOMAS G CLINGAN, OFICIAL DEL CONDADO Y OFICIAL DE LA CORTE SUPREMA. HAY SELLO EN RELIEVE.



27
524

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE, 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2 HA SIDO FIRMADO POR: THOMAS G. CLINGAN

3 ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: OFICIAL DEL CONDADO

4 LLEVA EL SELLO DE CONDADO DE ALBANY

CERTIFICADO

5 EN ALBANY, NEW YORK

6 EL DÍA 26 DE SEPTIEMBRE DE 2006

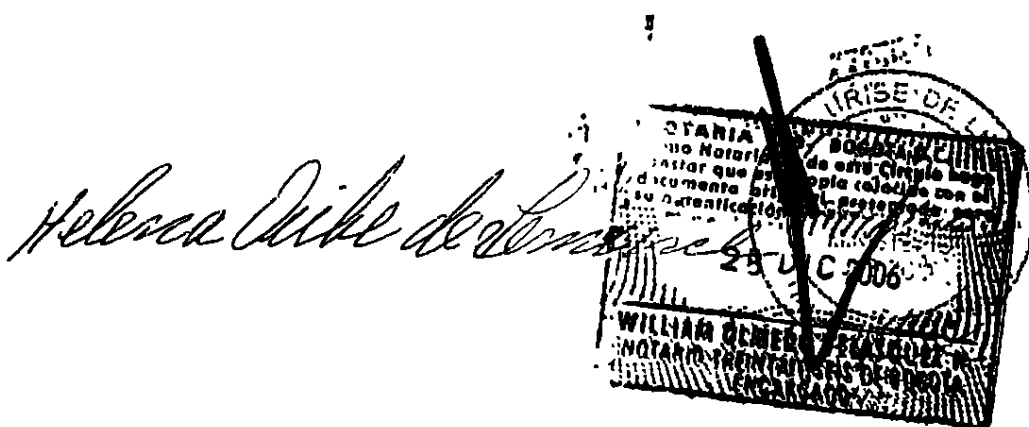
7 POR EL SECRETARIO DE ESTADO DELEGADO, ESTADO DE NEW
YORK

8. NO. A-129395A

9 SELLO. HAY SELLO DEL SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE
NEW YORK

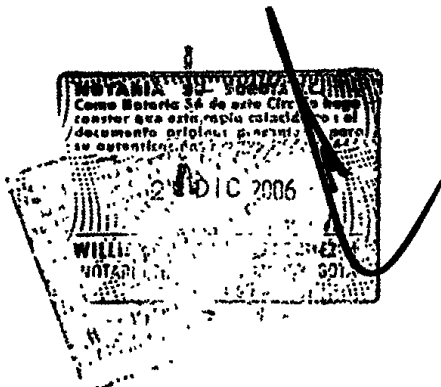
10 FIRMADO. DANIEL E. SHAPIRO

LA TRADUCTORA OFICIAL



NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
2006 DIC 21 P 2 15
UNIVERSIDAD
DE GUATEMALA

MINISTERIO DE
DEFENSA
509409
Blanca
LOS RECURSOS



525

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

P 836

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by **Thomas G. Clingan**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **Albany**

Certified

5. At Albany, New York

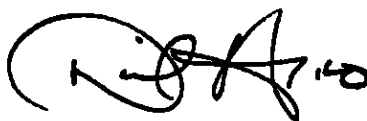
6. the 26th day of September 2006

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. A-129395A

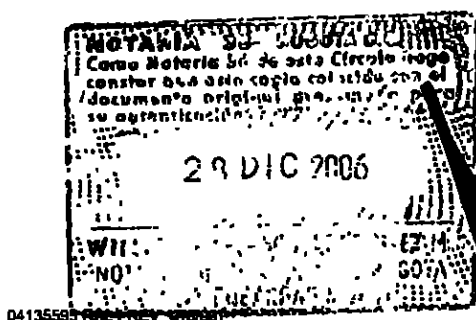
9. Seal/Stamp

10. Signature



Daniel E Shapiro

Special Deputy Secretary of State



04135595 Not (REV 12/00)

State of New York

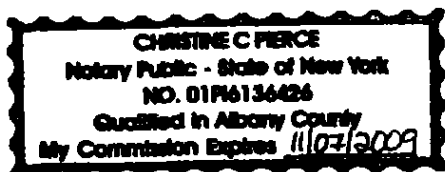
County of Albany

SS

On the 18th day of September in the year 2006before me, the undersigned, a Notary Public in and for said state, personally appeared Bruce J. Elder, personally

Name of Signer

known to me or proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the individual(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 capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument, the individual(s), or the person upon behalf of which the individual(s) acted, executed the instrument

Christine C. Pierce

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though 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

Columbia Assignment

Document Date

9/11/06

Number of Pages

1

Signer(s) Other Than Named Above.

Paul K. Isbester, Grant J. Palmer, Jonathan S. Salisbury, Luckner G. Ulysses, Harold MecklerRIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER

Top of thumb here

STATE OF NEW YORK
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE.

I, THOMAS G. CLINGAN, Clerk of the said County, and also Clerk of the Supreme and County Courts, being Courts of Record held therein, and having by law a seal, do hereby certify that Christine C. Pierce whose name is subscribed to the certificate of proof or acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, or whose name is subscribed to the annexed jurat, was at the time of taking such proof or acknowledgment, or of administering such oath or affirmation a Notary in and for said Albany County, New York, duly commissioned, sworn, and authorized by the laws of said State, to administer such oaths and proofs of deed or conveyances for land, tenements, or other immovables, and to take oaths or affirmations in said county. And further, that I am well acquainted with the handwriting of said officer, and verily believe that the signature to said jurat or certificate of proof or acknowledgment is genuine. That information of said officer is not required by law to be filed in my office.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal, this 26 day of September, 2006, at Albany, New York.

Thomas G. Clingan
CLERK OF THE COUNTY OF ALBANY

REAL PROPERTY LAW §309.1

known to me or proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the individual~~(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 capacity~~(ies)~~, and that by his/~~her~~/their signature~~(s)~~ on the instrument, the individual~~(s)~~, or the person upon behalf of which the individual(s) acted, executed the instrument.

Signature of Notary Public

Top of thumb here

State of New York

County of Albany

SS

On the 14th day of September in the year 2006
Day Month Year

before me, the undersigned, a Notary Public in and for said state, personally appeared Grant J. Palmer, personally known to me or proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the individual(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 capacity(ies), and that by his/~~her~~/their signature(s) on the instrument, the individual(s), or the person upon behalf of which the individual(s) acted, executed the instrument

CHRISTINE C. PIERCE
Notary Public - State of New York
NO 0176136426
Qualified in Albany County
My Commission Expires 11/27/2009

Christine C. Pierce

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though 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

Columbia Assignment

Document Date

9/11/06

Number of Pages

1

Signer(s) Other Than Named Above

Paul K. Isbester, Bruce J. Elder, Jonathan S. Salisbury, Luckner G. Illusse + Harold Meckler

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

STATE OF NEW YORK,
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE.

I, THOMAS G. CLINGAN, Clerk of the said County, and also Clerk of the Supreme and County Courts, being Courts of Record held therein, and having by law a seal, do hereby

certify that Christine C. Pierce, whose name is subscribed to the certificate of proof or acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, or whose name is subscribed to the annexed jurat, was at the time of taking such proof or acknowledgment, or of administering such oath or affirmation a Notary in and for said Albany, residing therein, duly commissioned and sworn, and authorized by the laws of said State to take the acknowledgment and proofs of deed or conveyances for land, tenements, or hereditaments, and to administer oaths or affirmations in said county. And further, I have no objection to the handwriting of said officer and verily believe that the foregoing is a true and correct copy of proof or acknowledgment is genuine. That in testimony whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said courts and county, the 14th day of September, 2006.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said courts and county, the 14th day of September, 2006.



State of New York

County of Albany

SS

On the 18th day of September in the year 2004
Day Month Yearbefore me, the undersigned, a Notary Public in and for said state,
personally appeared Luckner G Ulysse, personally
Name of Signerknown to me or proved to me on the basis of satisfactory evidence to
be the individual(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 capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument, the individual(s), or the person upon
behalf of which the individual(s) acted, executed the instrument

CHRISTINE C PIERCE
Notary Public - State of New York
NO. 01M6136426
Qualified in Albany County
My Commission Expires 11/07/2009

Christine C Pierce

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though 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

Colombia Assignment

Document Date:

9/11/04

Number of Pages

1

Signer(s) Other Than Named Above:

Bruce J. Elder, Grant J. Palmer, Jonathan S. Salsbury, Paul K. Isbester, Harold MecklerRIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER

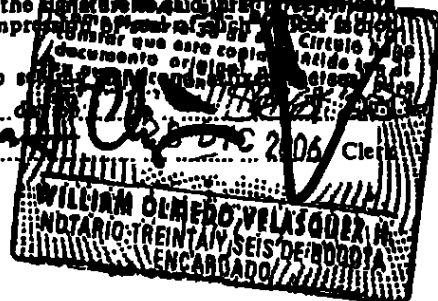
Top of thumb here

STATE OF NEW YORK,
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE. } ss:

I, THOMAS G. CLINGAN, Clerk of the said County, and also Clerk of the Supreme and
County Courts, being Courts of Record held therein, and having by law a seal, do hereby

certify that Christine C. Pierce whose name is
subscribed to the certificate of proof or acknowledgment of the annexed instrument and
thereon written, or whose name is subscribed to the annexed jurat, was at the time of
taking such proof or acknowledgment, or of administering such oath or affirmation
a Notary in and for said Albany residing therein, duly commissioned
and sworn, and authorized by the laws of said State to take the acknowledgment and
proofs of deed or conveyances for land, tenements, or hereditaments and to administer
oaths or affirmations in said county. And further, that I am well acquainted with the
handwriting of said officer and verily believe that the signature said officer subscribed
of proof or acknowledgment is genuine. That I understand the requirements of the law
required by law to be filed in my office.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal of office, at Albany,
said courts and county, the 20 day of September, 2006.



State of New York

County of Albany

ss.

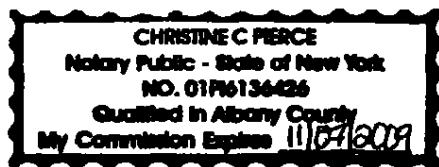
On the 25th day of September in the year 2006before me, the undersigned, a Notary Public in and for said state, personally appeared Harold Meekler, personally

Name of Signer

known to me or proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the individual(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 capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument, the individual(s), or the person upon behalf of which the individual(s) acted, executed the instrument.

Christine C. Pierce

Signature of Notary Public



OPTIONAL

Though 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: Colombia assignmentDocument Date no date on documentNumber of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above

Bruce J. Elder, Paul K. Isbester, Grant J. Palmer, Jonathon S. Salisbury, Lickner G. Illipse

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER

Top of thumb here

STATE OF NEW YORK,
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE. } ss.:

I, THOMAS G. CLINGAN, Clerk of the said County, and also Clerk of the Supreme and County Courts, being Courts of Record held therein, and having by law a seal, do hereby

certify that Christine C. Pierce whose name is subscribed to the certificate of proof or acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, or whose name is subscribed to the annexed jurat, was at the time of taking such proof or acknowledgment, or of administering such oath or affirmation a Notary in and for said Albany residing therein, duly commissioned and sworn, and authorized by the laws of said State to take the acknowledgment and proofs of deed or conveyances for land, tenements, hereditaments and to administer oaths or affirmations in said county. And further that I am acquainted with the handwriting of said officer and verily believe that the signature to the certificate of proof or acknowledgment is genuine. Notary's original certificate is not required by law to be filed in my office

IN TESTIMONY WHEREOF, I have caused my hand and the seal of said courts and county, the 26th day of September 2006

Clerk



533-60
P.83C

TRADUCCION OFICIAL NO 1086/2006-

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL PODER OTORGADO POR HIROSHI AKIMOTO REPRESENTANTE LEGAL DE TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED , UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y EXISTENTE DE ACUERDO A LAS LEYES DE JAPON, A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ.

OTORGADO Y FIRMADO ESTE DIA 24 DE NOVIEMBRE DE 2006

FIRMADO: HIROSHI AKIMOTO, Ph.D.

DIRECTOR GERENTE, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA.

REGISTRO NUMERO 515 /2006

POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO QUE ESTE DOCUMENTO HA SIDO FIRMADO ANTE MI Y QUE LA FIRMA QUE APRECE EN EL MISMO ES LA FIRMA AUTENTICA DE of Hiroshi Akimoto, Ph.D. Director Gerente, Miembro de la Junta Directiva de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

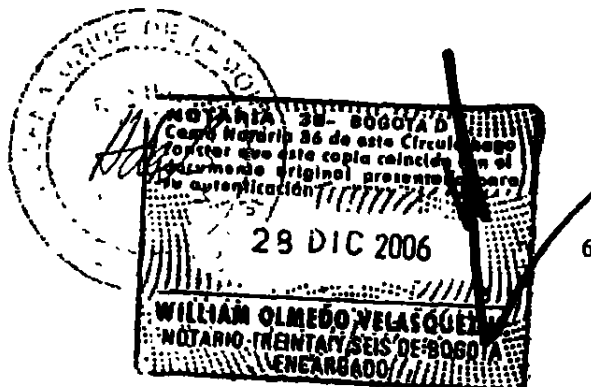
Fecha: 24 de Noviembre de 2006

10-8 Edobori- 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón.

FIRMADO: MASAHARU KEMMA

Notario Adjunto de la Oficina de Relaciones Exteriores de Osaka



34

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

1. PAÍS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: MASAHARU KEMMA
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE OSAKA, OFICINA
DE RELACIONES EXTERIORES
4. LLEVA EL SELLO DE: MASAHARU KEMMA, NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5. EN OSAKA
6. EL 27 DE NOVIEMBRE DE 2006
7. POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
8. NO. 4662
9. SELLO: DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON
10. FIRMADO: TOSHIHIKO TANAKI, POR EL MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Vique de Larrea



Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel (57 1) 6181088 Fax (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No 41 654 882 de Bogotá, y tp 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No 40.017 374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen, así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistur, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistur a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

Firma / signature

Hiroshi Akimoto, Ph.D.

Managing Director, Member of the Board

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Hiroshi Akimoto

legal representative(s) of

Takeda Pharmaceutical Company Limited

an organization existing under the laws of Japan

and in present execution of its business activity, domiciled at

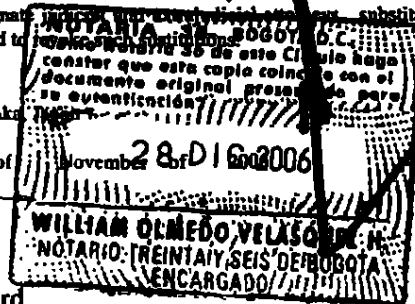
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No 41 654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp 36448, identification card No 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as Patents of Invention, Utility Models, Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin, as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials, the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to

Granted and signed at Osaka

on this 24th day of November 28th 2006



336

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. NOV. 27. 2006

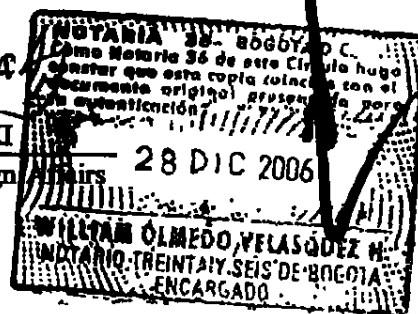
7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 4662

9. Seal/stamp:

10. Signature:

T. Tanaka
Toshihiko TANAKI
For the Minister for Foreign Affairs



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成18年 第 515 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 秋元 浩 は、本職の
面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 18 年 11 月 24 日

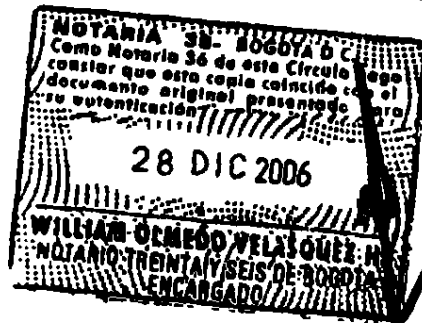
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（肥後橋TSビル内）

公証人 見 満 正 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

見満正治



REGISTER NUMBER 515 / 2006

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Managing Director, Member of the Board, of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 24th day of November, 2006

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



839

総 第 4264 号

証 明

大阪法務局所属公証人 見 満 正 治

平成 18 年 11 月 24 日 付

平成 18 年 登簿 第 515 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 18 年 11 月 27 日
平成 年 年 月 日

大阪法務局長 山 垣 清 正

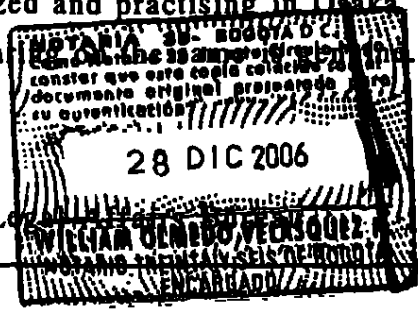


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official Seal appears on the document.

Date 06.11.27

Director of the Osaka Legal Bureau



2.836
SIO

CERTIFICADO

Certificamos que el Certificado Notarial Anexo ha sido ejecutado por el Notario Público debidamente autorizado y quien ejerce en Osaka, Japón y que el Sello Oficial que aparece en el mismo es genuino.

Fecha: 27 de Noviembre de 2007

FIRMADO: ILEGIBLE DIRECTOR DE LA OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES EN OSAKA.

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE, 1961)

1. PAÍS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: MASAHARU KEMMA

3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE OSAKA, OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES

4. LLEVA EL SELLO DE: MASAHARU KEMMA, NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5. EN OSAKA

6. EL 27 DE NOVIEMBRE DE 2006

7. POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

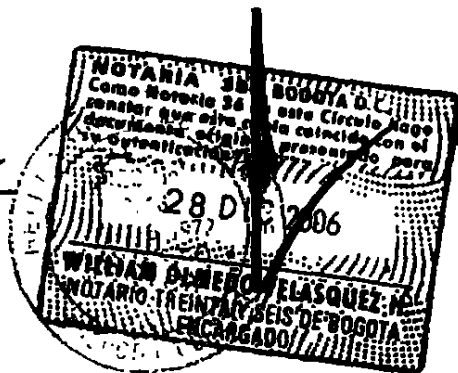
8. NO. 4663

9. SELLO: DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON

10. FIRMADO: TOSHIHIKO TANAKI, POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

LA TRADUCTORA OFICIAL

Heba Cárdenas de Sosa



841
27

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Masaharu KEMMA**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Masaharu KEMMA, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka**

6. **NOV. 27. 2006**

7. by the **Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **4663**

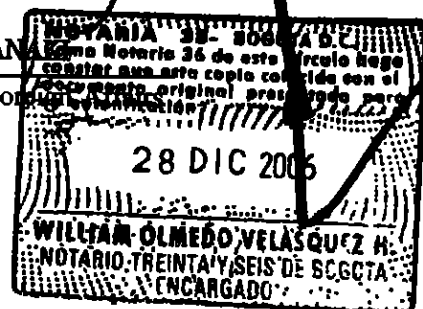
9. Seal/stamp:

10. Signature:

T. Tanaka

Toshihiko TANAKA

For the Minister for Foreign Affairs



見満正

542 F

見満正

大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成18年 第 514 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 秋元 浩 は、本職の
面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 18 年 11 月 24 日

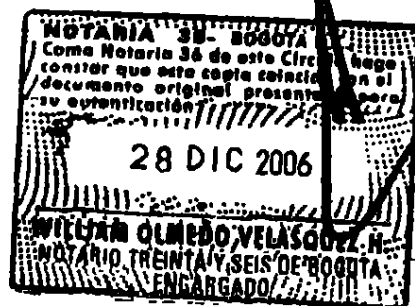
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（肥後橋TSビル内）

公証人 見 満 正 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

見満正治





843

REGISTER NUMBER 514 / 2006

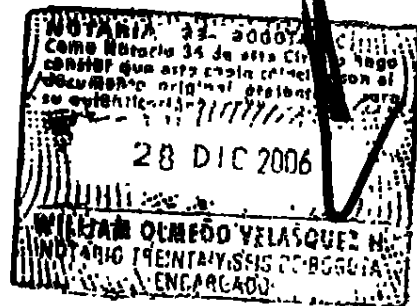
I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Managing Director, Member of the Board, of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 24th day of November, 2006

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



544 28

総 第 4262 号

証 明

大阪法務局所属公証人 見 満 正 治

平成 18 年 11 月 24 日 付

平成 18 年 登簿 第 514 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 18 年 11 月 27 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 山 垣 清 正

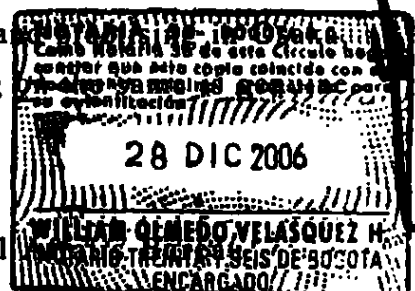


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and sworn in
Japan, and that the Official Seal appearing

Date 06.11.27

Director of the Osaka Legal



SAS
2.836

DECLARACION

Yo, Tameshige Kuriyama, c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited de 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, Japón debidamente juramentado declaro y digo:

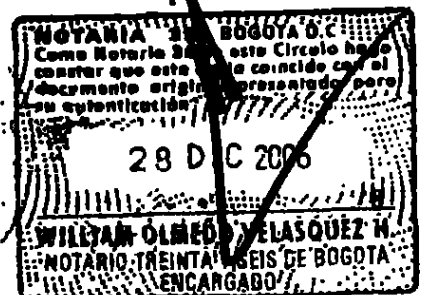
Que he preparado la traducción al inglés junta la cual es una traducción fidedigna del Extracto del Registro Comercial cuyo certificado se adjunta;

Que estoy familiarizado con los idiomas inglés y japonés

Que a mi leal saber y entender creo que ésta traducción es completa y correcta

Fecha: 24 de Noviembre de 2006

FIRMADO: TAMESHIGE KURIYAMA
C/O TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
17-85 JUSOHONMACHI 2-CHOME YODOGAWA-KU OSAKA, JAPON



SAG

(TRADUCCION PARCIAL)

COPIA DEL REGISTOR DE LA COMPAÑIA

1-1 Dohsomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi

Takeda Pharmaceutical Company Limited

Corporate Registration No.1299-01-077461

Nombre Comercial	Takeda Pharmaceutical Company Limited
Oficina Principal	1-1 Dohsomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Forma de Publicidad	Para ser publicado en Nihon Keizai Shinbun

(traducción de los demás rubros omitidas)

Este es un certificado que verifica los asuntos registrados en el Registro Comercial.

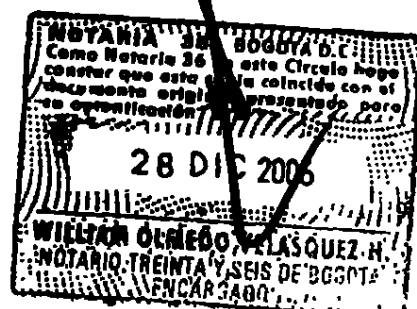
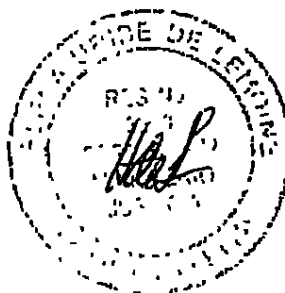
Septiembre 21, 2006

Oficina de Relaciones Exteriores de Osaka

Registrador: Hiroyasu Naganawa (Seal)

Referencia No te137052

* Los rubros subrayados han sido eliminados del Registro



547 \$
P. 836.

DECLARATION

I, Tameshige Kuriyama, c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited of 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, Japan, duly sworn, depose and say:

That I have prepared an English translation attached hereto which is a true translation of the Extract from Commercial Register of which certificate is also attached hereto;

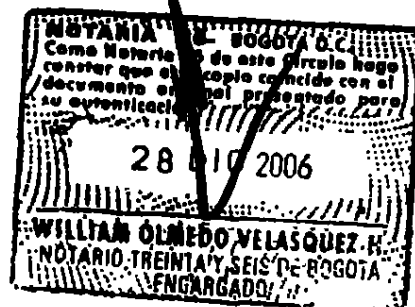
That I am thoroughly familiar with both English and Japanese Languages;

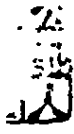
That I verily believe that this translation is complete and correct to the best of my knowledge.

Dated this 24 day of November, 2006

S. Kuriyama

Tameshige Kuriyama
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka, Japan





548

(Partial Translation)

A COPY OF THE COMPANY REGISTER

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Takeda Pharmaceutical Company Limited
Corporate Registration No. 1299-01-077461

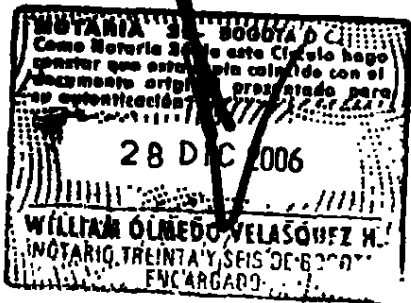
Trade Name	Takeda Pharmaceutical Company Limited
Principal place of business	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Manner of publicity	To be published in Nihon Keizai Shinbun

(Translation of the other item hereafter omitted.)

This is a certificate verifying the currently valid all matters recorded on the Commercial Register.

September 21, 2006
Osaka Legal Affairs Bureau
Registrar: Hiroyasu Naganawa (seal)

Reference No. te137052
* The underlined items have been expunged from the Register





履歴事項全部証明書

29

大阪市中央区道修町四丁目1番1号
武田薬品工業株式会社
会社法人等番号 1299-01-077461

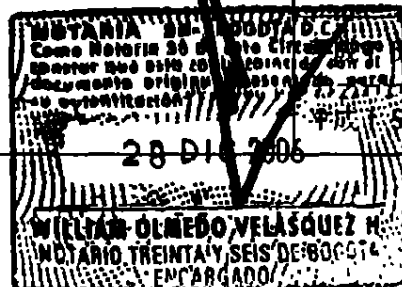
商 号	武田薬品工業株式会社	
本 店	大阪市中央区道修町四丁目1番1号	
公告をする方法	<u>当会社の公告は日本経済新聞に掲載して行なう。</u>	
	当会社の公告方法は、電子公告とする。 http://www.takeda.co.jp/invest-info/koukoku/index.html 当会社の公告は、事故その他やむを得ない事由によって電子公告による公告をすることができない場合は、日本経済新聞に掲載して行なう。	平成18年 6月29日変更 ----- 平成18年 7月 4日登記
貸借対照表に係る情報の提供を受けるために必要な事項	http://www.takeda.co.jp/invest-info/kessan/index.html	平成15年 4月 1日設定
		平成15年 4月 4日登記
		平成18年 6月29日廃止
		平成18年 7月 4日登記
会社成立の年月日	大正14年1月12日	
目 的	1. 医薬品、医療用外各種薬品類、医薬部外品、動物用医薬品、農薬、肥料、医療用機械器具および材料、計量器、香料、化粧品、食品、飲料品、食品添加物、飼料、飼料添加物その他化学製品ならびに前記各製品に関連する機械器具・装置の生産および売買 2. 衣料用繊維製品および寝装品の生産および売買 3. 貨物自動車運送事業および貨物運送取扱事業 4. 倉庫業 5. 出版業 6. 不動産の管理、売買および賃貸借 7. 前各号に付帯関連する事業 平成12年 6月 2日許可 平成12年 6月 5日更正	
	1. 医薬品、医療用外各種薬品類、医薬部外品、動物用医薬品、農薬、肥料、医療用機械器具および材料、計量器、化粧品、食品、飲料品、食品添加物、飼料、飼料添加物その他化学製品ならびに前記各製品に関連する機械器具・装置の生産および売買 2. 貨物自動車運送事業および貨物運送取扱事業 3. 倉庫業 4. 出版業 5. 不動産の管理、売買および賃貸借 6. 前各号に付帯関連する事業	

20
SSO

	平成18年 6月29日変更 平成18年 7月11日登記	
単元株式数	100株	平成14年 9月 2日変更
		平成14年 9月 2日登記
発行可能株式総数	24億株	
	35億株	平成17年 6月29日変更 平成17年 7月 4日登記
発行済株式の総数 並びに種類及び数	発行済株式の総数 8億8927万2395株	
株券を発行する旨 の定め	当会社の株式については、株券を発行する 平成17年法律第87号第1 36条の規定により平成18 年 5月 1日登記	
資本金の額	金635億4097万7898円	
株主名簿管理人の 氏名又は名称及び 住所並びに営業所	東京都千代田区丸の内一丁目4番3号 ユーエフジェイ信託銀行株式会社 大阪市中央区伏見町三丁目6番3号 ユーエフジェイ信託銀行株式会社 大阪支店証券代行部 平成14年 1月15日変更 平成14年 1月15日登記	
	東京都千代田区丸の内一丁目4番5号 三菱UFJ信託銀行株式会社 大阪市中央区伏見町三丁目6番3号 三菱UFJ信託銀行株式会社 大阪証券代行部 平成17年10月 1日変更 平成17年10月 3日登記	
役員に関する事項	取締役 藤野 政彦	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
		平成15年 6月27日退任
		平成15年 7月 3日登記
	取締役 長澤 孝	6月28日重任
		7月 5日登記
		平成15年 6月27日退任
		平成15年 7月 3日登記

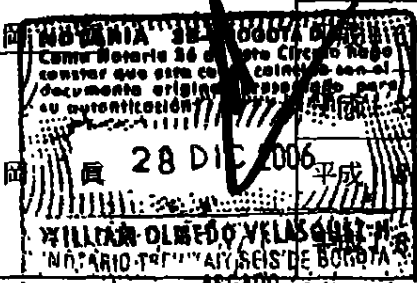
551

	<u>取締役</u> <u>中村省三</u>	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
	<u>取締役</u> <u>中村省三</u>	平成15年 6月27日重任
		平成15年 7月 3日登記
		平成17年 6月29日退任
		平成17年 7月 4日登記
	<u>取締役</u> <u>武田國男</u>	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
	<u>取締役</u> <u>武田國男</u>	平成15年 6月27日重任
		平成15年 7月 3日登記
	<u>取締役</u> <u>武田國男</u>	平成17年 6月29日重任
		平成17年 7月 4日登記
	<u>取締役</u> <u>八代光夫</u>	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
		平成15年 6月27日退任
		平成15年 7月 3日登記
	<u>取締役</u> <u>荒木敏幸</u>	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
		平成15年 6月27日退任
		平成15年 7月 3日登記
	<u>取締役</u> <u>奈良井佳洋</u>	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
		平成15年 6月27日退任
		平成15年 7月 3日登記

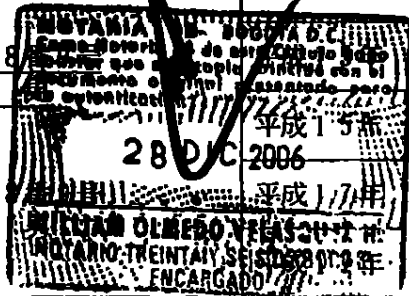


Handwritten marks: a signature and the number "552".

	取締役	長谷川 閑史	平成13年 6月28日重任
			平成13年 7月 5日登記
	取締役	長谷川 閑史	平成15年 6月27日重任
			平成15年 7月 3日登記
	取締役	長谷川 閑史	平成17年 6月29日重任
			平成17年 7月 4日登記
	取締役	秋 元 浩	平成14年 6月27日重任
			平成14年 7月 5日登記
	取締役	秋 元 浩	平成16年 6月29日重任
			平成16年 7月 7日登記
	取締役	秋 元 浩	平成18年 6月29日重任
			平成18年 7月 4日登記
	取締役	隅野 靖弘	平成13年 6月28日就任
			平成13年 7月 5日登記
			平成15年 6月27日退任
			平成15年 7月 3日登記
	取締役	瀧 中 康彦	平成13年 6月28日就任
			平成13年 7月 5日登記
			平成15年 3月12日死亡
			平成15年 3月19日登記
	取締役	山 岡 眞	平成14年 6月27日就任
			平成14年 7月 5日登記
	取締役	山 岡 眞	平成15年 6月29日重任
			平成15年 7月 7日登記
	取締役	山 岡 眞	平成15年 6月29日重任
			平成15年 7月 4日登記

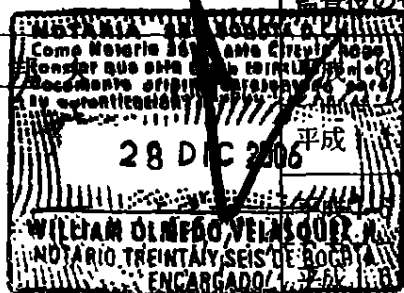


	<u>取締役</u> <u>北澤清</u>	平成14年 6月27日就任
		平成14年 7月 5日登記
	<u>取締役</u> <u>北澤清</u>	平成16年 6月29日重任
		平成16年 7月 7日登記
	<u>取締役</u> <u>北澤清</u>	平成18年 6月29日重任
		平成18年 7月 4日登記
	<u>取締役</u> <u>左右田隆</u>	平成15年 6月27日就任
		平成15年 7月 3日登記
	<u>取締役</u> <u>左右田隆</u>	平成17年 6月29日重任
		平成17年 7月 4日登記
		平成18年 6月29日辞任
		平成18年 7月 4日登記
	<u>取締役</u> <u>榎葉洋</u>	平成15年 6月27日就任
		平成15年 7月 3日登記
	<u>取締役</u> <u>榎葉洋</u>	平成17年 6月29日重任
		平成17年 7月 4日登記
	<u>取締役</u> <u>吉田豊次</u>	平成15年 6月27日就任
		平成15年 7月 3日登記
	<u>取締役</u> <u>吉田豊次</u>	平成17年 6月29日重任
		平成17年 7月 4日登記
	<u>神戸市東灘区住吉山手四丁目8番9号</u> <u>代表取締役</u> <u>武田國男</u>	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
	<u>神戸市東灘区住吉山手四丁目8番9号</u> <u>代表取締役</u> <u>武田國男</u>	平成15年 6月27日重任
		平成15年 7月 3日登記
	<u>神戸市東灘区住吉山手四丁目8番9号</u> <u>代表取締役</u> <u>武田國男</u>	平成17年 6月29日重任
		平成17年 7月 4日登記



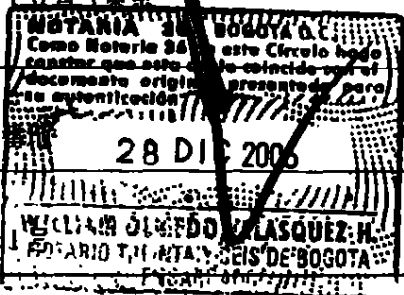
SS4

	兵庫県宝塚市雲雀丘二丁目10番7号 <u>代表取締役</u> 藤野政彦	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
		平成15年 6月27日退任
		平成15年 7月 3日登記
	東京都渋谷区代々木三丁目58番2号グランド メゾン参宮橋103 <u>代表取締役</u> 長谷川 閑史	平成15年 6月27日就任
		平成15年 7月 3日登記
		平成17年 6月29日退任
		平成17年 7月 4日登記
	東京都港区南麻布五丁目2番5-902号 <u>代表取締役</u> 長谷川 閑史	平成17年 7月16日住所 移転
		平成17年 7月27日登記
	<u>監査役</u> 有安正雄	平成12年 6月29日重任
		平成12年 7月 5日登記
		平成15年 6月27日退任
		平成15年 7月 3日登記
	<u>監査役</u> 田浦清 <u>監査役</u> 田浦清 <u>監査役</u> 田浦清 (社外監査役)	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
		平成16年 6月29日重任
		平成16年 7月 7日登記
	<u>監査役</u> 上島	平成18年 5月 9日社外 監査役の登記
		平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月 5日登記
		平成15年 6月29日退任
		平成15年 7月 7日登記



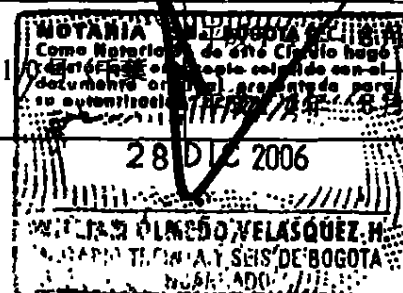
555

	<u>監査役</u> 吉井直昭	平成14年 6月27日重任
		平成14年 7月 5日登記
		平成17年 6月29日退任
		平成17年 7月 4日登記
	<u>監査役</u> 高木謙	平成15年 6月27日就任
		平成15年 7月 3日登記
	<u>監査役</u> 浅川洋一	平成16年 6月29日就任
		平成16年 7月 7日登記
		平成18年 5月 9日社外監査役の登記
	<u>監査役</u> 石川正	平成17年 6月29日就任
		平成17年 7月 4日登記
		平成18年 5月 9日社外監査役の登記
	<u>会計監査人</u> 監査法人トーマツ	
		平成18年 5月 9日会計監査人の登記
		平成18年 6月29日重任
		平成18年 8月23日登記
支店	1 東京都中央区日本橋二丁目12番10号(東京本社)	
	2 札幌市中央区北一条西十三丁目4番	
	3 仙台市青葉区本町二丁目18番21	



80X
 SS6

	4 東京都中央区日本橋二丁目12番10号(北関東支店)	平成14年 8月 5日移転
		平成14年 8月 6日登記
	東京都中央区日本橋二丁目12番10号(北関東・甲信越支店)	平成18年 5月 1日変更
		平成18年 5月 9日登記
	5 京都市中京区御池通東洞院西入笹屋町435番地	
	6 大阪市中央区道修町四丁目1番1号	
	7 香川県高松市寿町二丁目2番10号	平成12年 7月10日移転
		平成12年 7月14日登記
	8 広島市中区小町1番25号	
	9 横浜市西区北幸二丁目15番10号	
	10 神戸市中央区磯辺通三丁目1番7号	
	11 東京都中央区日本橋二丁目12番10号(東京支店)	平成14年 8月 5日移転
		平成14年 8月 6日登記
	12 福岡市博多区下川端町9番12号	
	13 名古屋市中区錦二丁目2番13号	
	名古屋市中区丸の内二丁目20番19号	平成15年 8月 4日移転
		平成15年 8月 5日登記
	14 東京都中央区日本橋二丁目12番10号(埼玉支店)	5日移転
		6日登記



57
101

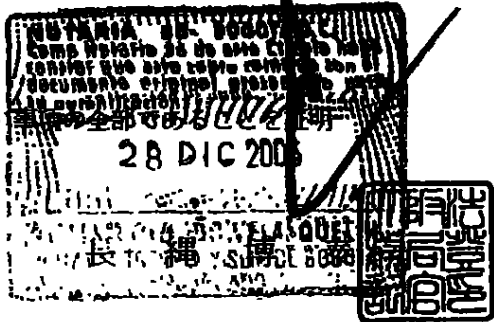
公
認
人

大阪市中央区道修町四丁目1番1号
武田薬品工業株式会社
会社法人等番号 1299-01-077461

	15 東京都中央区日本橋二丁目12番10号（甲信越支店）	平成14年 8月 5日移転 平成14年 8月 6日登記 平成18年 5月 1日廃止 平成18年 5月 9日登記
吸収合併	平成18年8月22日大阪市中央区道修町二丁目3番8号大和ホールディングス株式会社を合併 平成18年 8月30日登記 平成18年8月24日大阪市中央区道修町三丁目1番2号新和ホールディングス株式会社を合併 平成18年 8月30日登記	
取締役会設置会社に関する事項	取締役会設置会社 平成17年法律第87号第136条の規定により平成18年 5月 1日登記	
監査役設置会社に関する事項	監査役設置会社 平成17年法律第87号第136条の規定により平成18年 5月 1日登記	
監査役会設置会社に関する事項	監査役会設置会社 平成18年 5月 9日登記	
会計監査人設置会社に関する事項	会計監査人設置会社 平成18年 5月 9日登記	
登記記録に関する事項	平成元年法務省令第15号附則第3項の規定により 平成12年 4月20日移記	

これは登記簿に記録されている閉鎖されていない事項の全部であることを証明した書面である。

平成18年 9月21日
大阪法務局
登記官



27
SS8

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. NOV. 27. 2006

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 4661

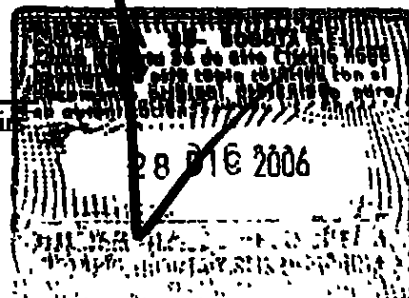
9. Seal/stamp:

10. Signature:

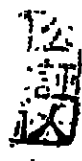
T. Tanaki

Toshihiko TANAKI

For the Minister for Foreign Affairs



公証人



SS9

大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成18年 第 513 号

嘱託人 栗山 為重 は、本職の面前でこの証書に署名した。
よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 18 年 11 月 24 日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（肥後橋TSビル内）

公証人 見 満 正 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

見満正治



REGISTER NUMBER **513** / 2006

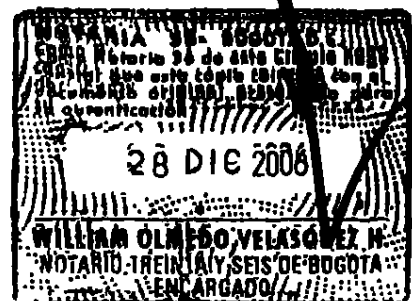
I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Tamesige Kuriyama.

Dated this 24th day of November, 2006

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



861 5

総 第 4263 号

証 明

大阪法務局所属公証人 見 満 正 治

平成18年11月24日付

平成18年 登簿 第 513 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成18年11月27日
平成 年 月 日

大阪法務局長 山 垣 清 正

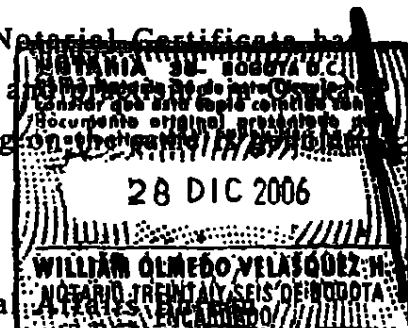


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and sworn in Japan,
and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 06.11.27

Director of the Osaka Legal



TRADUCCION OFICIAL NO. 1088/2006.-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3616 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972

CLARKE, MODET & CO. COLOMBIA

CESION

Los abajo firmantes (en adelante EL CEDENTE),

1. JUN FENG
- 2 STEPHEN L GWALTNEY
- 3 JEFFREY A. STAFFORD
4. ZHIYUAN ZHANG

En su carácter de Inventor/diseñador de
INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA

Domiciliados en

- 1 3536 Corte Yolanda, Carlsbad, California 92009 Estados Unidos de América
2. 12246 Dormouse Road, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América
3. 12752 Sandy Crest Court, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América
- 4 3775 Carmel View Road, #2 San Diego, California 92130, Estados Unidos de América

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le correspondan o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad o diseño industrial,

A: TAKEDA SAN DIEGO, INC.

con domicilio en 10410 Science Center Drive, San Diego, California 92121, Estados Unidos de América

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes, CEDENTE y CESIONARIO, firman el presente documento.

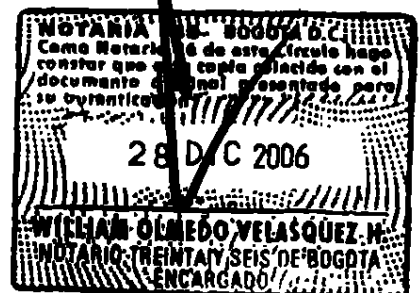
Dado y firmado en San Diego, California este día 27 de Octubre de 2006

EI CEDENTE:

FIRMADO ILEGIBLE.

FIRMADO: ILEGIBLE.

FIRMADO ILEGIBLE.



TRADUCCION OFICIAL NO. 1088/2006.-

FIRMADO ILEGIBLE.

EL CESIONARIO: TAKEDA SAN DIEGO, INC

FIRMADO ILEGIBLE.

NOMBRE: DAVID J. WEITZ

CARGO: ASESOR GENERAL Y VICEPRESIDENTE DE PROPIEDAD INTELECTUAL

ESTADO DE CALIFORNIA --

CONDADO DE SAN DIEGO

El día 27 de Octubre de 2006 ante mí PAULA GABRIOLA comparecieron ZHIYUAN ZHANG, STEPHEN L GWALTNEY, JEFFREY A. STAFFORD, JUN FENG, quienes presentaron evidencia satisfactoria como identificación y son las personas cuyos nombres suscriben el presente documento y reconocieron ante mi que suscribieron el mismo en su condición autorizada y que mediante sus firmas en el instrumento las personas o entidad a nombre de la cual actuaron, suscribieron el instrumento.

FIRMADO POR PAULA GABRIOLA, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE SAN DIEGO, CON COMISIÓN HASTA EL 28 DE ENERO DE 2009. HAY SELLO DEL NOTARIO

OPCIONAL

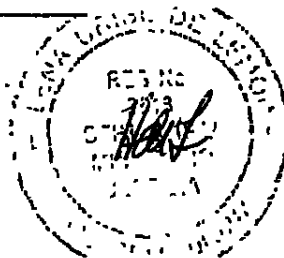
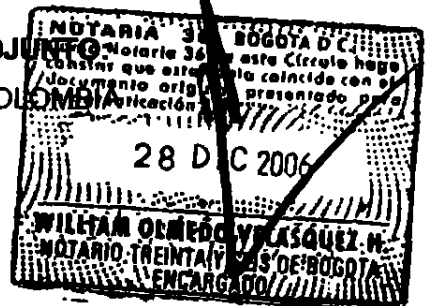
Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación.

DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO: CESIÓN PARA COLOMBIA

NUMERO DE PAGINAS: 1

DE FECHA: 27 DE OCTUBRE DE 2006



564

ESTADO DE CALIFORNIA -
CONDADO DE SAN DIEGO

El día 2 de Noviembre de 2006 ante mí PAULA GABRIOLA compareció DENICE J. WITZ, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mi que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento.

FIRMADO POR: PAULA GABRIOLA, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE SAN DIEGO, CON COMISIÓN HASTA EL 28 DE ENERO DE 2009 HAY SELLO DEL NOTARIO

OPCIONAL

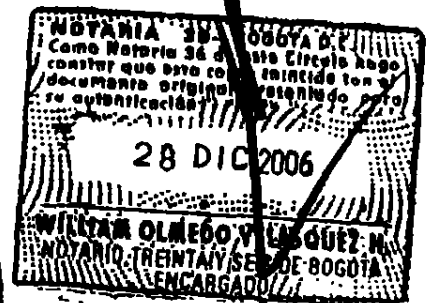
Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación.

DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO. CESIÓN PARA COLOMBIA

NUMERO DE PAGINAS: 1

DE FECHA : 2 DE NOVIEMBRE DE 2006

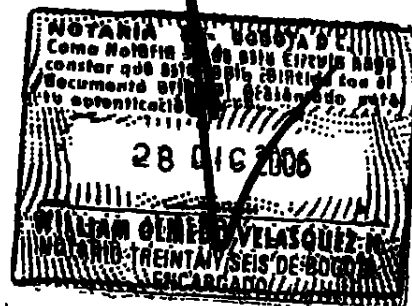
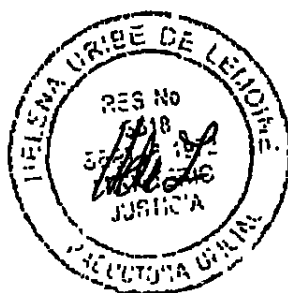


GREGORY J. SMITH
CONDADO DE SAN DIEGO
ASESOR/ REGISTRADOR / SECRETARIO DEL CONDADO

YO, GREGORY J SMITH, Asesor, Registrador y Secretario del Condado del Condado de San Diego, Estado de California, quien por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que: **PAULA GABRIOLA**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto, era en el momento de suscribir el mismo **NOTARIO PUBLICO** para dicho Condado y Estado debidamente comisionado, calificado y autorizado para celebrar dicho acto. Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho. Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica. Certifico además, que bajo las Leyes del Estado de California se requiere que dicho documento sea expedido bajo el sello pero las leyes del Estado de California no exigen que el sello sea radicado en mi despacho o en cualquier otro lugar.

Fecha: 2 de Noviembre de 2006, Autenticado a mano.

FIRMADO. GREGORY J. SMITH, ASESOR/ REGISTRADOR / SECRETARIO
DEL CONDADO, HAY SELLO EN RELIEVE.



ESTADO DE CALIFORNIA
SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO
2. HA SIDO FIRMADO POR: GREGORY J SMITH
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE ASESOR/ REGISTRADOR /
SECRETARIO DEL CONDADO
4. LLEVA EL SELLO DE: CONDADO DE SAN DIEGO, ESTADO DE
CALIFORNIA

CERTIFICADO

5. EN SAN DIEGO, CALIFORNIA
6. EL 2 DE NOVIEMBRE DE 2005
7. POR EL DELEGADO DEL SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE
CALIFORNIA
8. NUMERO 321929
9. SELLO HAY SELLO EN RELIEVE. GRAN SELLO DEL ESTADO DE
CALIFORNIA
10. POR ILEGIBLE, SECRETARIO DE ESTADO.
FIRMADO ILEGIBLE

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Vique de Lencastre



RECEIVED
NOTARY PUBLIC
JAN 2 11
2007

RECEIVED
NOTARY PUBLIC
JAN 2 11
2007

NOTARIA 24- BOGOTA D.C.
Como Mayoría de este Colegio
consta que esta copia coincide con
documento original presentado
se autenticó
28 DIC 2006
WILSON ALBERTO VELASQUEZ M
NOTARIO PUBLICO BOGOTA
ENCARGADO

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

E-MAIL info@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A.A. 92397 COLOMBIA

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

en su carácter de inventor /diseñador

con domicilio en:

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad, diseño industrial

a.

con domicilio en

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento.

Dado y firmado en

A los Días de De

El Cedente /The Assignor

El Cesionario/The Assignee

ASSIGNMENT

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

1. Jun FENG
2. Stephen L. GWALTNEY
3. Jeffrey A. STAFFORD
4. Zhiyuan ZHANG

Inventor /designor of Dipeptidyl Peptidase Inhibitors

domiciled at

1. 3536 Corte Yolanda, Carlsbad, California 92009, U.S.A.
2. 12246 Dormouse Road, San Diego, California 92129, U.S.A.
3. 12752 Sandy Crest Court, San Diego, California 92130, U.S.A.
4. 3775 Carmel View Road, #2, San Diego, California 92130, U.S.A.

do hereby declares that it assigns all and each of his rights and privileges on the following invention, industrial design, utility model

to Takeda San Diego, Inc.

with domicile in 10410 Science Center Drive, San Diego, California 92121, U.S.A.

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

Granted and signed at San Diego, California on this 27 day of October of 2006.

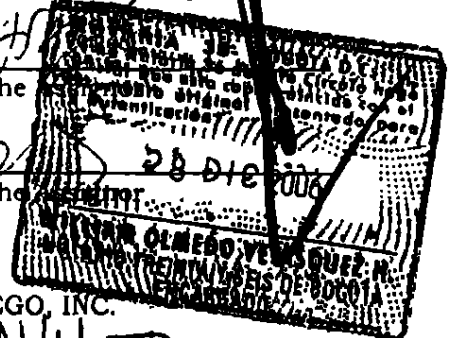
1. [Signature]
El Cedente /The Assignor
2. [Signature]
El Cedente /The Assignor
3. [Signature]
El Cedente /The Assignor
4. [Signature]
El Cedente /The Assignor

TAKEDA SAN DIEGO, INC.

Name: David J. Weitz
Title: General Counsel and V.P. of Intellectual Property

Este documento debe ser otorgado ante Notario público y legalizado por el Cónsul de Colombia o por Apostilla

(This document must be signed before Notary Public and legalized before the colombian Consul) or by Apostille



State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country: United States of America
This public document
- 2 has been signed by Gregory J. Smith
- 3 acting in the capacity of Assessor/Recorder/County Clerk, County of San Diego,
State of California
- 4 bears the seal/stamp of the County of San Diego,
State of California

CERTIFIED

5. At San Diego, California
- 6 the 2nd day of November 2006
- 7 by Deputy Secretary of State, State of California
- 8 No 321929
- 9 Seal/Stamp



10 Signature



Secretary of State

BY

Richard J. Johnson



SG9
X

Gregory J. Smith

COUNTY OF SAN DIEGO

ASSESSOR / RECORDER / COUNTY CLERK



ASSESSOR'S OFFICE

1600 Pacific Highway, Room 103
San Diego, CA 92101-2480
Tel (619) 236-3771 • Fax (619) 557-4056

www.sdarcc.com

RECORDER/COUNTY CLERK'S OFFICE

1600 Pacific Highway, Room 260
P.O. Box 121750 • San Diego, CA 92112-1750
Tel (619) 237-0502 • Fax (619) 557-4155

I, **GREGORY J. SMITH**, Assessor/Recorder/County Clerk of the County of San Diego, State of California, having by law a Seal, DO HEREBY CERTIFY that:

PAULA GABRIOLA whose name is subscribed to the oath or Certificate of Proof or Acknowledgement of the annexed instrument and thereon written, was at the time of taking such oath, or Proof or Acknowledgement, a Notary Public, in and for said County, duly commissioned and sworn and duly authorized by the laws of said State to take the same and administer oaths and to take the Acknowledgements and Proofs of Deeds and other instruments in writing to be recorded in this State. I am acquainted with the handwriting of such Notary Public and believe that the signature to said oath or Certificate of Proof Acknowledgement is genuine. I further certify that under the laws of the State of California the said oath or Certificate of Proof or Acknowledgement is required to be under seal, but the impression of said seal is not required by the laws of the State of California to be filed in my office or in any other place.

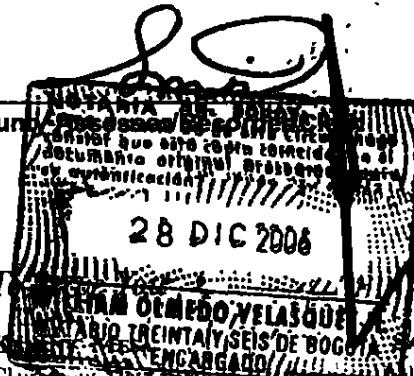
DATED: November 2, 2006

Witness by hand



G. J. Smith

GREGORY J. SMITH, County Assessor/Recorder/County Clerk



Branch Offices Available To

CHULA VISTA

590 Third Avenue
Chula Vista, CA 91910-5617
(619) 498-2200

EL CAJON

200 S. Magnolia Avenue
El Cajon, CA 92020-4524
(619) 401-5700

SAN MARCOS
9225 Claremont Street
San Diego, CA 92123-1211
(858) 505-6262

1 E. Carmel St
San Marcos, CA 92078-2638
(760) 940-6868

1/28/06

50 27

State of California
County of San Diego } ss.

CALIFORNIA ALL-PURPOSE
CERTIFICATE OF ACKNOWLEDGMENT

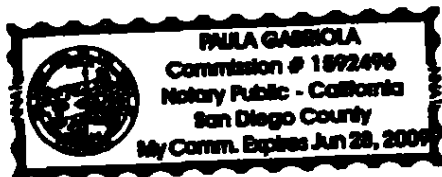
On October 27, 2006, before me, Paula Gabriola Notary Public,
Date Printed Name of Notary Public

personally appeared Zhiyuan Zhang, Stephen L. Gwaltney, Jeffrey A. Stafford,
Jun Feng Printed Name(s) of Signer(s)

- ☒ personally known to me - or -
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence
☐ form(s) of identification _____
☐ credible witness(es) _____

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



(Seal)

Paula Gabriola

Signature of Notary Public

OPTIONAL INFORMATION

Although the information in this section is not required by law, it could prevent fraudulent removal and reattachment of this acknowledgment to an unauthorized document and may prove useful to persons relying on the attached document

Description of Attached Document

The preceding Certificate of Acknowledgment is attached to a document
titled/for the purpose of Assignment for Columbia

containing 1 pages, and dated Oct. 27, 2006

The signer(s) capacity or authority is/are as

- ☐ Individual(s)
☐ Attorney in-Fact
☐ Corporate Officer(s) _____

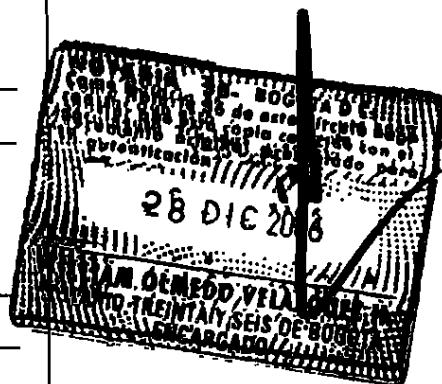
Title(s)

- ☐ Guardian/Conservator
☐ Partner - Limited/General
☐ Trustee(s)
☐ Other _____

representing _____

Name(s) of Person(s) or Entity(ies) Signer is Representing

- ☐ Additional Signer(s) ☐ Signer(s) Thumbprint(s)
☐ Other



571 12/1

State of California

County of San Diego

ss.

**CALIFORNIA ALL-PURPOSE
CERTIFICATE OF ACKNOWLEDGMENT**

On November 2, 2006, before me, Paula Gabriela Notary Public,
Date Printed Name of Notary Public

personally appeared Daniel J Weitz,
Printed Name(s) of Signer(s)

- ☒ personally known to me - or -
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence
☐ form(s) of identification _____
☐ credible witness(es) _____

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.



(Seal)

Paula Gabriola

Signature of Notary Public

OPTIONAL INFORMATION

Although the information in this section is not required by law, it could prevent fraudulent removal and reattachment of this acknowledgment to an unauthorized document and may prove useful to persons relying on the attached document

Description of Attached Document

The preceding Certificate of Acknowledgment is attached to a document

titled/for the purpose of Assignment for
Columbia

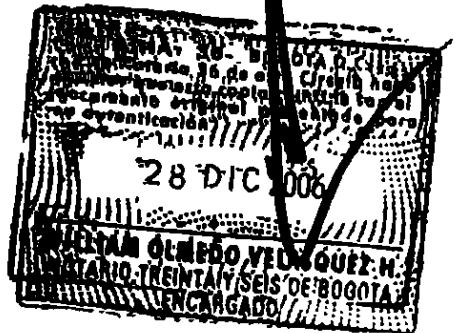
containing 1 pages, and dated 11/2/2006

The signer(s) capacity or authority is/are as

- ☐ Individual(s)
☐ Attorney in-Fact
☐ Corporate Officer(s) _____
Title(s)
☐ Guardian/Conservator
☐ Partner - Limited/General
☐ Trustee(s)
☐ Other _____

representing _____
Name(s) of Person(s) or Entity(ies) Signer is Representing

- ☐ Additional Signer(s) ☐ Signer(s) Thumbprint(s)
☐ Other



P. 836
52

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972

CLARKE, MODET & CO. COLOMBIA

CESION

El abajo firmante (en adelante EL CEDENTE), ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC., en su carácter de inventor/diseñador de

INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA

con domicilio en: 21 corporate Circle, Albano, New York 12212, Estados Unidos de América, por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le correspondan o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad o diseño industrial,

A: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

con domicilio en. 1-1 Doshomachi 4-chome, chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541 0045 Japón. Como prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes, CEDENTE y CESIONARIO, firman el presente documento.

Dado y firmado en Albano, New York, este día 25 de Septiembre de 2006.

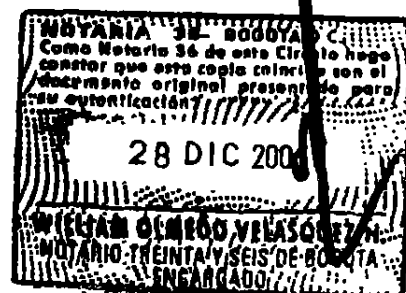
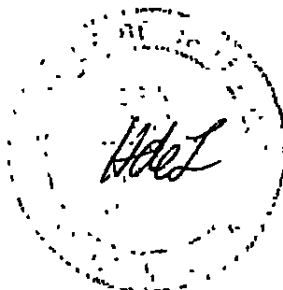
EI CEDENTE: FIRMADO HAROLD MECKLER

VICEPRESIDENTE DE SCIENCE TECHNOLOGY AND SUPPORT SERVICES

DADO Y FIRMADO EN OSAKA JAPÓN, ESTE DÍA 24 DE NOVIEMBRE DE 2006

EL CESIONARIO: FIRMADO HIROSHI AKIMOTO, PH.D

DIRECTOR GERENTE, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA



AUTENTICACIÓN GENERAL DE CALIFORNIA
ESTADO DE CALIFORNIA – ALBANY

El día 25 de Septiembre de 2006 ante mí, el suscrito, Notario Público, compareció HAROLD MECKLER, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento. FIRMADO POR: CHRISTINE C. PIERCE, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE ALBANY, CON COMISIÓN HASTA EL 11 DE JULIO DE 2009 HAY SELLO DEL NOTARIO

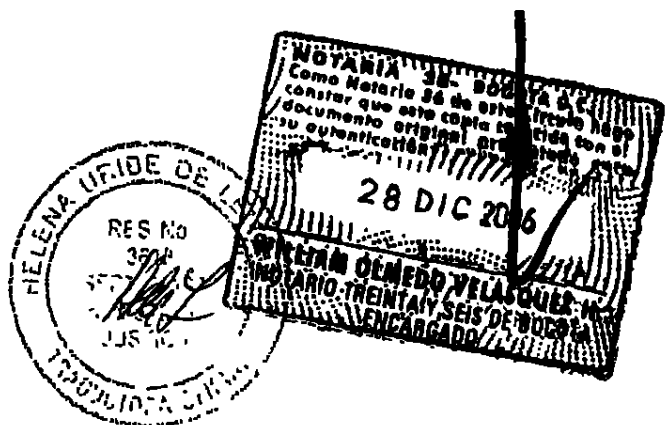
OPCIONAL

Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación.

DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO. CESIÓN COLOMBIA

NUMERO DE PAGINAS: 1 DE FECHA (NO HAY FECHA EN EL DOCUMENTO)



92X
S74

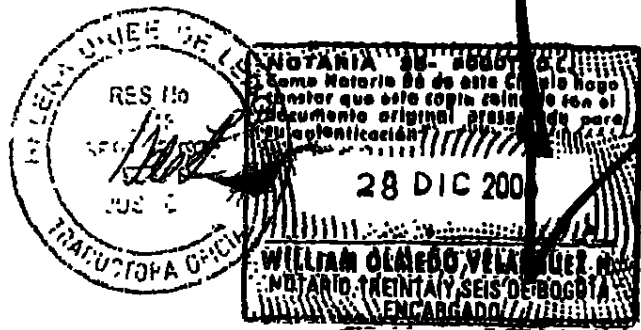
ESTADO DE NUEVA YORK -CONDADO DE ALBANY -

YO, THOMAS G. CLINGAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, siendo la misma una Corte de Registro que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que CHRISTINE C PIERCE, cuyo nombre aparece en el documento adjunto era en el momento de suscribir el mismo NOTARIO PUBLICO para el Estado de ALBANY debidamente comisionado, calificado y autorizado para efectuar dicho acto. Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho. Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco el sello oficial de dicha Corte y Condado, este día 26 de Septiembre de 2006

FIRMADO: THOMAS G. CLINGAN, OFICIAL DEL CONDADO Y OFICIAL DE LA CORTE SUPREMA.

HAY SELLO EN RELIEVE.



53

ESTADO DE CALIFORNIA
SECRETARIO DE ESTADO
APOSTILLA
(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE, 1961)

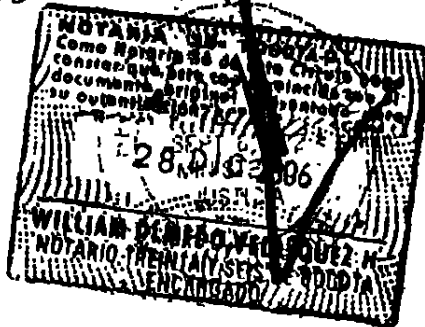
1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
- EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO
2. HA SIDO FIRMADO POR: THOMAS G. CLINGAN
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: OFICIAL DEL CONDADO
4. LLEVA EL SELLO DE: CONDADO DE ALBANY

CERTIFICADO

5. EN ALBANY, NEW YORK
6. EL DÍA 26 DE SEPTIEMBRE DE 2006
7. POR EL SECRETARIO DE ESTADO DELEGADO, ESTADO DE NEW YORK
8. NO. A-129396A
9. SELLO: HAY SELLO DEL SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE
NEW YORK
10. FIRMADO: DANIEL E. SHAPIRO

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Vique de Lencastre



Apostille

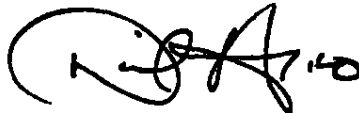
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

P. 836

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by **Thomas G. Clingan**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **Albany**

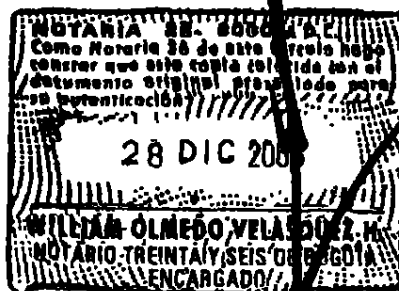
Certified

5. At Albany, New York 6 the 26th day of September 2006
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. A-129396A
9. Seal/Stamp 10. Signature



Daniel E Shapiro
Special Deputy Secretary of State

04135595 RSL (REV 2/8/96)





COLOMBIA

E-MAIL: info@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A.A. 92397 COLOMBIA

5+2

CESION

ASSIGNMENT

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

en su carácter de inventor /diseñador

Albany Molecular Research, Inc.

Inventor /designor of Dipeptidyl Peptidase Inhibitors

con domicilio en:

domiciled at

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención , modelo de utilidad, diseño industrial

21 Corporate Circle, Albany, New York 12212, U.S.A.

does hereby declare that it assigns all and each of its rights and privileges on the following invention, industrial design, utility model

a:

to Takeda Pharmaceutical Company Limited

con domicilio en

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento

with domicile in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

Dado y firmado en

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

A los Días de De

El Cedente /The Assignor

Granted and signed at Albany, New York on this 25 day of September of 2006.

El Cesionario/The Assignee

Signature of the Assignor:

Name: Harold Meckler

Title: Vice President of Science, Technology and Support Services



Granted and signed at Osaka, Japan on this 28 day of September, 2006
November

Signature of the Assignee:

Hiroshi Akimoto, Ph.D.
Title: Managing Director, Member of the Board

Este documento debe ser otorgado ante Notario público y legalizado por el Cónsul de Colombia) o por Apostilla

(This document must be signed before Notary Public and legalized before the colombian Consul) or by Apostille

518 RS

NEW YORK 'ALL-PURPOSE' ACKNOWLEDGMENT

REAL PROPERTY LAW §309-a

State of New York

County of Albany

ss.

On the 25th day of September in the year 2006

before me, the undersigned, a Notary Public in and for said state,

personally appeared Harold Meekler, personally
Name of Signer

known to me or proved to me on the basis of satisfactory evidence to

be the individual(s) whose name(s) is (are) subscribed to the within

instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the

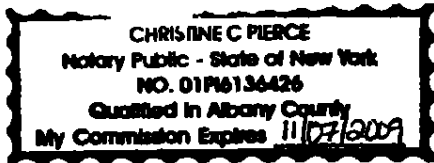
same in his/her/their capacity(ies); and that by his/her/their

signature(s) on the instrument, the individual(s), or the person upon

behalf of which the individual(s) acted, executed the instrument.

Christine C. Pierce

Signature of Notary Public



OPTIONAL

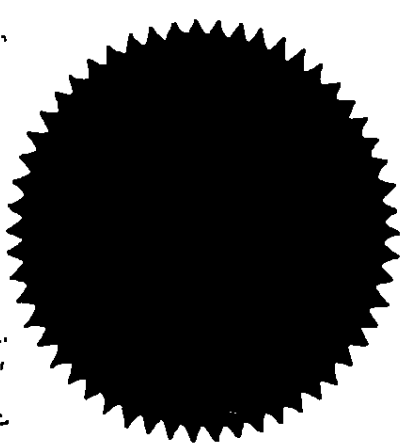
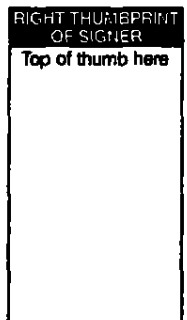
Though the information in this section is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document

Description of Attached Document

Title or Type of Document Colombia assignment

Document Date no date on document Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above. _____

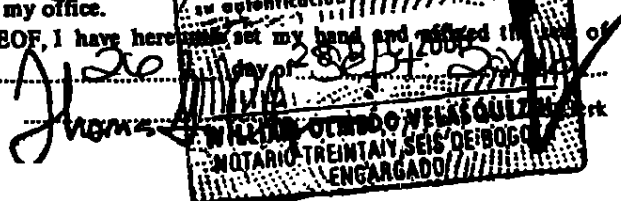


STATE OF NEW YORK,
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE. } ss.:

I, THOMAS G. CLINGAN, Clerk of the said County, and also Clerk of the Supreme and County Courts, being Courts of Record held therein, and having by law a seal, do hereby

certify that Christine C. Pierce whose name is subscribed to the certificate of proof or acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, or whose name is subscribed to the annexed jurat, was at the time of taking such proof or acknowledgment, or of administering such oath or affirmation a Notary in and for said Albany, residing therein, duly commissioned and sworn, and authorized by the laws of said State to take, the oaths, acknowledgments and proofs of deed or conveyances for land, tenements, or hereditaments and to administer oaths or affirmations in said county. And further, that I have well and truly read the handwriting of said officer and verily believe that the signature to the certificate of proof or acknowledgment is genuine. The foregoing certificate of proof or acknowledgment is not required by law to be filed in my office.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and added the seal of said courts and county, the 26 day of September, 2006



P. 8367
579

TRADUCCION OFICIAL NO. 1089/2006.-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972

CLARKE, MODET & CO. COLOMBIA

CESION

El abajo firmante (en adelante EL CEDENTE), TAKEDA SAN DIEGO INC., en su carácter de Inventor/diseñador de

INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA

con domicilio en. 10410 Science Center Drive, San Diego, California, Estados Unidos de América, por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le correspondan o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad o diseño industrial,

A: TAKEDA PAHRMACEUTICAL COMPANY LIMITED

con domicilio en: 1-1 Doshomachi 4-chome, chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541 0045 Japón. En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes, CEDENTE y CESIONARIO, firman el presente documento.

Dado y firmado en San Diego, California, este día 4 de Octubre de 2006.

EI CEDENTE: FIRMADO. DAVID J. WEITZ

ASESOR GENERAL Y VICEPRESIDENTE DE PROPIEDAD INTELECTUAL.

DADO Y FIRMADO EN OSAKA JAPÓN, ESTE DÍA 24 DE NOVIEMBRE DE 2006.

EL CESIONARIO: FIRMADO HIROSHI AKIMOTO, PH.D

DIRECTOR GERENTE, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA



5807

TRADUCCION OFICIAL NO. 1089/2006.-

ESTADO DE CALIFORNIA -

CONDADO DE SAN DIEGO

El día 4 de Octubre de 2006 ante mí PAULA GABRIOLA compareció DENICE J. WITZ, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento.

FIRMADO POR. PAULA GABRIOLA, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE SAN DIEGO, CON COMISIÓN HASTA EL 28 DE ENERO DE 2009. HAY SELLO DEL NOTARIO.

OPCIONAL

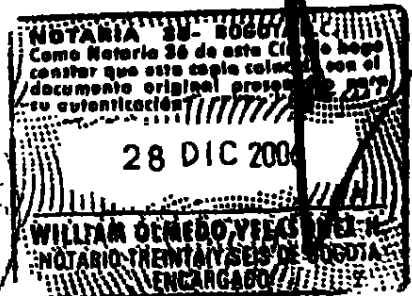
Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación

DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO: CESIÓN PARA COLOMBIA

NUMERO DE PAGINAS: 1

DE FECHA 4 DE OCTUBRE DE 2006

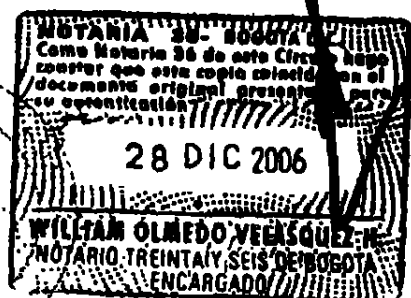


GREGORY J SMITH
CONDADO DE SAN DIEGO
ASESOR/ REGISTRADOR / SECRETARIO DEL CONDADO

YO, GREGORY J SMITH, Asesor, Registrador y Secretano del Condado del Condado de San Diego, Estado de California, quien por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que **PAULA GABRIOLA**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto, era en el momento de suscribir el mismo **NOTARIO PUBLICO** para dicho Condado y Estado debidamente comisionado, calificado y autorizado para celebrar dicho acto. Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho. Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica. Certifico además, que bajo las Leyes del Estado de California se requiere que dicho documento sea expedido bajo el sello pero las leyes del Estado de California no exigen que el sello sea radicado en mi despacho o en cualquier otro lugar.

Fecha: 2 de Noviembre de 2006, Autenticado a mano

FIRMADO. GREGORY J. SMITH, ASESOR/ REGISTRADOR / SECRETARIO
DEL CONDADO, HAY SELLO EN RELIEVE.



APOSTILLA

1 PAÍS- ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

2. HA SIDO FIRMADO POR GREGORY J. SMITH

4. LLEVA EL SELLO DE CONDADO DE SAN DIEGO, ESTADO DE CALIFORNIA

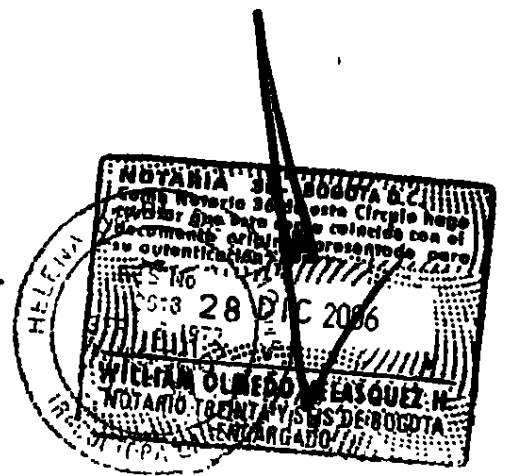
5. EN SAN DIEGO, CALIFORNIA

7. POR EL DELEGADO DEL SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE CALIFORNIA

9. SELLO. HAY SELLO EN RELIEVE: GRAN SELLO DEL ESTADO DE CALIFORNIA

10 POR. ILEGIBLE, SECRETARIO DE ESTADO.
FIRMADO ILEGIBLE.

Helena Duke de Luinese



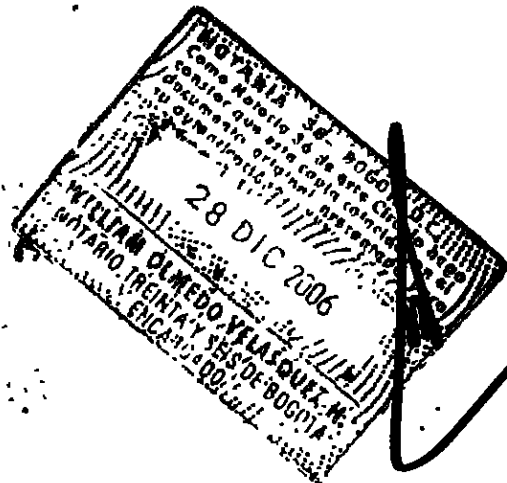
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERNALES

Helena Uribe
COORDINADORA DE RELACIONES EXTERNALES
DOCUMENTO DE LA UNICEF
LAS FACILIDADES INICIALES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 07 27 13 2 13

INFORMACIONES
RECIBIDAS



Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

E-MAIL: info@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A A 92397 COLOMBIA

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

en su carácter de inventor /diseñador

con domicilio en:

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención , modelo de utilidad, diseño industrial

a:

con domicilio en

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento.

Dado y firmado en

A los Días de De

El Cedente /The Assignor

El Cesionario/The Assignee

Este documento debe ser otorgado ante Notario público y legalizado por el Cónsul de Colombia)

ASSIGNMENT

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

Takeda San Diego, Inc.

Inventor /designor of Dipeptidyl Peptidase Inhibitors

domiciled at

10410 Science Center Drive, San Diego, California 92121, U.S.A

does hereby declare that it assigns all and each of its rights and privileges on the following invention, industrial design, utility model

to Takeda Pharmaceutical Company Limited

with domicile in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

Granted and signed at San Diego, California on this 4 day of October of 2006

Signature of the Assignor:

Name David J. Weitz

David J. Weitz

Title: General Counsel and V.P. of Intellectual Property

Granted and signed at Osaka, Japan on the 24 day of October 2006

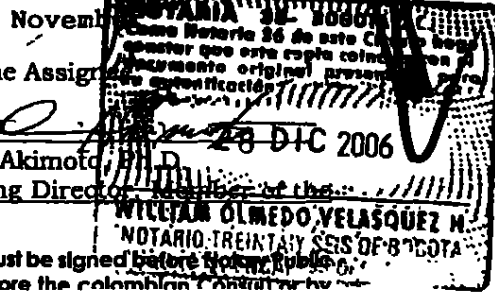
Signature of the Assignor:

Name: Hiroshi Akimoto

Hiroshi Akimoto

Title: Managing Director

(This document must be signed before Notary Public and legalized before the Colombian Consulate in Osaka)



State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
- 2 has been signed by Gregory J. Smith
- 3 acting in the capacity of Assessor/Recorder/County Clerk, County of San Diego,
State of California
- 4 bears the seal/stamp of the County of San Diego,
State of California

CERTIFIED

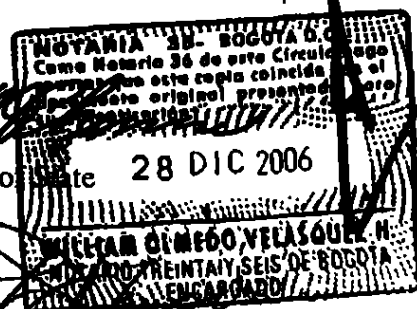
- 5 At San Diego, California
- 6 the 2nd day of November 2006
- 7 by Deputy Secretary of State, State of California
- 8 No. 321930
- 9 Seal/Stamp

10 Signature



Secretary of State 28 DIC 2006

BY





Gregory J. Smith
COUNTY OF SAN DIEGO
ASSESSOR / RECORDER / COUNTY CLERK



ASSESSOR'S OFFICE
1600 Pacific Highway, Room 103
San Diego, CA 92101-2480
Tel (619) 236-3771 • Fax (619) 557-4056

www.sdarcc.com

RECORDER / COUNTY CLERK'S OFFICE
1600 Pacific Highway, Room 260
P.O. Box 121750 • San Diego, CA 92112-1750
Tel (619) 237-0502 • Fax (619) 557-4155

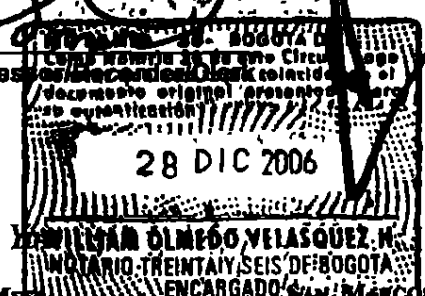
I, GREGORY J. SMITH, Assessor/Recorder/County Clerk of the County of San Diego, State of California, having by law a Seal, DO HEREBY CERTIFY that:

PAULA GABRIOLA whose name is subscribed to the oath or Certificate of Proof or Acknowledgement of the annexed Instrument and thereon written, was at the time of taking such oath, or Proof or Acknowledgement, a Notary Public, in and for said County, duly commissioned and sworn and duly authorized by the laws of said State to take the same and administer oaths and to take the Acknowledgements and Proofs of Deeds and other Instruments in writing to be recorded in this State. I am acquainted with the handwriting of such Notary Public and believe that the signature to said oath or Certificate of Proof Acknowledgement is genuine. I further certify that under the laws of the State of California the said oath or Certificate of Proof or Acknowledgement is required to be under seal, but the impression of said seal is not required by the laws of the State of California to be filed in my office or in any other place.

DATED: November 2, 2006

Witness by hand




GREGORY J. SMITH, County Assessor/Recorder/County Clerk


Branch Offices Available To Serve You

CHULA VISTA
590 Third Avenue
Chula Vista, CA 91910-5617
(619) 498-2200

EL CAJON
200 S Magnolia Avenue
El Cajon, CA 92020-4524
(619) 401-5700

KEARNY MESA
9225 Clairemont Mesa Blvd
San Diego, CA 92123-1211
(858) 505-6262

141 E Carmel St.
San Marcos, CA 92078-2638
(760) 940-6868

86

State of California

County of San Diego } ss.

CALIFORNIA ALL-PURPOSE
CERTIFICATE OF ACKNOWLEDGMENT

On October 4, 2006, before me, Paula Gabriola Notary Public

Date

Printed Name of Notary Public

personally appeared David T. Wente

Printed Name(s) of Signer(s)

- ☒ personally known to me - or -
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence
☐ form(s) of identification _____
☐ credible witness(es) _____

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.



Paula Gabriola

Signature of Notary Public

(Seal)

OPTIONAL INFORMATION

Although the information in this section is not required by law, it could prevent fraudulent removal and reattachment of this acknowledgment to an unauthorized document and may prove useful to persons relying on the attached document

Description of Attached Document

The preceding Certificate of Acknowledgment is attached to a document titled/for the purpose of Assignment for

containing 1 pages, and dated Oct 4, 2006

The signer(s) capacity or authority is/are as

- ☐ Individual(s)
☐ Attorney-in-Fact
☐ Corporate Officer(s) _____

Title(s)

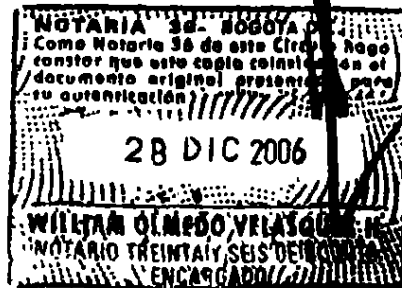
- ☐ Guardian/Conservator
☐ Partner - Limited/General
☐ Trustee(s)
☐ Other _____

representing _____

Name(s) of Person(s) or Entity(ies) Signer is Representing

Additional Information

- ☐ Additional Signer(s) ☐ Signer(s) Thumbprint(s)
☐ Other



CERTIFICADO

Certificamos que el Certificado Notarial Anexo ha sido ejecutado por el Notario Público debidamente autorizado y quien ejerce en Osaka, Japón y que el Sello Oficial que aparece en el mismo es genuino.

Fecha 6 de Noviembre de 2006

FIRMADO. ILEGIBLE. DIRECTOR DE LA OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES EN OSAKA.

REGISTRO NUMERO 500 /2006

POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO QUE ESTE DOCUMENTO HA SIDO FIRMADO ANTE MI Y QUE LA FIRMA QUE APRECE EN EL MISMO ES LA FIRMA AUTENTICA DE OF HIROSHI AKIMOTO, PH.D. DIRECTOR GERENTE, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA DE TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

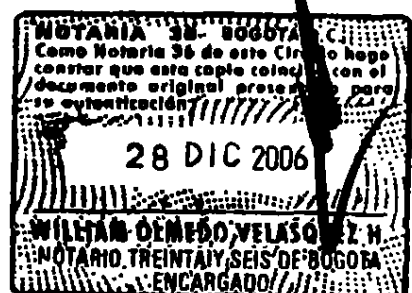
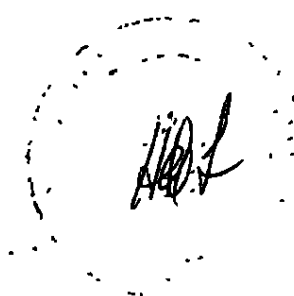
FECHA. 13 DE NOVIEMBRE DE 2006

10-8 Edobori- 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón.

FIRMADO. MASA HARU KEMMA

NOTARIO ADJUNTO DE LA OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES DE OSAKA.



APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE, 1961)

1 PAÍS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2 HA SIDO FIRMADO POR: MASAHARU KEMMA

3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE OSAKA,
OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES

4. LLEVA EL SELLO DE: MASAHARU KEMMA, NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5. EN OSAKA

6 EL 14 DE NOVIEMBRE DE 2006

7. POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

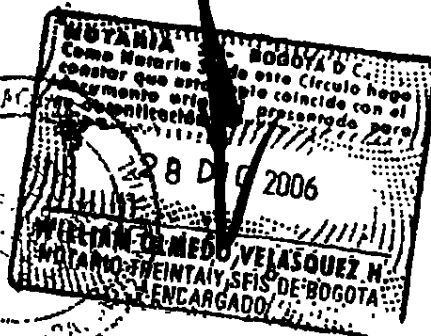
8. NO. 4508

9. SELLO: DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON

10. FIRMADO. TOSHIHIKO TANAKI, POR EL MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES.

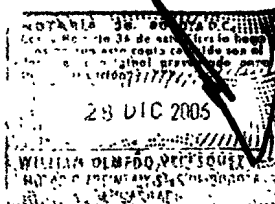
LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Wille de la Cruz



1906
MAR 21 PM 2 13
RECEIVED
NO. 4-SURE
GENERAL TEXT
STANDARD
1906 MAR 21 PM 2 13

[Handwritten signature]
JUL 9 1962
RECEIVED
ADMINISTRATIVE



大阪法務局所属 公証人役場

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by

Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of

Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of

Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6.

NOV. 14. 2006

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 4508

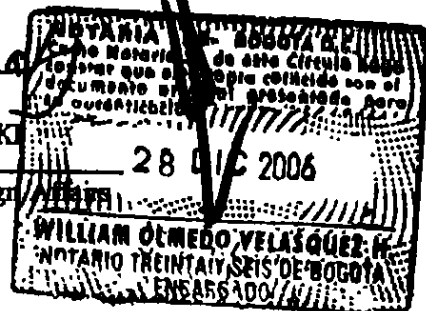
9. Seal/stamp:

10. Signature:

T. Tanaka

Toshihiko TANAKA

For the Minister for Foreign Affairs



見満正治

25
590

大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成18年第 500 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 秋元 浩 は、本職の
面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 18 年 11 月 13日

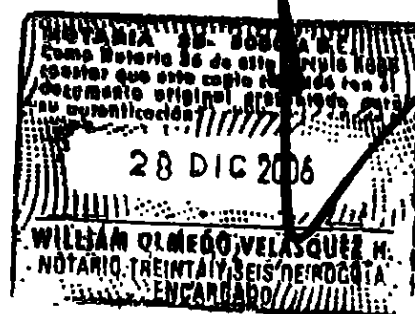
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（肥後橋TSビル内）

公証人 見 満 正 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

見満正治



591

REGISTER NUMBER 500 / 2006

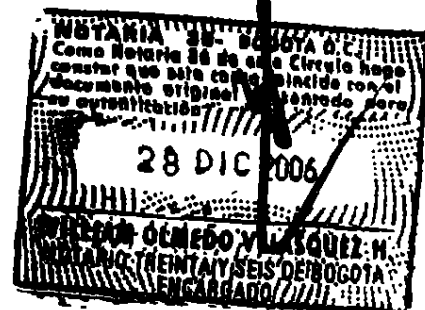
I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Managing Director, Member of the Board, of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 13th day of November, 2006

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



892 ~~5~~

総 第 4154 号

証 明

大阪法務局所属公証人 見 満 正 治

平成 18 年 11 月 13 日付

平成 18 年 登簿 第 500 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 18 年 11 月 14 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 山 垣 清 正

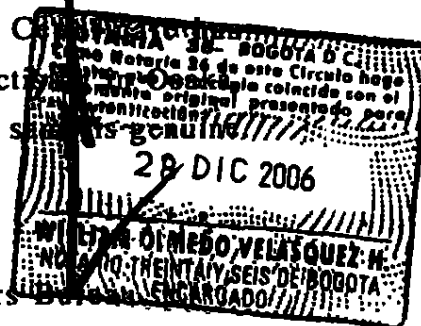


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practicing in
Japan, and that the Official Seal appearing on the said Certificate is genuine.

Date 06.11.14

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



CLARKE, MODET & CO. COLOMBIA

CESION

Los abajo firmantes (en adelante EL CEDENTE),

- 1 BRUCE J. ELDER
- 2 PAUL K. ISBESTER
- 3 GRANT J. PALMER
- 4 JONATHON S. SALSURY
5. LUCKNER G. ULYSSE

En su carácter de Inventores/diseñadores de

INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA

Domiciliados en

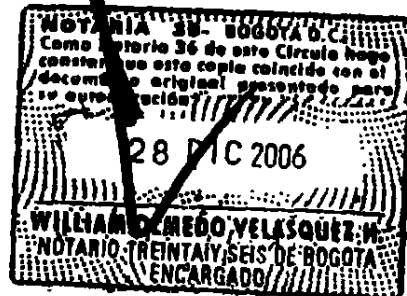
1. 21 White Tail Circle, Wynantskill, New York, 12198, Estados Unidos de América
2. 34, Green Avenue, Castleton, New York 12033, Estados Unidos de América
3. 4704 Foxwood Drive south, Clifton Park, New York 12065, Estados Unidos de América
- 4 397 State St. Apt.5C Albano, New York 12210
5. 601 Highwood Circle, Albany, New York 12203 Estados Unidos de América

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le correspondan o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad o diseño industrial,

A: ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC.

con domicilio en: 21 Corporate Circle, Albano, New York, 12212, Estados Unidos de América

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes, CEDENTE y CESIONARIO, firman el presente documento.



894

Dado y firmado en Albano, New York, este día 11 de Septiembre de 2006

EI CEDENTE:

FIRMADO ILEGIBLE.

FIRMADO ILEGIBLE

FIRMADO ILEGIBLE

FIRMADO ILEGIBLE.

FIRMADO ILEGIBLE.

EL CESIONARIO: ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC.

FIRMADO ILEGIBLE.

NOMBRE: HAROLD MECKLER,

CARGO: VICEPRESIDENTE DE SCIENCE, TECHNOLOGY Y SERVICIOS DE APOYO.

AUTENTICACIÓN GENERAL DE CALIFORNIA

ESTADO DE CALIFORNIA

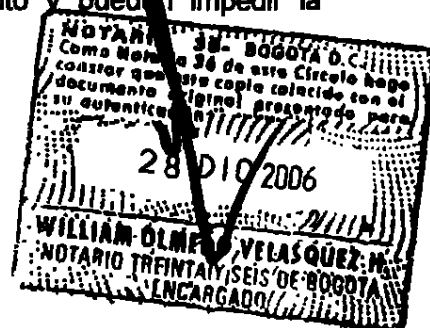
ESTADO DE ALBANY

El día 18 de Septiembre de 2006 ante mí, el suscrito, Notario Público, compareció **BRUCE J. ELDER**, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento

FIRMADO POR CHRISTINE C PIERCE, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE ALBANY, CON COMISIÓN HASTA EL 11 DE JULIO DE 2009.
HAY SELLO DEL NOTARIO

OPCIONAL

Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación.



595

DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO CESIÓN PARA COLOMBIA

FECHA DEL DOCUMENTO 9 DE NOVIEMBRE, 2006

NUMERO DE PAGINAS 1

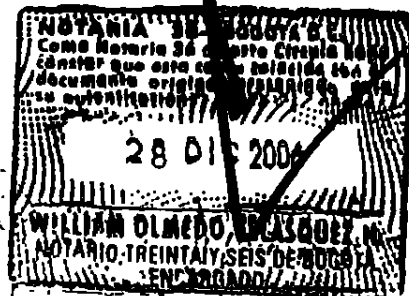
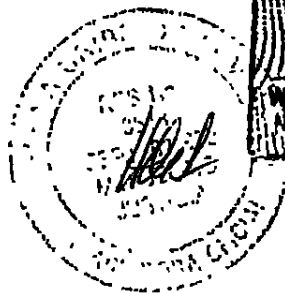
NOMBRES DE LOS FIRMANTES: PAUL K ISBESTER, GRANT J. PALMER,
JONATHON S. SALSURY, LUCKNER G. ULYSSE, HAROLD MECKLER

ESTADO DE NUEVA YORK -CONDADO DE ALBANY -

YO, THOMAS G. CLINGAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, siendo la misma una Corte de Registro que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que **CHRISTINE C. PIERCE**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto era en el momento de suscribir el mismo **NOTARIO PUBLICO** para el Estado de **ALBANY** debidamente comisionado, calificado y autorizado para efectuar dicho acto. Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho. Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y colocho el sello oficial de dicha Corte y Condado, este día 26 de Septiembre de 2006

FIRMADO: THOMAS G CLINGAN, OFICIAL DEL CONDADO Y OFICIAL DE LA CORTE SUPREMA HAY SELLO EN RELIEVE



**AUTENTICACIÓN GENERAL DE CALIFORNIA
ESTADO DE CALIFORNIA**

CONDADO DE ALBANY

El día 11 de Septiembre de 2006 ante mí, el suscrito, Notario Público, compareció **PAUL K. ISBESTER**, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento

FIRMADO POR. CHRISTINE C PIERCE, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE ALBANY, CON COMISIÓN HASTA EL 11 DE JULIO DE 2009.
HAY SELLO DEL NOTARIO

OPCIONAL

Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación

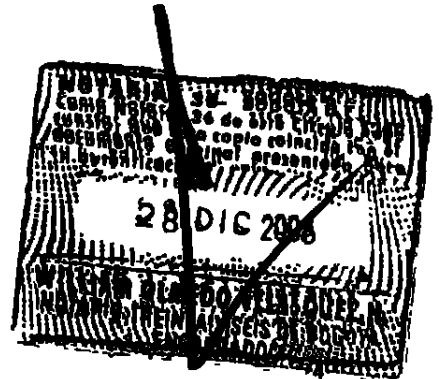
DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO. CESIÓN PARA COLOMBIA

FECHA DEL DOCUMENTO 9 DE NOVIEMBRE, 2006

NUMERO DE PAGINAS. 1

NOMBRES DE LOS FIRMANTES. BRUCE J. ELDER, GRANT J PALMER,
JONATHON S. SALSURY, LUCKNER G ULYSSE, HAROLD MECKLER.



157

TRADUCCION OFICIAL NO. 1090/2006.-

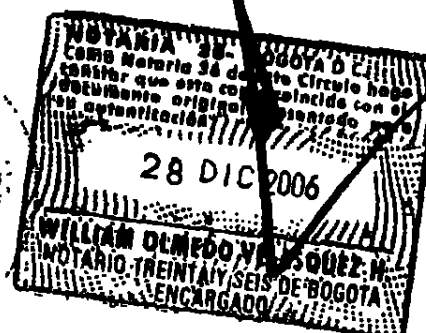
ESTADO DE NUEVA YORK

CONDADO DE ALBANY -

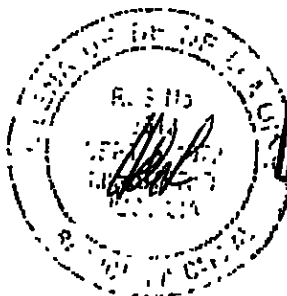
YO, THOMAS G CLINGAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, siendo la misma una Corte de Registro que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que **CHRISTINE C. PIERCE**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto era en el momento de suscribir el mismo NOTARIO PUBLICO para el Estado de ALBANY debidamente comisionado, calificado y autorizado para efectuar dicho acto. Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho. Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco el sello oficial de dicha Corte y Condado, este día 26 de Septiembre de 2006

FIRMADO. THOMAS G CLINGAN, OFICIAL DEL CONDADO Y OFICIAL DE LA CORTE SUPREMA HAY SELLO EN RELIEVE.



598



599

AUTENTICACIÓN GENERAL DE CALIFORNIA
ESTADO DE CALIFORNIA
CONDADO DE ALBANY

El día 11 de Septiembre de 2006 ante mí, el suscrito, Notario Público, compareció **GRANT J. PALMER**, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento

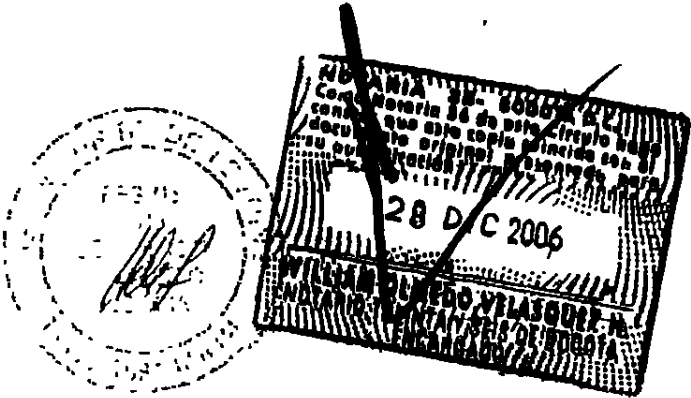
FIRMADO POR CHRISTINE C. PIERCE, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE ALBANY, CON COMISIÓN HASTA EL 11 DE JULIO DE 2009.
HAY SELLO DEL NOTARIO

OPCIONAL

Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación

DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO CESIÓN PARA COLOMBIA
FECHA DEL DOCUMENTO 9 DE NOVIEMBRE, 2006
NUMERO DE PAGINAS 1
NOMBRES DE LOS FIRMANTES. PAUL K. ISBESTER, BRUCE J. ELDER,
JONATHON S SALSURY, LUCKNER G ULYSSE, HAROLD MECKLER.



25
600

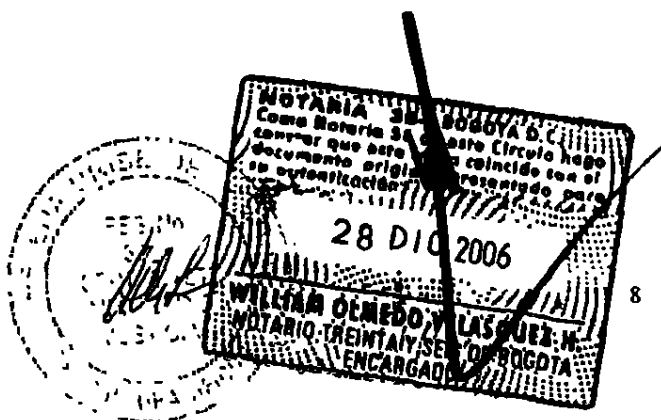
ESTADO DE NUEVA YORK

CONDADO DE ALBANY -

YO, THOMAS G. CLINGAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, siendo la misma una Corte de Registro que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que **CHRISTINE C. PIERCE**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto era en el momento de suscribir el mismo NOTARIO PUBLICO para el Estado de ALBANY debidamente comisionado, calificado y autorizado para efectuar dicho acto. Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho. Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco el sello oficial de dicha Corte y Condado, este día 26 de Septiembre de 2006

FIRMADO THOMAS G. CLINGAN, OFICIAL DEL CONDADO Y OFICIAL DE LA CORTE SUPREMA. HAY SELLO EN RELIEVE



AUTENTICACIÓN GENERAL DE CALIFORNIA
ESTADO DE CALIFORNIA
CONDADO DE ALBANY

El día 11 de Septiembre de 2006 ante mí, el suscrito, Notario Público, compareció **JONATHON S. SALSBURY**, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento

FIRMADO POR: CHRISTINE C. PIERCE, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE ALBANY, CON COMISIÓN HASTA EL 11 DE JULIO DE 2009 HAY SELLO DEL NOTARIO.

OPCIONAL

Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación.

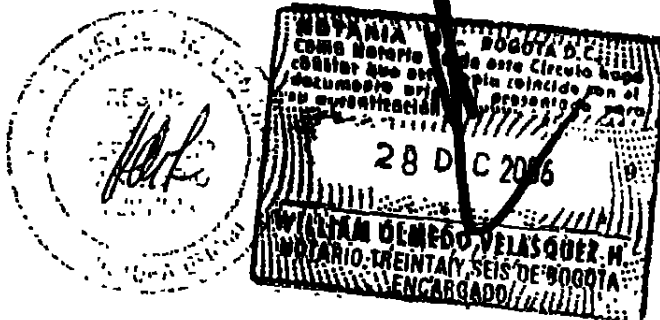
DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO. CESIÓN PARA COLOMBIA

FECHA DEL DOCUMENTO 9 DE NOVIEMBRE, 2006

NUMERO DE PAGINAS: 1

NOMBRES DE LOS FIRMANTES: BRUCE J. ELDER, PAUL K. ISBESTER,
GRANT J PALMER, LUCKNER G. ULYSSE, HAROLD MECKLER



151
602

TRADUCCION OFICIAL NO. 1090/2006.-

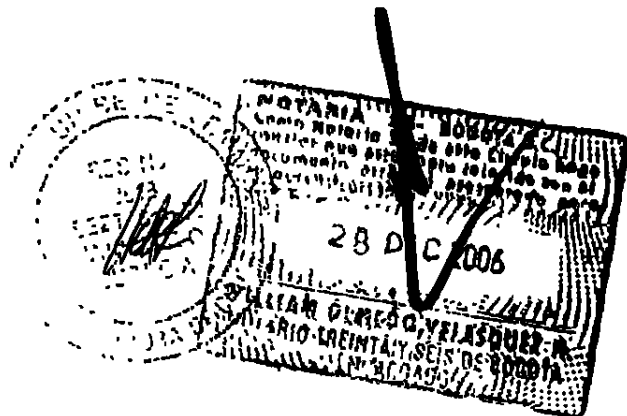
ESTADO DE NUEVA YORK

CONDADO DE ALBANY -

YO, THOMAS G CLINGAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, siendo la misma una Corte de Registro que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que **CHRISTINE C. PIERCE**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto era en el momento de suscribir el mismo NOTARIO PUBLICO para el Estado de ALBANY debidamente comisionado, calificado y autorizado para efectuar dicho acto Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco el sello oficial de dicha Corte y Condado, este día 26 de Septiembre de 2006

FIRMADO: THOMAS G. CLINGAN, OFICIAL DEL CONDADO Y OFICIAL DE LA CORTE SUPREMA. HAY SELLO EN RELIEVE.



**AUTENTICACIÓN GENERAL DE CALIFORNIA
ESTADO DE CALIFORNIA**

CONDADO DE ALBANY

El día 11 de Septiembre de 2006 ante mí, el suscrito, Notario Público, compareció **LUCKNER G. ULYSSE**, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento

FIRMADO POR CHRISTINE C. PIERCE, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE ALBANY, CON COMISIÓN HASTA EL 11 DE JULIO DE 2009 HAY SELLO DEL NOTARIO.

OPCIONAL

Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación

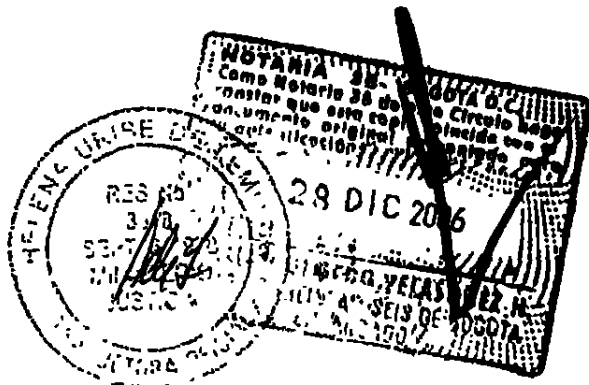
DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO: CESIÓN PARA COLOMBIA

FECHA DEL DOCUMENTO. 9 DE NOVIEMBRE, 2006

NUMERO DE PAGINAS. 1

NOMBRES DE LOS FIRMANTES: BRUCE J ELDER, GRANT J PALMER,
JONATHON S SALSURY, PAUL K. ISBESTER, HAROLD MECKLER.



2
X
604

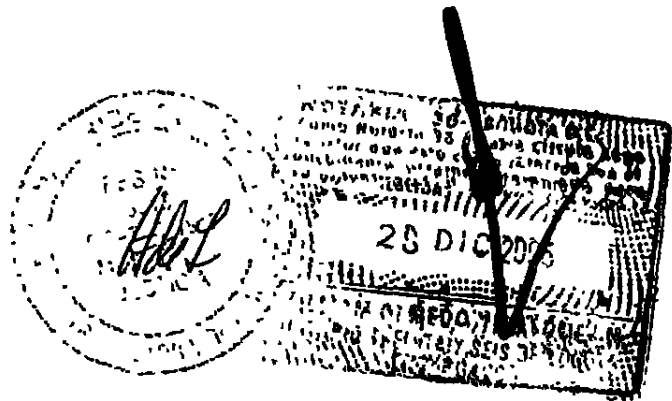
ESTADO DE NUEVA YORK

CONDADO DE ALBANY -

YO, THOMAS G CLINGAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, siendo la misma una Corte de Registro que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que **CHRISTINE C. PIERCE**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto era en el momento de suscribir el mismo NOTARIO PUBLICO para el Estado de ALBANY debidamente comisionado, calificado y autorizado para efectuar dicho acto. Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho. Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco el sello oficial de dicha Corte y Condado, este día 26 de Septiembre de 2006

FIRMADO: THOMAS G CLINGAN, OFICIAL DEL CONDADO Y OFICIAL DE LA CORTE SUPREMA. HAY SELLO EN RELIEVE.



AUTENTICACIÓN GENERAL DE CALIFORNIA
ESTADO DE CALIFORNIA
CONDADO DE ALBANY

El día 11 de Septiembre de 2006 ante mí, el suscrito, Notario Público, compareció **HAROLD MECKLER**, quien presentó evidencia satisfactoria como identificación y es la persona cuyo nombre suscribe el presente documento y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual actuó, suscribió el instrumento

FIRMADO POR: CHRISTINE C PIERCE, NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE ALBANY, CON COMISIÓN HASTA EL 11 DE JULIO DE 2009.
HAY SELLO DEL NOTARIO

OPCIONAL

Aunque los datos siguientes no son requeridos por la ley, pueden ser útiles para las personas que se basan en el documento adjunto y pueden impedir la utilización fraudulenta de esta certificación.

DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO ADJUNTO:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO: CESIÓN PARA COLOMBIA

FECHA DEL DOCUMENTO NO HAY FECHA EN EL DOCUMENTO

NUMERO DE PAGINAS: 1

NOMBRES DE LOS FIRMANTES: BRUCE J. ELDER, PAUL K. ISBESTER,
GRANT J. JONATHON S. SALSBUURY, LUCKNER G. ULYSSE.



606

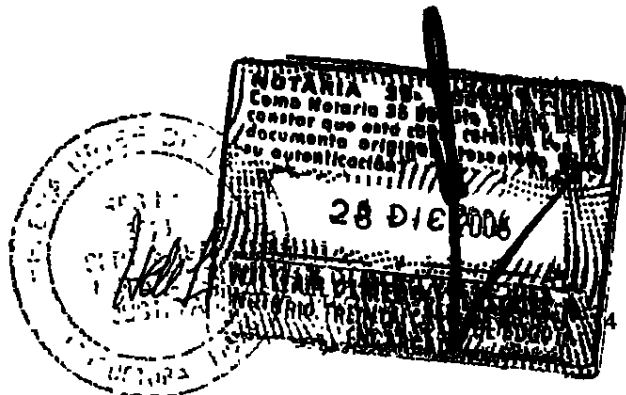
ESTADO DE NUEVA YORK

CONDADO DE ALBANY -

YO, THOMAS G CLINGAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, siendo la misma una Corte de Registro que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que **CHRISTINE C. PIERCE**, cuyo nombre aparece en el documento adjunto era en el momento de suscribir el mismo NOTARIO PUBLICO para el Estado de ALBANY debidamente comisionado, calificado y autorizado para efectuar dicho acto Que de conformidad con la Ley un certificado que contiene su firma autógrafa ha sido depositado en mi Despacho Certifico además que estoy familiarizado con la firma de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el documento con la firma autógrafa que se encuentra en mi Despacho y creo que la firma adjunta es auténtica

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco el sello oficial de dicha Corte y Condado, este día 26 de Septiembre de 2006

FIRMADO THOMAS G CLINGAN, OFICIAL DEL CONDADO Y OFICIAL DE LA CORTE SUPREMA. HAY SELLO EN RELIEVE.



607

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE, 1961)

1 PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: THOMAS G CLINGAN

3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE OFICIAL DEL CONDADO

4. LLEVA EL SELLO DE: CONDADO DE ALBANY

CERTIFICADO

5 EN ALBANY, NEW YORK

6. EL DÍA 26 DE SEPTIEMBRE DE 2006

7 POR EL SECRETARIO DE ESTADO DELEGADO, ESTADO DE NEW
YORK

8. NO. A-129395A

9 SELLO: HAY SELLO DEL SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE
NEW YORK

10 FIRMADO DANIEL E SHAPIRO

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Chik de...



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

P 836

208
608

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by **Thomas G. Clingan**

3 acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **Albany**

Certified

5. At Albany, New York

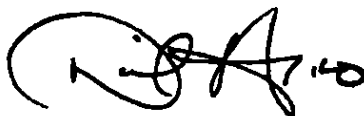
6. the 26th day of September 2006

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. A-129395A

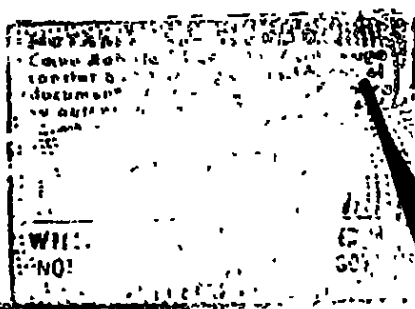
9. Seal/Stamp

10. Signature



Daniel E Shapiro

Special Deputy Secretary of State



04135565-1000-1000-1000-1000

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

E-MAIL: info@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A A 92397 COLOMBIA

CESION

ASSIGNMENT

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

en su carácter de inventor /diseñador

1. Bruce J. ELDER
2. Paul K. ISBESTER
3. Grant J PALMER
4. Jonathon S SALSBUURY
5. Luckner G. ULYSSE

con domicilio en.

Inventor /designor of Dipeptidyl Peptidase Inhibitors

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención , modelo de utilidad, diseño industrial

domiciled at

a:

1. 21 White Tail Circle, Wynantskill, New York 12198, U.S.A.
2. 34 Green Avenue, Castleton, New York 12033, U.S.A.
3. 4704 Foxwood Drive South, Clifton Park, New York 12065, U.S.A.
4. ~~38 Woodlake Road, Apt. 3, Albany, New York 12203, U.S.A.~~ 397 State St. Apt. 5C Albany, New York 12210
5. 601 Highwood Circle, Albany, New York 12203, U.S.A.

con domicilio en

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento

do hereby declares that it assigns all and each of his rights and privileges on the following invention, industrial design, utility model

Dado y firmado en

A los Días de De

to Albany Molecular Research, Inc.

El Cedente /The Assignor

with domicile in 21 Corporate Circle, Albany, New York 12212, U.S.A.

El Cesionario/The Assignee

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

Granted and signed at Albany, New York on this 11 day of September of 2006

1 [Signature]
El Cedente /The Assignor

2 [Signature]

NEW YORK 'ALL-PURPOSE' ACKNOWLEDGMENT

REAL PROPERTY LAW §309-a

610-26

State of New York

County of Albany

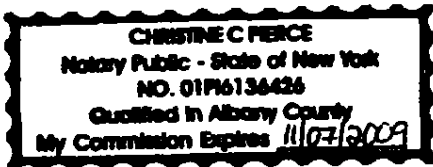
SS

On the 18th day of September in the year 2006

before me, the undersigned, a Notary Public in and for said state, personally appeared Bruce J. Elder, personally

Name of Signer

known to me or proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the individual(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 capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument, the individual(s), or the person upon behalf of which the individual(s) acted, executed the instrument



Christine C. Pierce

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though 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 Colomba Assignment

Document Date 9/11/06 Number of Pages 1

Signer(s) Other Than Named Above: Paul K. Isbester, Grant J. Palmer, Jonathan S. Salisbury, Luckner G. Ulysse, Harold Meckler

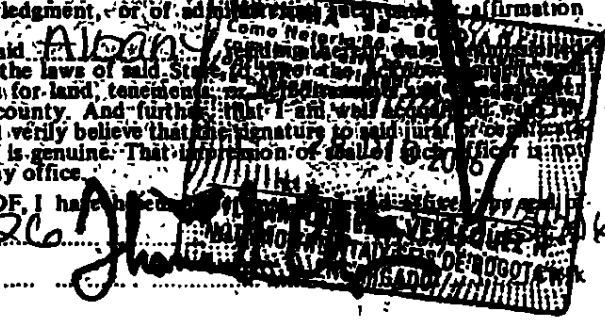
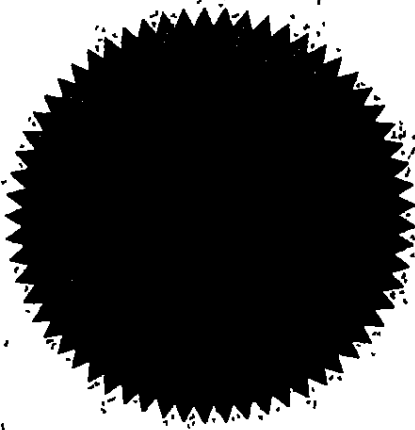
RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here



STATE OF NEW YORK,
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE.

I, THOMAS G. CLINGAN, Clerk of the said County, and also Clerk of the Supreme and County Courts, being Courts of Record held therein, and having by law a seal, do hereby certify that Christine C. Pierce whose name is subscribed to the certificate of proof or acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, or whose name is subscribed to the annexed jurat, was at the time of taking such proof or acknowledgment, or of admission to such oath or affirmation a Notary in and for said Albany County, and was duly sworn, and authorized by the laws of said State, to take such oaths or affirmations in said county. And further, that I and my assistants believe the handwriting of said officer and verily believe that the signature to said jurat or certificate of proof or acknowledgment is genuine. That information of said officer is not required by law to be filed in my office.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and the seal of said courts and county, the 26th day of September, 2006.

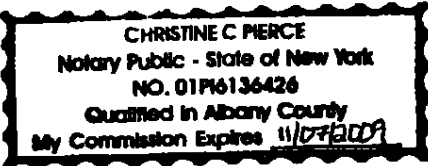


NEW YORK 'ALL-PURPOSE' ACKN WLEDGMENT

REAL PROPERTY LAW §309-a

State of New York }
County of Albany } ss

On the 11th day of September in the year 2006
before me, the undersigned, a Notary Public in and for said state,
personally appeared Paul K Isbester, personally
known to me or proved to me on the basis of satisfactory evidence to
be the individual(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 capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument, the individual(s), or the person upon
behalf of which the individual(s) acted, executed the instrument



Christine C. Pierce

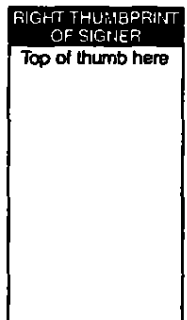
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though 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

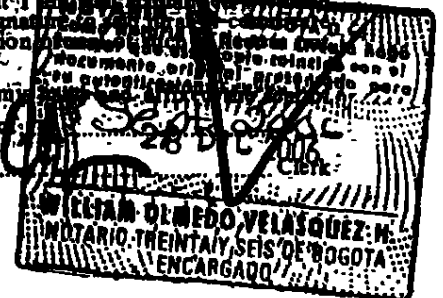
Title or Type of Document Colombia Assignment
Document Date 9/11/06 Number of Pages: 1
Signer(s) Other Than Named Above Bruce J. Elder, Grant J. Palmer, Jonathan S. Salisbury, Luckner G. Gillipse, Harold McCler



STATE OF NEW YORK,
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE.

I, THOMAS G. CLINGAN, Clerk of the said County, and also Clerk of the Supreme and County Courts, being Courts of Record held therein, and having by law a seal, do hereby certify that Christine C. Pierce whose name is subscribed to the certificate of proof or acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, or whose name is subscribed to the annexed jurat was at the time of taking such proof or acknowledgment, or of administering such oath or affirmation a Notary in and for said Albany, residing therein, duly commissioned and sworn, and authorized by the laws of said State to take the acknowledgment and proofs of deed or conveyances for land, tenements, or hereditaments and to administer oaths or affirmations in said county. And further, that I believe from my own knowledge and the handwriting of said officer, and verily believe that the signature on the certificate of proof or acknowledgment is genuine. That impression is the seal of said Notary as required by law to be filed in my office.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal of said courts and county, the 26th day of September 2006.



State of New York

County of Albany

SS

On the 14th day of September in the year 2006
Day Month Year

before me, the undersigned, a Notary Public in and for said state,

personally appeared Grant J. Palmer, personally
Name of Signer

known to me or proved to me on the basis of satisfactory evidence to

be the individual(s) whose name(s) is (are) subscribed to the within

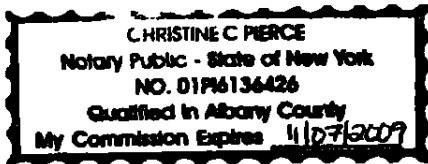
instrument and acknowledged to me that he/~~she/they~~ executed thesame in his/~~her/their~~ capacity(ies), and that by his/~~her/their~~

signature(s) on the instrument, the individual(s), or the person upon

behalf of which the individual(s) acted, executed the instrument

Christine C. Pierce

Signature of Notary Public



OPTIONAL

Though 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. Columbia AssignmentDocument Date 9/11/06 Number of Pages. 1Signer(s) Other Than Named Above. Paul K Isbester, Bruce J. Elder Jonathan S. Salisbury, Luckner G. Illisse & Harold Meckler

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

STATE OF NEW YORK,
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE. } ss:

I, THOMAS G. CLINGAN, Clerk of the said County, and also Clerk of the Supreme and County Courts, being Courts of Record held therein, and, having by law a seal, do hereby

certify that Christine C. Pierce whose name is subscribed to the certificate of proof or acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, or whose name is subscribed to the annexed jurat, was at the time of taking such proof or acknowledgment, or of administering such oath or affirmation, a Notary in and for said Albany residing therein, duly commissioned and sworn, and authorized by the laws of said State to take the acknowledgment and proofs of deed or conveyances for land, tenements, or hereditaments, and to administer oaths or affirmations in said county. And further, I state that I believe the handwriting of said officer and verily believe that the contents of said certificate of proof or acknowledgment is genuine. That I have examined the certificate of proof or acknowledgment required by law to be filed in my office.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said courts and county, the 26th day of September 2006.



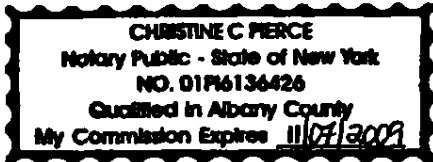
613 ES

NEW YORK 'ALL-PURPOSE' ACKNOWLEDGMENT

REAL PROPERTY LAW §309-a

State of New York }
County of Albany } ss

On the 14th day of September in the year 2006
before me, the undersigned, a Notary Public in and for said state,
personally appeared Jonathon S. Salsbury, personally
known to me or proved to me on the basis of satisfactory evidence to
be the individual(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~~ capacity(ies), and that by his/~~her/their~~
signature(s) on the instrument, the individual(s), or the person upon
behalf of which the individual(s) acted, executed the instrument.



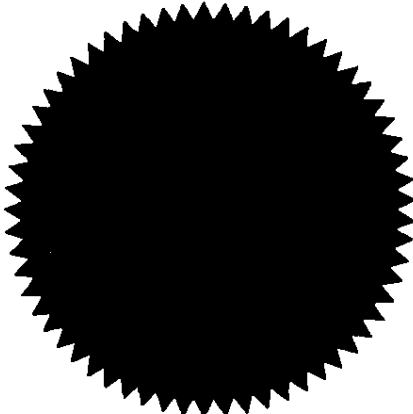
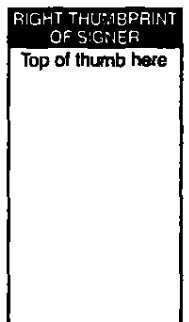
Christine C. Pierce
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though 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: Colombia Assignment
Document Date: 9/11/06 Number of Pages: 1
Signer(s) Other Than Named Above: Bruce J. Elder, Paul K. Isbester, Grant J. Palmer, Luckner G. Wyssse, Harold Meckler



STATE OF NEW YORK,
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE. } ss.:

I, THOMAS G. CLINGAN, Clerk of the said County, and also Clerk of the Supreme and County Courts, being Courts of Record held therein, and having by law a seal, do hereby certify that Christine C. Pierce, whose name is subscribed to the certificate of proof or acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, or whose name is subscribed to the annexed jurat, was at the time of taking such proof or acknowledgment, or of administering such oath or affirmation a Notary in and for said Albany, reading therein, duly commissioned and sworn, and authorized by the laws of said State to take the acknowledgment and proofs of deed or conveyances for land, tenements, hereditaments, and to administer oaths or affirmations in said county. And further, that I have examined the handwriting of said officer and verily believe that the signature is said officer's handwriting of proof or acknowledgment is genuine. That the foregoing is a true and correct copy of the original as required by law to be filed in my office.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and the seal of said courts and county, the 21st day of September 2006.

Thomas G. Clingan
Clerk
WILLIAM GONDO VELASQUEZ
NOTARIO PUBLICO SEIS DE BORDA
ENCARGADO

614

NEW YORK 'ALL-PURPOSE' ACKNOWLEDGMENT

REAL PROPERTY LAW §309-a

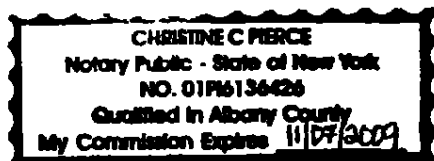
State of New York

County of Albany

ss.

On the 18th day of September in the year 2004
Day Month Year

before me, the undersigned, a Notary Public in and for said state,
personally appeared Luckner G. Ulysse, personally
Name of Signer
known to me or proved to me on the basis of satisfactory evidence to
be the individual(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 capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument, the individual(s), or the person upon
behalf of which the individual(s) acted, executed the instrument



Christine C. Pierce
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though 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: Colombia Assignment

Document Date: 9/11/04 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above Bruce J. Elder, Grant J. Palmer, Jonathan Salsbury, Paul K. Isbester, Harold Meckler

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER

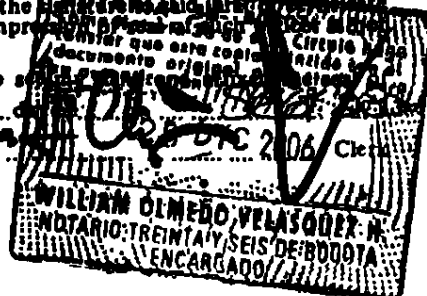
Top of thumb here

STATE OF NEW YORK,
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE. } ss.:

I, THOMAS G. CLINGAN, Clerk of the said County, and also Clerk of the Supreme and County Courts, being Courts of Record held therein, and having by law a seal, do hereby

certify that Christine C. Pierce whose name is subscribed to the certificate of proof or acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, or whose name is subscribed to the annexed jurat, was at the time of taking such proof or acknowledgment, or of administering such oath or affirmation a Notary in and for said Albany, residing therein, duly commissioned and sworn, and authorized by the laws of said State to take the acknowledgment and proofs of deed or conveyances for land, tenements, or hereditaments and to administer oaths or affirmations in said county. And further, that I am well acquainted with the handwriting of said officer and verily believe that the signature of said officer on the certificate of proof or acknowledgment is genuine. That impression of said seal is required by law to be filed in my office.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal at the County Clerk's Office of said courts and county, the 20th day of October 2006.



615

NEW YORK 'ALL-PURPOSE' ACKNOWLEDGMENT

REAL PROPERTY LAW §309-b

State of New York

County of Albany

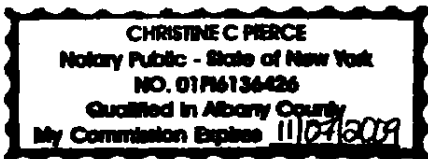
SS

On the 25th day of September in the year 2006
Day Month Year

before me, the undersigned, a Notary Public in and for said state,
personally appeared Harold Meekler, personally
Name of Signer

known to me or proved to me on the basis of satisfactory evidence to
be the individual(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 capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument, the individual(s), or the person upon
behalf of which the individual(s) acted, executed the instrument.

Christine C. Pierce
Signature of Notary Public



OPTIONAL

Though 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. Colombia assignment

Document Date: no date on document Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above. Bruce J. Elder, Paul K. Isbester, Grant J. Palmer, Jonathan S. Salisbury, Lickner G. Illipse

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

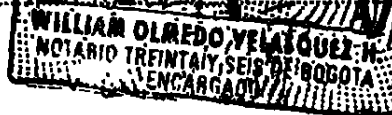
STATE OF NEW YORK,
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE. } ss.

I, THOMAS G. CLINGAN, Clerk of the said County, and also Clerk of the Supreme and County Courts, being Courts of Record held therein, and having by law a seal, do hereby

certify that Christine C. Pierce whose name is subscribed to the certificate of proof or acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, or whose name is subscribed to the annexed jurat, was at the time of taking such proof or acknowledgment, or of administering such oath or affirmation a Notary in and for said Albany, residing therein, duly commissioned and sworn, and authorized by the laws of said State to take the acknowledgment and proofs of deed or conveyances for land, tenements, hereditaments and to administer oaths or affirmations in said county. And I further certify that the handwriting of said officer and verily believe that the signature to the certificate of proof or acknowledgment is genuine. Notary's original certificate is not required by law to be filed in my office

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal of said courts and county, the 26th day of September, 2006

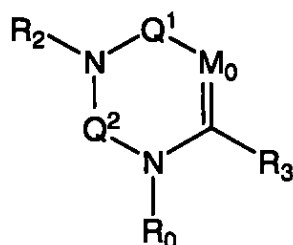
Clerk



REIVINDICACIONES:

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto que comprende:



en donde

M₀ es -C-LX, N o CR₄;

Q¹ y Q² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de CO, CS, SO, .SO₂, y C=NR₉;

R₀ es R₁ o -LX, con la condición de que solamente uno de R₀ y

M₀ es -LX;

R₁ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, un grupo carbonilo, un grupo imino, un grupo sulfonilo y un grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no

sustituido;

R₂ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxil heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, y un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido;

R₄ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquilo,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

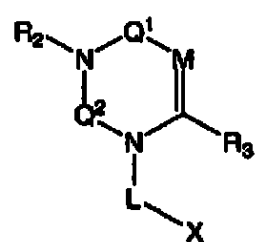
R₉ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, bicicloarilo, y heterobicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido;

L es un ligador que suministra una separación de 1, 2 o 3 átomos entre X y el anillo al que está unido L, en donde los átomos del ligador que suministra la separación se seleccionan del grupo que consiste de átomos de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre; y

X se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquénilo, alquínilo, grupo carbonilo, ciano, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo

sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:



en donde

M es N o CR₄;

Q¹ y Q² cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste de CO, CS, SO, SO₂, y C=NR₉;

R₂ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de perhalo(C₁₋

₁₀)alquilo, amino, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, y un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido;

R₄ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

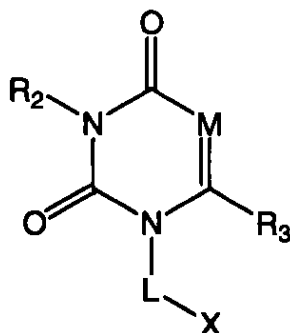
R₅ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, bicicloarilo, y heterobicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido;

L es un ligador que suministra una separación de 1, 2 o 3 átomos entre X y el anillo al que está unido L, en donde los átomos del ligador que suministra la separación se

seleccionan del grupo que consiste de átomos de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre; y

X se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, grupo carbonilo, ciano, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno (sustituido o no sustituido).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende:



en donde

M es N o CR₄;

R₂ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo,

hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, y un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido;

R₄ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi,

heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

L es un ligador que suministra una separación de 1, 2 o 3 átomos entre X y el anillo al que está unido L, donde los átomos del ligador que suministran la separación se seleccionan del grupo que consiste de átomos de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre; y

X se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, grupo carbonilo, ciano, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde los 1, 2 o 3 átomos de L suministran la separación que consiste de átomos de carbono.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde los 1, 2 o 3 átomos de L que suministran la separación se seleccionan del grupo de

ligadores que consiste de al menos un átomo de oxígeno o al menos un átomo de nitrógeno.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde L separa a X del átomo del anillo mediante un átomo.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NCH}_3-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}-$, y $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})-$, cada uno sustituido o no sustituido.

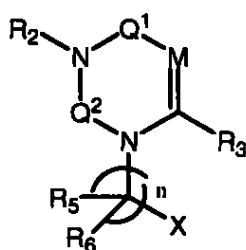
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, cada uno sustituido o no sustituido.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde -L-X tomados juntos se selecciona del grupo que consiste de-(CH₂)-(2-ciano)fenilo; -(CH₂)-(3-ciano)fenilo; -(CH₂)-(2-hidroxi)fenilo; -(CH₂)-(3-hidroxi)fenilo; -(CH₂)-(2-alquenil)fenilo; -(CH₂)-(3-alquenil)fenilo; -(CH₂)-(2-alquínil)fenilo; -(CH₂)-(3-alquínil)fenilo; -(CH₂)-(2-metoxi)fenilo; -(CH₂)-(3-metoxi)fenilo; -(CH₂)-(2-nitro)fenilo; -(CH₂)-(3-nitro)fenilo; -(CH₂)-(2-carboxi)fenilo; -(CH₂)-(3-carboxi)fenilo; -(CH₂)-(2-carboxamido)fenilo; -(CH₂)-(3-carboxamido)fenilo; -(CH₂)-(2-sulfonamido)fenilo; -(CH₂)-(3-sulfonamido)fenilo; -(CH₂)-(2-tetrazolil)fenilo; -(CH₂)-(3-tetrazolil)fenilo; -(CH₂)-(2-aminometil)fenilo; -(CH₂)-(3-aminometil)fenilo; -(CH₂)-(2-hidroximetil)fenilo; -(CH₂)-(3-hidroximetil)fenilo; -(CH₂)-(2-fenil)fenilo; -(CH₂)-(3-fenil)fenilo; -(CH₂)-(2-halo)fenilo; -(CH₂)-(3-halo)fenilo; -(CH₂)-(2-CONH₂)fenilo; -(CH₂)-(3-CONH₂)fenilo; -(CH₂)-(2-CONH(C₁₋₇)alquil)fenilo; -(CH₂)-(3-CONH(C₁₋₇)alquil)fenilo; -(CH₂)-(2-CO₂(C₁₋₇)alquil)fenilo; -(CH₂)-(3-CO₂(C₁₋₇)alquil)fenilo; -(CH₂)-(2-NH₂)fenilo; -(CH₂)-(3-NH₂)fenilo; -(CH₂)-(2-(C₃₋₇)alquil)fenilo; -(CH₂)-(3-(C₃₋₇)alquil)fenilo; -(CH₂)-(2-(C₃₋₇)cicloalquil)fenilo; -(CH₂)-(3-(C₃₋₇)cicloalquil)fenilo; -(CH₂)-(2-aril)fenilo; -(CH₂)-(3-aril)fenilo; -(CH₂)-(2-heteroaril)fenilo; -(CH₂)-(3-heteroaril)fenilo; -(CH₂)-2-bromo-5-fluoro fenilo; -(CH₂)-2-cloro-5-fluoro fenilo; -(CH₂)-2-ciano-5-fluoro fenilo; -(CH₂)-2,5-dicloro fenilo; -(CH₂)-2,5-difluoro fenilo; -(CH₂)-2,5-

626

dibromo fenilo; $-(CH_2)-2$ -bromo-3,5-difluoro fenilo; $-(CH_2)-2$ -cloro-3,5-difluoro fenilo; $-(CH_2)-2,3,5$ -trifluoro fenilo; $-(CH_2)-2,3,5,6$ -tetrafluorofenilo; $-(CH_2)-2$ -bromo-3,5,6-trifluoro fenilo; $-(CH_2)-2$ -cloro-3,5,6-trifluoro fenilo; $-(CH_2)-2$ -ciano-3,5-difluoro fenilo; $-(CH_2)-2$ -ciano-3,5,6-trifluoro fenilo; $-(CH_2)-(2$ -heterocicloalquil)fenilo; y $-(CH_2)-(3$ -heterocicloalquil)fenil, cada uno sustituido o no sustituido.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende:



en donde

n es 1, 2 o 3;

M es N o CR_4 ;

Q^1 y Q^2 cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de CO, CS, SO, SO_2 , y $C=NR_9$;

R_2 es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de (C_{1-10}) alquilo, (C_{3-12}) cicloalquilo, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquilo, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquilo, hetero $(C_3-$

₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, y un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido;

R₄ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido; .

cada R_5 y R_6 es independientemente hidrógeno, o se selecciona del grupo que consiste de un (C_{1-10}) alquilo sustituido o no sustituido₁₋₁₀, un (C_{1-10}) alcoxi sustituido o no sustituido₁₋₁₀, ciano, y halo, o en donde R_5 y R_6 se toman juntos para formar un anillo;

R_9 es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, bicicloarilo, y heterobicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

X se selecciona del grupo que consiste de (C_{1-10}) alquilo, (C_{3-12}) cicloalquilo, hetero (C_{3-12}) cicloalquilo, aril (C_{1-10}) alquilo, heteroaril (C_{1-5}) alquilo, (C_{9-12}) bicicloarilo, hetero (C_{4-12}) bicicloarilo, carbonil (C_{1-3}) alquilo, tiocarbonil (C_{1-3}) alquilo, sulfonil (C_{1-3}) alquilo, sulfinil (C_{1-3}) alquilo, imino (C_{1-3}) alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, grupo carbonilo, ciano, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en donde X es un (C_{3-7}) cicloalquilo sustituido o no sustituido, (C_{3-7}) heterocicloalquilo, arilo, fenilo, heteroarilo, halofenilo, dihalofenilo, haloarilo,

haloheteroarilo, dihaloarilo, dihaloheteroarilo, o un grupo cíclico o que contiene anillos que tiene un sustituyente distinto de hidrógeno en la posición 2 o 3 del anillo, cada uno sustituido o no sustituido.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en donde X es un grupo cíclico o grupo que contiene anillos, que tiene un sustituyente distinto de hidrógeno en la posición 2 o 3 del anillo, seleccionado del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, ciano, nitro, halo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

13.

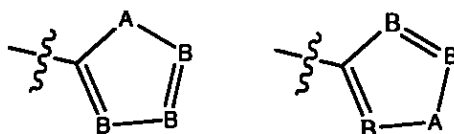
14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en donde X se selecciona del grupo que consiste de (2-ciano)fenilo; (3-ciano)fenilo; (2-hidroxil)fenilo; (3-hidroxil)fenilo; (2-alquénil)fenilo; (3-alquénil)fenilo; (2-alquínil)fenilo; (3-alquínil)fenilo; (2-

86/620

metoxi) fenilo; (3-metoxi) fenilo; (2-nitro) fenilo; (3-nitro) fenilo; (2-carboxi) fenilo; (3-carboxi) fenilo; -(CH₂)-(2-carboxamido) fenilo; (3-carboxamido) fenilo; (2-sulfonamido) fenilo; (3-sulfonamido) fenilo; (2-tetrazolil) fenilo; (3-tetrazolil) fenilo; (2-aminometil) fenilo; (3-aminometil) fenilo; (2-hidroximetil) fenilo; (3-hidroximetil) fenilo; (2-fenil) fenilo; (3-fenil) fenilo; (2-halo) fenilo; (3-halo) fenilo; (2-CONH₂) fenilo; (3-CONH₂) fenilo; (2-CONH(C₁₋₇)alquil) fenilo; (3-CONH(C₁₋₇)alquil) fenilo; (2-CO₂(C₁₋₇)alquil) fenilo; (3-CO₂(C₁₋₇)alquil) fenilo; (2-NH₂) fenilo; (3-NH₂) fenilo; (2-(C₃₋₇)alquil) fenilo; (3-(C₃₋₇)alquil) fenilo; (2-(C₃₋₇)cicloalquil) fenilo; (3-(C₃₋₇)cicloalquil) fenilo; (2-aril) fenilo; (3-aril) fenilo; (2-heteroaril) fenilo; (3-heteroaril) fenilo; 2-bromo-5-fluoro fenilo; 2-cloro-5-fluoro fenilo; 2-ciano-5-fluoro fenilo; 2,5-dicloro fenilo; 2,5-difluoro fenilo; 2,5-dibromo fenilo; 2-bromo-3,5-difluoro fenilo; 2-cloro-3,5-difluoro fenilo; 2,3,5-trifluoro fenilo; 2,3,5,6-tetrafluorofenilo; 2-bromo-3,5,6-trifluoro fenilo; 2-cloro-3,5,6-trifluoro fenilo; 2-ciano-3,5-difluoro fenilo; 2-ciano-3,5,6-trifluoro fenilo; (2-heterocicloalquil) fenilo; y (3-heterocicloalquil) fenilo, cada uno sustituido o no sustituido.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en donde X se selecciona del grupo

que consiste de



en donde

A es S, O o NR_{24} ;

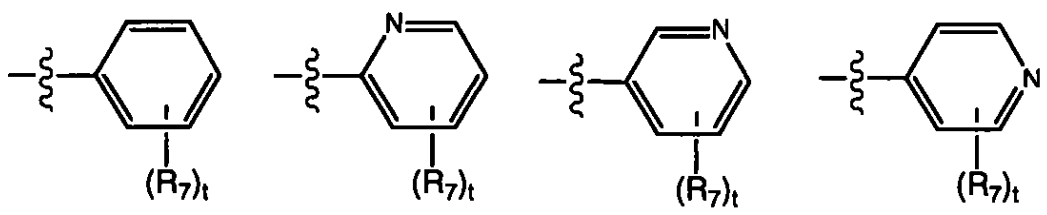
B es CR_{23} o N;

R_{23} se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, perhalo(C_{1-10})alquilo, amino, tio, ciano, CF_3 , nitro, (C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril (C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloarilo, hetero(C_{8-12})bicicloarilo, carbonil (C_{1-3})alquilo, tiocarbonil (C_{1-3})alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, grupo aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, y sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{24} se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, perhalo(C_{1-10})alquilo, amino, (C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloarilo, hetero(C_{8-12})bicicloarilo, carbonil (C_{1-3})alquilo, tiocarbonil (C_{1-3})alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi,

heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, grupo aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, y sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde X se selecciona del grupo que consiste de

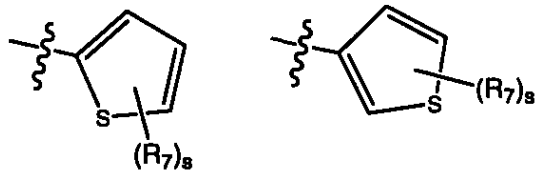


en donde

t es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

cada R₇ se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, CF₃, (C₁₋₁₀)alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde X se selecciona del grupo que consiste de



en donde

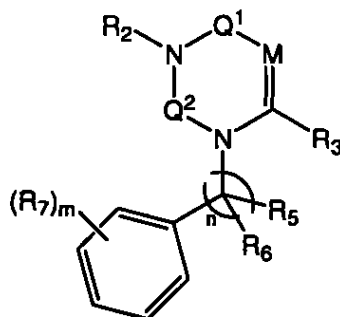
s es 0, 1, 2 o 3; y

cada R_7 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, perhalo(C_{1-10})alquilo, CF_3 , (C_{1-10})alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 o 17 en donde R_7 se selecciona independientemente del grupo que consiste de -ciano, -metoxi, -nitro, -carboxi, -sulfonamido, -tetrazolilo, -aminometilo, -hidroximetilo, -fenilo, -halo, - $CONH_2$, - $CONH(C_{1-7})$ alquilo, - $CO_2(C_{1-7})$ alquilo, - NH_2 , -OH, -(C_{1-5})alquilo, -alquenilo, -alquinilo, (C_{1-5})cicloalquilo, arilo,

heteroarilo, y heterocicloalquilo, cada uno sustituido o no sustituido.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende:



en donde

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

n es 1, 2 o 3;

M es N o CR₄;

Q¹ y Q² cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de CO, CS, SO, SO₂, y C=NR₉;

R₂ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo,

tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, y un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido;

R₄ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

cada R₅ y R₆ es independientemente hidrógeno, o se selecciona

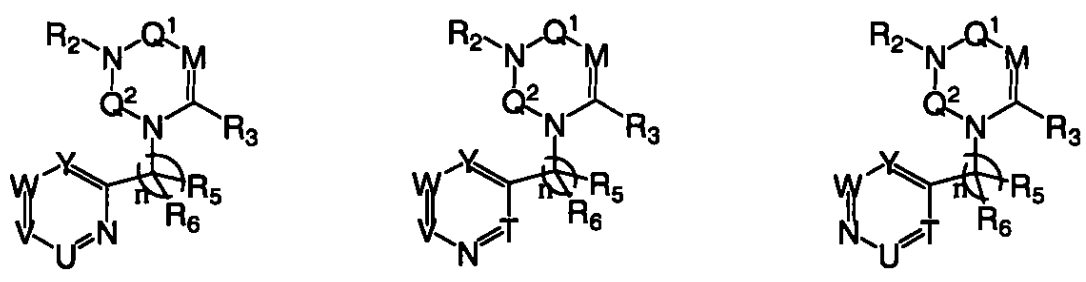
del grupo que consiste de un (C₁₋₁₀)alquilo sustituido o no sustituido₁₋₁₀, un (C₁₋₁₀)alcoxi sustituido o no sustituido₁₋₁₀, ciano, y halo, o donde R₅ y R₆ se toman juntos para formar un anillo;

cada R₇ se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, CF₃, (C₁₋₁₀)alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxilo grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

R₉ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, bicicloarilo, y heterobicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende:

un miembro que se selecciona del grupo que consiste dede



en donde

n es 1, 2 o 3;

M es N o CR₄;

cada uno de T, U, V, W e Y es independientemente nitrógeno o CR₁₆, con la condición que no más de dos de T, U, V, W e Y son nitrógeno;

Q¹ y Q² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de CO, CS, SO, SO₂, y C=NR₉;

R₂ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, y un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido;

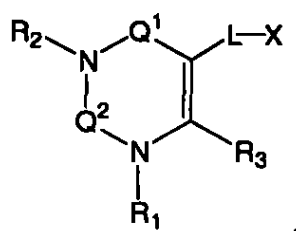
R₄ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

cada R₅ y R₆ es independientemente hidrógeno, o se selecciona del grupo que consiste de un (C₁₋₁₀)alquilo sustituido o no sustituido₁₋₁₀, un (C₁₋₁₀)alcoxi sustituido o no sustituido₁₋₁₀, ciano, y halo, o en donde R₅ y R₆ se toman juntos para formar un anillo;

R₉ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, bicicloarilo, y heterobicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

cada R₁₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, CF₃, (C₁₋₁₀)alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:



en donde

Q¹ y Q² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de CO, CS, SO, SO₂, y C=NR₉;

R₁ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de

halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₂ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo

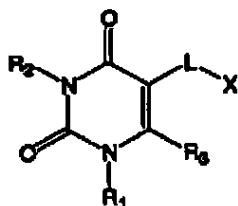
carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, y un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido;

R₉ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, bicicloarilo, y heterobicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido;

L es un ligador que suministra una separación de 1, 2 o 3 átomos entre X y el anillo al que está unido L, en donde los átomos del ligador que suministran la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre; y

X se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, grupo carbonilo, ciano, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 que comprende:



en donde

R₁ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₂ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi,

643

grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, y un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido;

L es un ligador que suministra 1, 2 o 3 separaciones de átomos entre X y el anillo al que L está unido, en donde los átomos del ligador que suministran la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre; y

X se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, grupo

8/10/16
644

carbonilo, ciano, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, en donde los 1, 2 o 3 átomos de L que suministran la separación consisten de átomos de carbono.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, en donde los 1, 2 o 3 átomos de L que suministran la separación se seleccionan del grupo de ligadores que consiste de al menos un átomo oxígeno o al menos un átomo de nitrógeno.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, en donde L separa a X del átomo de anillo por un átomo.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, en donde L se selecciona del grupo que consiste de -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(O)-, -CH₂C(O)-, -C(O)CH₂-, -CH₂-C(O)CH₂-, -C(O)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂C(O)-, -O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -N(CH₃)-, -NHCH₂-, -CH₂NH-, -CH₂NHCH₂-, -NHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NH-, -NH-C(O)-, -NCH₃-C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NCH₃-, -NHC(O)CH₂-, -C(O)NHCH₂-, -C(O)CH₂NH-, -CH₂NHC(O)-, -CH₂C(O)NH-, -NHCH₂C(O)-, -S-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂CH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂CH₂S-, -C(O)S-, -C(O)SCH₂-, -CH₂C(O)S-, -C(O)CH₂S-, y -CH₂SC(O)-, cada uno sustituido o no sustituido.

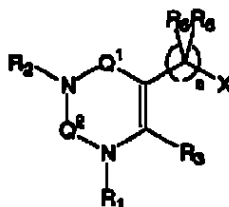
27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, en donde L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, cada uno sustituido o no sustituido.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, en donde -L-X tomados juntos se selecciona del grupo que consiste de- $(\text{CH}_2)-(2\text{-ciano})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-ciano})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-hidroxi})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-hidroxi})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-alquenil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-alquenil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-alquinil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-alquinil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-metoxi})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-metoxi})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-nitro})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-nitro})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-carboxi})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-carboxi})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-carboxamido})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-carboxamido})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-sulfonamido})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-sulfonamido})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-tetrazolil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-tetrazolil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-aminometil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-aminometil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-hidroximetil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-hidroximetil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-fenil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-fenil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-halo})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-halo})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-CONH}_2)\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-CONH}_2)\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-CONH}(\text{C}_{1-7})\text{alquil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-CONH}(\text{C}_{1-7})\text{alquil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-CO}_2(\text{C}_{1-7})\text{alquil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-CO}_2(\text{C}_{1-7})\text{alquil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-NH}_2)\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-NH}_2)\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-(C}_{3-7})\text{alquil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-(C}_{3-7})\text{alquil})\text{fenilo}$.

64681

₇)alquil)fenilo; - (CH₂) - (2 - (C₃₋₇)cicloalquil)fenilo; - (CH₂) - (3 - (C₃₋₇)cicloalquil)fenilo; - (CH₂) - (2-aril)fenilo; - (CH₂) - (3-aril)fenilo; - (CH₂) - (2-heteroaril)fenilo; - (CH₂) - (3-heteroaril)fenilo; - (CH₂) - 2-bromo-5-fluoro fenilo; - (CH₂) - 2-cloro-5-fluoro fenilo; - (CH₂) - 2-ciano-5-fluoro fenilo; - (CH₂) - 2,5-dicloro fenilo; - (CH₂) - 2,5-difluoro fenilo; - (CH₂) - 2,5-dibromo fenilo; - (CH₂) - 2-bromo-3,5-difluoro fenilo; - (CH₂) - 2-cloro-3,5-difluoro fenilo; - (CH₂) - 2,3,5-trifluoro fenilo; - (CH₂) - 2,3,5,6-tetrafluorofenilo; - (CH₂) - 2-bromo-3,5,6-trifluoro fenilo; - (CH₂) - 2-cloro-3,5,6-trifluoro fenilo; - (CH₂) - 2-ciano-3,5-difluoro fenilo; - (CH₂) - 2-ciano-3,5,6-trifluoro fenilo; - (CH₂) - (2-heterocicloalquil)fenilo; y - (CH₂) - (3-heterocicloalquil)fenilo, cada uno sustituido o no sustituido.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 que comprende:



en donde

n es 1, 2, o 3;

Q^1 y Q^2 cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de CO, CS, SO, SO₂, y C=NR₉;

R₁ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₂ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo,

648

heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, y un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido;

cada R₅ y R₆ es independientemente hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de un (C₁₋₁₀)alquilo sustituido o no sustituido, un (C₁₋₁₀)alcoxi sustituido o no sustituido, ciano, y halo, o en donde R₅ y R₆ se toman juntos para formar un anillo;

R₇ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, bicicloarilo, y heterobicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

X se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alqueno, alquino, grupo

carbonilo, ciano, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en donde X es un (C₃₋₇)cicloalquilo sustituido o no sustituido.

31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en donde X es un (C₃₋₇)heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en donde X es un arilo sustituido o no sustituido.

33. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en donde X es un fenilo sustituido o no sustituido.

34. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en donde X es un heteroarilo sustituido o no sustituido.

35. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en donde X es un anillo que tiene un

sustituyente diferente de hidrógeno en una posición 2 o 3 del anillo.

36. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en donde X es un anillo que tiene un sustituyente diferente de hidrógeno en una posición 2 o 3 del anillo se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, ciano, nitro, halo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

37. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en donde X es halofenilo o dihalofenilo sustituido o no sustituido.

38. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en donde X es un haloarilo, haloheteroarilo, dihaloarilo o dihaloheteroarilo sustituido o no sustituido.

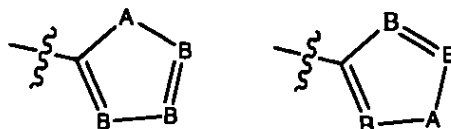
61
203

39. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en donde X se selecciona del grupo que consiste de (2-ciano)fenilo; (3-ciano)fenilo; (2-hidroxi)fenilo; (3-hidroxi)fenilo; (2-alquenil)fenilo; (3-alquenil)fenilo; (2-alquini)fenilo; (3-alquini)fenilo; (2-metoxi)fenilo; (3-metoxi)fenilo; (2-nitro)fenilo; (3-nitro)fenilo; (2-carboxi)fenilo; (3-carboxi)fenilo; $-(CH_2)-$ (2-carboxamido)fenilo; (3-carboxamido)fenilo; (2-sulfonamido)fenilo; (3-sulfonamido)fenilo; (2-tetrazolil)fenilo; (3-tetrazolil)fenilo; (2-aminometil)fenilo; (3-aminometil)fenilo; (2-hidroximetil)fenilo; (3-hidroximetil)fenilo; (2-fenil)fenilo; (3-fenil)fenilo; (2-halo)fenilo; (3-halo)fenilo; (2- $CONH_2$)fenilo; (3- $CONH_2$)fenilo; (2- $CONH(C_{1-7})$ alquil)fenilo; (3- $CONH(C_{1-7})$ alquil)fenilo; (2- $CO_2(C_{1-7})$ alquil)fenilo; (3- $CO_2(C_{1-7})$ alquil)fenilo; (2- NH_2)fenilo; (3- NH_2)fenilo; (2- (C_{3-7}) alquil)fenilo; (3- (C_{3-7}) alquil)fenilo; (2- (C_{3-7}) cicloalquil)fenilo; (3- (C_{3-7}) cicloalquil)fenilo; (2-aril)fenilo; (3-aril)fenilo; (2-heteroaril)fenilo; (3-heteroaril)fenilo; 2-bromo-5-fluoro fenilo; 2-cloro-5-fluoro fenilo; 2-ciano-5-fluoro fenilo; 2,5-dicloro fenilo; 2,5-difluoro fenilo; 2,5-dibromo fenilo; 2-bromo-3,5-difluoro fenilo; 2-cloro-3,5-difluoro fenilo; 2,3,5-trifluoro fenilo; 2,3,5,6-tetrafluorofenilo; 2-bromo-3,5,6-trifluoro fenilo; 2-cloro-3,5,6-trifluoro fenilo; 2-ciano-3,5-difluoro fenilo; 2-ciano-3,5,6-trifluoro fenilo; (2-heterocicloalquil)fenilo; y

627
28

(3-heterocicloalquil)fenilo, cada uno sustituido o no sustituido.

40. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en donde X se selecciona del grupo que consiste de



en donde

A es S, O o NR_{24} ;

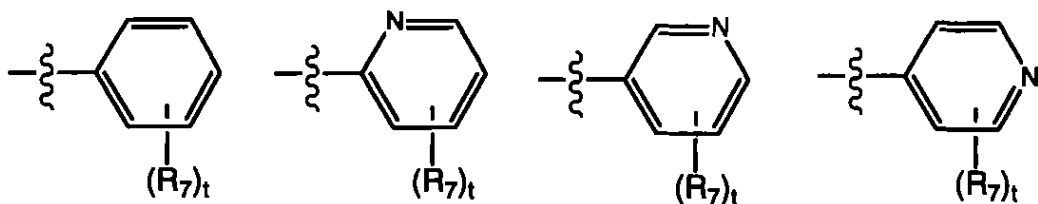
B es CR_{23} o N;

R_{23} se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, perhalo(C_{1-10})alquilo, amino, tio, ciano, CF_3 , nitro, (C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril (C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloarilo, hetero(C_{8-12})bicicloarilo, carbonil (C_{1-3})alquilo, tiocarbonil (C_{1-3})alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, grupo aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, y sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{24} se selecciona independientemente del grupo que consiste de

hidrógeno, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril (C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₈₋₁₂)bicicloarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, grupo aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, y sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

41. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en donde X se selecciona del grupo que consiste de



donde

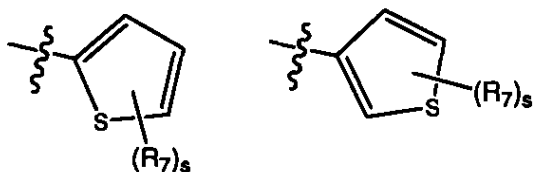
t es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

cada R₇ se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, CF₃, (C₁₋₁₀)alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro,

69 28

hidroxi, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

42. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en donde X se selecciona del grupo que consiste de



en donde

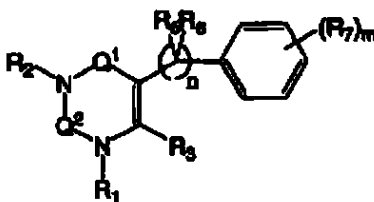
s es 0, 1, 2 o 3; y

cada R_7 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, perhalo(C_{1-10})alquilo, CF_3 , (C_{1-10})alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

43. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 41 o 42 en donde R_7 se selecciona independientemente del grupo que consiste de -ciano, -metoxi, -nitro, -carboxi, -sulfonamido,

-tetrazolilo, -aminometilo, -hidroximetilo, -fenilo, -halo, -CONH₂, -CONH(C₁₋₇)alquilo, -CO₂(C₁₋₇)alquilo, -NH₂, -OH, -(C₁₋₅)alquilo, -alquenilo, -alquinilo, (C₁₋₅)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, cada uno sustituido o no sustituido.

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 que comprende:



en donde

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

n es 1, 2, o 3;

Q¹ y Q² cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de CO, CS, SO, SO₂, y C=NR₉;

R₁ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋

656
22

₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₂ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, y un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido;

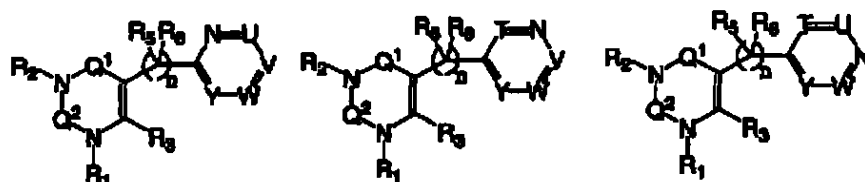
cada R_5 y R_6 es independientemente hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de un (C_{1-10}) alquilo sustituido o no sustituido, un (C_{1-10}) alcoxi sustituido o no sustituido, ciano, y halo, o en donde R_5 y R_6 se toman juntos para formar un anillo;

cada R_7 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, perhalo (C_{1-10}) alquilo, CF_3 , (C_{1-10}) alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

R_8 es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, bicicloarilo, y heterobicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 que comprende:

un miembro que se selecciona del grupo que consiste de



en donde

n es 1, 2, o 3;

Q^1 y Q^2 cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de CO, CS, SO, SO_2 , y $C=NR_9$;

cada uno de T, U, V, W y Y es independientemente nitrógeno o CR_{16} , con la condición que no más de dos de T, U, V, W y Y son nitrógeno;

R₁ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₂ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo,

hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, y un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido;

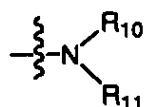
cada R₅ y R₆ es independientemente hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de un (C₁₋₁₀)alquilo sustituido o no sustituido, un (C₁₋₁₀)alcoxi sustituido o no sustituido, ciano, y halo, o en donde R₅ y R₆ se toman juntos para formar un anillo;

R₉ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, bicicloarilo, y heterobicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

cada R₁₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, CF₃, (C₁₋₁₀)alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

46. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45 en donde R₃ se selecciona del grupo que consiste de amino, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, y un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido.

47. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45 en donde R₃ comprende la fórmula



661 F
R

en donde R_{10} y R_{11} cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, perhalo(C_{1-10})alquilo, amino, (C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloarilo, hetero(C_{4-12})bicicloarilo, carbonil (C_{1-3})alquilo, tiocarbonil (C_{1-3})alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, un grupo carbonilo, un grupo sulfonilo, y un grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R_{10} y R_{11} se toman juntos para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno sustituido o no sustituido.

48. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45 en donde R_3 es un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido.

49. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45 en donde R_3 es un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido.

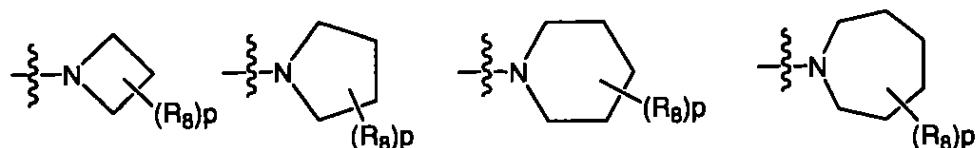
50. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45 en donde R_3 es un heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido.

6628

51. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45 en donde R_3 es un arilo sustituido o no sustituido.

52. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45 en donde R_3 es un heteroarilo sustituido o no sustituido.

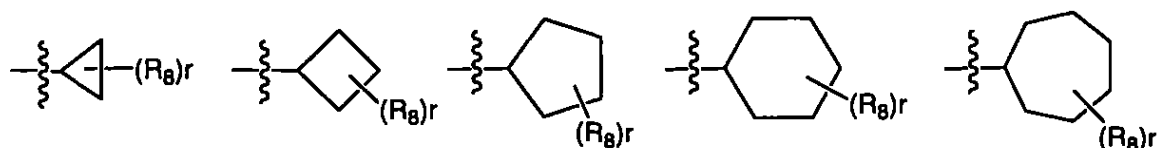
53. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45, en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste de



en donde p es 0-12 y cada R_8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, perhalo(C_{1-10})alquilo, CF_3 , ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, alcoxilo grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

54. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1-45, en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste de



en donde r es 0-13 y cada R_8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, perhalo(C_{1-10})alquilo, CF_3 , ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, alcoxilo grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

55. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45, en donde R_3 es un heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste de furano, tiofeno, pirrol, pirazol, triazol, isoxazol, oxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, imidazol, benzimidazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, naftiridina, piridopiridina, quinoxalina, ftalazina, y benzotiazol, cada uno sustituido o no sustituido.

56. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45 en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste de de (C_{3-12}) cicloalquilo, hetero (C_{3-12}) cicloalquilo, aril (C_{1-10}) alquilo, heteroaril (C_{1-5}) alquilo, (C_{9-12}) bicicloarilo, y hetero (C_{4-12}) bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

57. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45, en donde R_3 es un anillo de (C_{3-7}) cicloalquilo sustituido o no sustituido, que comprende opcionalmente O, N(O), N, S, SO, SO₂ o un grupo carbonilo en el anillo.

58. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-57, en donde R_3 se sustituye cuando tal R_3 comprende un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de una amina primaria, secundaria o terciaria, un heterocicloalquilo que comprende un átomo de anillo de nitrógeno, y un heteroarilo que comprende un átomo de anillo de nitrógeno.

59. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-57, en donde R_3 comprende un átomo de nitrógeno básico que es capaz de interactuar con una cadena lateral de ácido carboxílico de un residuo de sitio activo de

una proteína.

60. El compuesto de la reivindicación 59, en donde el nitrógeno básico de R_3 está separado del átomo del anillo al que está unido R_3 por entre 1-5 átomos.

61. El compuesto de la reivindicación 59, en donde el átomo de nitrógeno básico forma parte de una amina primaria, secundaria o terciaria.

62. El compuesto de la reivindicación 59, en donde el átomo de nitrógeno básico es un átomo de nitrógeno en el anillo de un heterocicloalquilo o heteroarilo.

63. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53 o 54, en donde al menos un R_8 comprende un átomo de nitrógeno básico que es capaz de interactuar con una cadena lateral de ácido carboxílico de un residuo de sitio activo de una proteína.

64. El compuesto de la reivindicación 63, en donde el átomo de nitrógeno básico forma parte de una amina primaria, secundaria o terciaria.

65. El compuesto de la reivindicación 63, en donde el átomo de nitrógeno básico es un átomo de nitrógeno en el anillo de

666 2/2

un heterocicloalquilo que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo o un heteroarilo que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo.

66. El compuesto de la reivindicación 53 o 54, en donde al menos un R_8 es una amina primaria, secundaria o terciaria.

67. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53 o 54, en donde al menos un R_8 es un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo o un heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo.

68. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53 o 54, en donde al menos un R_8 se selecciona del grupo que consiste de $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ alquil})$, $-N(C_{1-5} \text{ alquil})_2$, piperazina, imidazol, y piridina

69. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-45, en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste de 3-amino-piperidinil-1-ilo, 3-aminometil-pirrolidin-1-ilo, 3-aminoazetidin-1-ilo, 3-amino-3-metilpiperidin-1-ilo, 3-aminociclopent-1-ilo, 3-aminometilciclopent-1-ilo, 3-aminometilciclohex-1-ilo, 3-aminohexahidroazepin-1-ilo, 3-amino-ciclohex-1-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 3-amino-pirrolidin-1-

667 9

ilo, R-3-aminopiperidin-1-ilo, R-3-amino-3-metilpiperidin-1-ilo, 3-amino-ciclohex-1-ilo, 3-amino-ciclopent-1-ilo, y 3-amino-pirrolidin-1-ilo, cada uno sustituido o no sustituido.

70. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4-22, y 23-69, en donde al menos uno de Q¹ y Q² es CO.

71. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4-22, y 23-69, en donde Q¹ y Q² son CO.

72. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde m es nitrógeno.

73. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde m es CR₄ y en donde R₄ se selecciona del grupo que consiste de



en donde

A es S, O o NR₂₄;

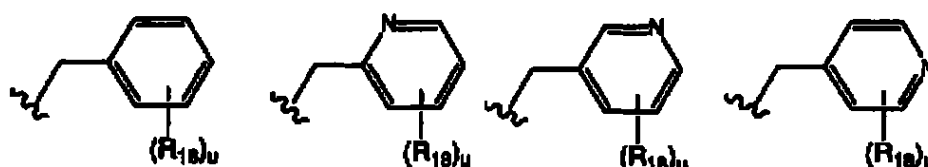
B es CR₂₃ o N;

R₂₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste de

hidrógeno, halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, tio, ciano, CF₃, nitro, (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril (C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₈₋₁₂)bicicloarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, grupo aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, y sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

R₂₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril (C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₈₋₁₂)bicicloarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, grupo aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, y sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

74. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde M es CR₄ y donde R₄ se selecciona del grupo que consiste de

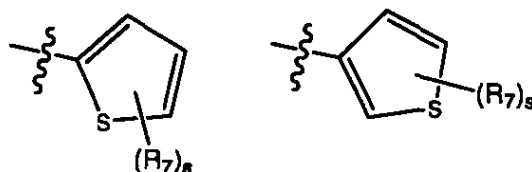


en donde

u es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

cada R_{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, perhalo(C_{1-10})alquilo, CF_3 , (C_{1-10})alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

75. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde M es CR_4 y donde R_4 se selecciona del grupo que consiste de



en donde

s es 0, 1, 2 o 3; y

cada R_7 se selecciona independientemente del grupo que

670
227

consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, CF₃, (C₁₋₁₀)alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxilo grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

76. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10, 19, 20, 29, 44 y 45, en donde R₅ y R₆ son hidrógeno.

77. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10, 19, 20, 29, 44 y 45, en donde R₅ y R₆ son halógeno.

78. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10, 19, 20, 29, 44 y 45, en donde R₅ y R₆ se toman juntos para formar un anillo.

79. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10, 19, 20, 29, 44 y 45, en donde al menos uno de R₅ y R₆ es -(C₁₋₈)alquilenor₁₃ sustituido o no sustituido, en donde R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de (C₃₋₁₂)cicloalquilo, hetero(C₄₋₁₂)cicloalquilo, (C₆₋₁₂)arilo,

heteiO(C₅₋₁₂)arilo, (C₉₋₁₂)bicicloalquilo, hetero(C₉₋₁₂)bicicloalquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo y hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

80. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 y 44, en donde R₅ y R₆ son hidrógeno, m es 1 o 2, y cada R₇ se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, CF₃, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

81. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 y 44, en donde dos R₇ se toman juntos para formar un anillo fusionado o puenteado sustituido o no sustituido.

82. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10, 19, 20, 29, 44 y 45, en donde:

n es 1, 2 o 3; y

R₅ y R₆ son hidrógeno.

672
22/

83. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10, 19, 20, 29, 44 y 45, en donde:

n es 1 o 2;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de amino, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, y una anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido; y

R₅ y R₆ son hidrógeno.

84. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 y 44, en donde: R₅ y R₆ son hidrógeno y R₇ es 2-ciano.

85. El compuesto de la reivindicación 84, en donde n es 1.

86. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10, 19, 20, 29, 44 y 45, en donde:

n es 1, 2 o 3;

R₅ y R₆ son hidrógeno; y

R₃ se selecciona del grupo que consiste de (C₃₋₁₂)cicloalquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril (C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, y hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

87. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 y 44, en donde:

263

n es 1, 2 o 3;

R₅ y R₆ son hidrógeno; y

Cada R₇ se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, alquenilo, alquinilo, CF₃, ciano, nitro, hidroxilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

88. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16, 17, 19 y 41-44, en donde: dos R₇ se toman juntos para formar un anillo fusionado sustituido o no sustituido.

89. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16, 17, 19 y 41-44, en donde: dos R₇ se toman juntos para formar un anillo puenteado sustituido o no sustituido.

90. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 y 45, en donde dos de T, U, V, W y Y se toman juntos y se sustituyen a través de valencias disponibles para formar un anillo sustituido o no sustituido fusionado o puenteado al anillo formado por T U, V, W y Y.

674
278

91. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-90, en donde R_2 es un (C_{1-10}) alquilo sustituido o no sustituido.

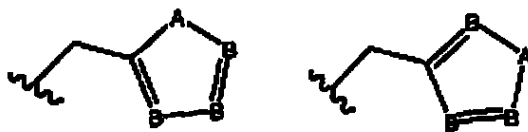
92. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-90, en donde R_2 es un (C_{1-4}) alquilo sustituido o no sustituido.

93. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-90, en donde R_2 es -Y-Z en donde

Y un ligador que suministra 1, 2 o 3 átomos de separación entre Z y el anillo al que Y está unido, en donde los átomos del ligador que suministran la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre; y

Z es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de (C_{1-10}) alquilo, (C_{3-12}) cicloalquilo, hetero (C_{3-12}) cicloalquilo, aril (C_{1-10}) alquilo, heteroaril (C_{1-5}) alquilo, (C_{9-12}) bicicloarilo, hetero (C_{4-12}) bicicloarilo, carbonil (C_{1-3}) alquilo, tiocarbonil (C_{1-3}) alquilo, sulfonil (C_{1-3}) alquilo, sulfinil (C_{1-3}) alquilo, imino (C_{1-3}) alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, grupo carbonilo, ciano, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

94. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-90, en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste de



en donde

A es S, O o NR_{24} ;

B es CR_{23} o N;

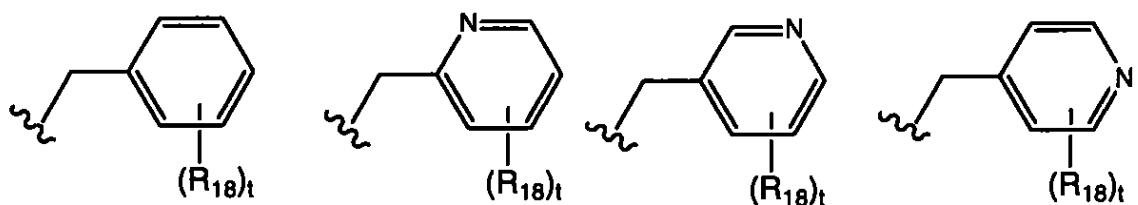
R_{23} se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, perhalo(C_{1-10})alquilo, amino, tio, ciano, CF_3 , nitro, (C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril (C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloarilo, hetero(C_{8-12})bicicloarilo, carbonil (C_{1-3})alquilo, tiocarbonil (C_{1-3})alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, y sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{24} se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, perhalo(C_{1-10})alquilo, amino, (C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril (C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloarilo, hetero(C_{8-12})bicicloarilo, y sulfonilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

676
2298

12)bicicloarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, y sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido

95. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-90, en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste de



en donde

t es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

cada R₁₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, CF₃, (C₁₋₁₀)alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

677 229

96. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-95 se selecciona del grupo que consiste de:

2-(6-Cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrilo;

2-(6-Cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-yodo-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;

2-{6-[Azepan-3(±)-ilamino]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo (14);

2-{6-[3(±)-Amino-azepan-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-[6-(2-Amino-etilamino)-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofeno-3-carbonitrilo;

Éster de metilo de ácido 3-{4-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;

679
23

Ácido 3-{4-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;
6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona;
2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2,5-di-cloro-bencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-3,6-di-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
(R)-2-((6-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo; y
2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo.

97. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-95 se selecciona del grupo que consiste de:

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-

680
237

3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-1H-
pirimidina-2,4-diona;
6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-yodo-bencil)-1H-
pirimidina-2,4-diona;
6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-3-
metil-1H-pirimidina-2,4-diona;
6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-3-
metil-1H-pirimidina-2,4-diona;
6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-
metil-1H-pirimidina-2,4-diona;
6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-3-metil-1H-
pirimidina-2,4-diona;
2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-bencil)-2,4-
dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,4-
dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-bencil)-2,4-
dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-
2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo
2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-
bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-
bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-

3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofeno-3-carbonitrilo;

Éster de metilo de ácido 3-{4-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;

Ácido 3-{4-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona; y

2-[6-(3(R)-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo.

98. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-97, en donde el compuesto está la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

99. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-98, en donde el compuesto está presente como una mezcla de estereoisómeros.

100. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-98, en donde el compuesto comprende un estereoisómero único.

101. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100.

102. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 101, en donde la composición es una formulación sólida adaptada para administración oral.

103. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 101, en donde la composición es una tableta.

104. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 101, en donde la composición es una formulación líquida adaptada para administración oral.

105. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 101, en donde la composición es una formulación líquida adaptada para administración parenteral.

106. La composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100, en donde la composición se adapta para administración por una ruta que se selecciona del grupo que consiste de oralmente, parenteralmente, intraperitonealmente, intravenosamente, intrarterialmente, transdermalmente, sublingualmente, intramuscularmente, rectalmente, transbucalmente, intranasalmente, liposomalmente, por vía de inhalación, vaginalmente, intraocularmente, por vía de suministro local

(por ejemplo por catéter o stent), subcutanéamente, intraadiposalmente, intrarticularmente, y intratecalmente.

107. Un kit que comprende:

un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100 o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 101-106; y

instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionada del grupo que consiste de indicaciones sobre el estado de enfermedad para la cual se debe administrar el compuesto, información sobre almacenamiento del compuesto, información de dosificación e instrucciones con respecto de cómo administrar el compuesto.

108. El kit de acuerdo con la reivindicación 107, en donde el kit comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

109. Un artículo de fabricación que comprende:

un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-100; y
materiales de empaque.

684
236

110. El artículo de fabricación de la reivindicación 109, en donde el material de empaque comprende un contenedor para alojar el compuesto.

111. El artículo de fabricación de la reivindicación 110, en donde el contenedor comprende una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo que consiste de un estado de enfermedad para la cual se administra el compuesto, información de almacenamiento, información de dosificación, y/o instrucciones de como administrar la composición.

112. El artículo de fabricación de la reivindicación 109, en donde el artículo de fabricación comprende el compuesto en una forma de dosis de múltiple.

113. Un método para inhibir DPP-IV que comprende:

poner en contacto DPP-IV con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100.

114. Un método para inhibir DPP-IV que comprende:

originar que un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100 esté presente en un sujeto con el fin de inhibir DPP-IV *in vivo*.

115. Un método para inhibir DPP-IV que comprende:

administrar un primer compuesto a un sujeto, que se convierte *in vivo* en un segundo compuesto, en donde el segundo compuesto inhibe DPP-IV *in vivo*, el segundo compuesto es un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100.

116. Un método terapéutico que comprende:

administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-100 a un sujeto.

117. Un método para tratar un estado de enfermedad para el que el DPP-IV posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método comprende originar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100 para estar presente en un sujeto, en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de enfermedad.

118. El método de acuerdo con la reivindicación 117, en donde la enfermedad es diabetes tipo I o tipo II.

119. Un método para tratar el cáncer en un paciente en

6864
2

necesidad de este, que comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-100.

120. El método de la reivindicación 119, en donde el cáncer tratado es cáncer colorrectal, de próstata, de mama, tiroides, piel, pulmón, o de cabeza y cuello.

121. Un método para tratar trastornos autoinmunes tales como, pero no se limitan a, artritis reumatoide, psoriasis y esclerosis múltiple, en un paciente en necesidad de este, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100.

122. Un método para tratar una infección de VIH en un paciente en necesidad de este, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-100.

123. Un método para tratar una condición caracterizada por la activación o la concentración inadecuada de linfocitos o células hematopoyéticas en un paciente en necesidad de este,

que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100.

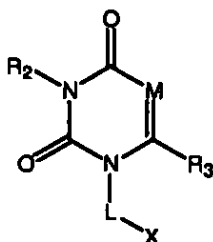
123. El método de la reivindicación 123, en donde dicha condición es un efecto colateral de la quimioterapia o la terapia con radiación.

125. El método de la reivindicación 123, en donde dicha condición es el resultado de una falla renal.

126. El método de la reivindicación 123, en donde dicha condición es el resultado de un trastorno de médula ósea.

127. Un método para tratar una condición caracterizada por síntomas de inmunodeficiencia en un paciente en necesidad de este, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100.

128. Un proceso para producir una pirimidin-diona de fórmula:



68
D
2

en donde

M es N o CR₄;

R₂ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo que consiste de perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, y un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido;

R₄ es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquilo, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo,

689
H
2

heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil (C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

.

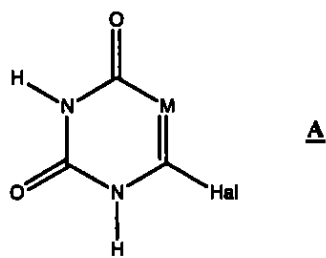
L es un ligador que suministra una separación de 1, 2 o 3 átomos entre X y el anillo al que está unido L, en donde los átomos del ligador que suministran la separación se seleccionan del grupo que consiste de átomos de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre; y

X se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino(C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alqueno, alquino, grupo carbonilo, ciano, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

que comprende las etapas de:

(i) poner en contacto un compuesto de fórmula A

272690



en donde Hal es halógeno;

con un compuesto de fórmula B



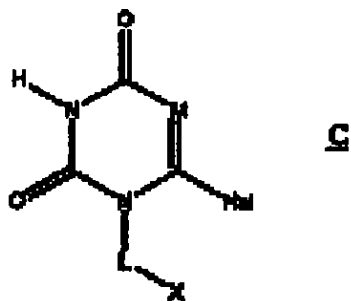
en donde LG es un grupo saliente;

L es un ligador que suministra una separación de 1, 2 o 3 átomos entre X y el anillo al que está unido L, en donde los átomos del ligador que suministran la separación se seleccionan del grupo que consiste dede carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre; y

X se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil (C₁₋₃)alquilo, sulfonil (C₁₋₃)alquilo, sulfinil (C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, grupo carbonilo, ciano, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

bajo condiciones suficientes para producir un compuesto de

fórmula C

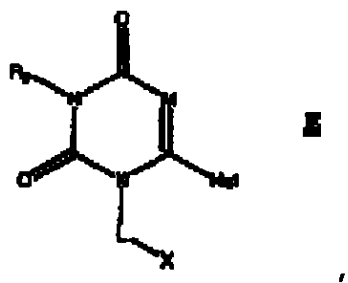


(ii) poner en contacto el compuesto de fórmula C con un compuesto de fórmula D



en donde LG' es un grupo saliente;

bajo condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula E;



en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste de (C₁₋₁₀)alquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquilo, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquilo, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquilo, aril(C₁₋₁₀)alquilo, heteroaril(C₁₋₅)alquilo, (C₉₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarilo, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquilo, carbonil(C₁₋₃)alquilo, tiocarbonil(C₁₋₃)alquilo, sulfonil(C₁₋

₃)alquilo, sulfinil(C₁₋₃)alquilo, imino (C₁₋₃)alquilo, amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

(iii) poner en contacto el compuesto de fórmula E con un compuesto de fórmula R₃-H bajo condiciones suficientes para producir la pirimidin-diona.

129. El proceso de la Reivindicación 128, en donde el producto de pirimidin-diona se convierte adicionalmente en una sal de adición ácida.

130. El proceso de la Reivindicación 129, en donde la sal de adición ácida se selecciona del grupo que consiste de acetato, citrato, clorhidrato, L-lactato, succinato, sulfato, p-toluensulfonato, bencensulfonato, benzoato, metansulfonato, naftilen-2-sulfonato, propionato, p-toluensulfonato, bromohidrato, yodohidrato, R-mandelato y L-tartrato.

131. El proceso de la Reivindicación 128, en donde Hal se selecciona del grupo que consiste de Br, Cl y F en el compuesto de fórmula A.

132. El proceso de la Reivindicación 128, en donde el grupo saliente LG se selecciona del grupo que consiste de Br, Cl e

I.

133. El proceso de la Reivindicación 128, en donde la etapa (ii) comprende además la adición de una base.

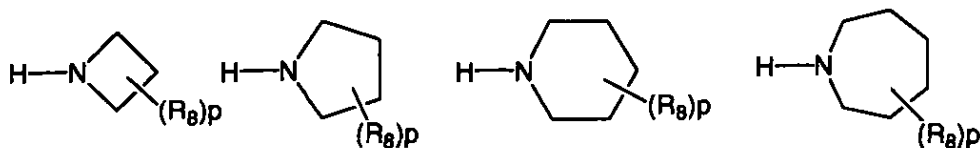
134. El proceso de la Reivindicación 133, en donde la base es carbonato de potasio.

135. El proceso de la Reivindicación 128, en donde el producto E se purifica adicionalmente antes de someterlo a la etapa (iii).

136. El proceso de la Reivindicación 135, en donde la purificación del producto E se realiza por lavado con solvente y/o por cromatografía.

137. El proceso de la Reivindicación 128, en donde R_3-H es una amina secundaria o un clorhidrato de amina.

138. El proceso de la Reivindicación 128, en donde R_3-H se selecciona del grupo que consiste de



en donde p es 0-12 y cada R_8 se selecciona independientemente

694


del grupo que consiste de halo, perhalo(C)alquilo, CF_3 , ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, alcoxi grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, o la sal de mono o di-clorhidrato.

139. El proceso de la Reivindicación 128, en donde la etapa (iii) comprende adicionalmente una etapa de purificación con lavado del producto con solventes orgánicos, o con una mezcla de solventes, y/o por cromatografía en columna.

140. El proceso de la reivindicación 82, en donde L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NCH}_3-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}-$, y $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})-$, cada uno sustituido o no sustituido.

141. El proceso de la Reivindicación 140, en donde L se

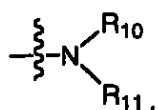
selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, cada uno sustituido o no sustituido.

142. El proceso de la Reivindicación 128, en donde $-\text{L}-\text{X}$, tomados juntos, se seleccionan del grupo que consiste de

- $(\text{CH}_2) - (2\text{-ciano})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-ciano})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-hidroxil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-hidroxil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-alquenal})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-alquenal})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-alquinil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-alquinil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-metoxil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-metoxil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-nitro})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-nitro})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-carboxil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-carboxil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-carboxamido})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-carboxamido})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-sulfonamido})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-sulfonamido})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-tetrazolil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-tetrazolil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-aminometil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-aminometil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-hidroximetil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-hidroximetil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-fenil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-fenil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-halo})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-halo})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-CONH}_2)\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-CONH}_2)\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-CONH}(\text{C}_{1-7})\text{alquil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-CONH}(\text{C}_{1-7})\text{alquil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-CO}_2(\text{C}_{1-7})\text{alquil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-CO}_2(\text{C}_{1-7})\text{alquil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-NH}_2)\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-NH}_2)\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-(C}_{3-7}\text{)alquil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-(C}_{3-7}\text{)alquil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-(C}_{3-7}\text{)cicloalquil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-(C}_{3-7}\text{)cicloalquil})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (2\text{-aril})\text{fenilo}$; $-(\text{CH}_2) - (3\text{-$

aril) fenilo; $-(CH_2)-(2\text{-heteroaril})\text{fenilo}$; $-(CH_2)-(3\text{-heteroaril})\text{fenilo}$; $-(CH_2)-2\text{-bromo-5-fluoro fenilo}$; $-(CH_2)-2\text{-cloro-5-fluoro fenilo}$; $-(CH_2)-2\text{-ciano-5-fluoro fenilo}$; $-(CH_2)-2,5\text{-dicloro fenilo}$; $-(CH_2)-2,5\text{-difluoro fenilo}$; $-(CH_2)-2,5\text{-dibromo fenilo}$; $-(CH_2)-2\text{-bromo-3,5-difluoro fenilo}$; $-(CH_2)-2\text{-cloro-3,5-difluoro fenilo}$; $-(CH_2)-2,3,5\text{-trifluoro fenilo}$; $-(CH_2)-2,3,5,6\text{-tetrafluorofenilo}$; $-(CH_2)-2\text{-bromo-3,5,6-trifluoro fenilo}$; $-(CH_2)-2\text{-cloro-3,5,6-trifluoro fenilo}$; $-(CH_2)-2\text{-ciano-3,5-difluoro fenilo}$; $-(CH_2)-2\text{-ciano-3,5,6-trifluoro fenilo}$; $-(CH_2)-(2\text{-heterocicloalquil})\text{fenilo}$; y $-(CH_2)-(3\text{-heterocicloalquil})\text{fenilo}$, cada uno sustituido o no sustituido.

143. El proceso de la Reivindicación 128, en donde M es CH, y R_3 comprende la fórmula



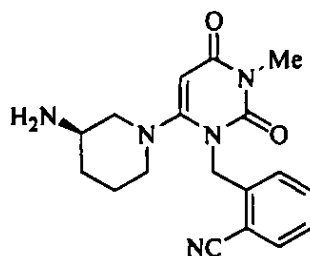
en donde R_{10} y R_{11} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, perhalo(C_{1-10})alquilo, amino, (C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloarilo, hetero(C_{4-12})bicicloarilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo,

grupo sulfonilo, y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R_{10} y R_{11} se toman juntos para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno sustituido o no sustituido.

144. El proceso de la Reivindicación 128, en donde M es CH, y donde R_3 se selecciona del grupo que consiste de 3-amino-piperidinil-1-ilo, 3-aminometil-pirrolidin-1-ilo, 2-aminoazetidin-1-ilo, 3-amino-3-metilpiperidin-1-ilo, 3-aminociclopent-1-ilo, 3-aminometilciclopent-1-ilo, 3-aminometilciclohex-1-ilo, 3-aminohexahidroazepin-1-ilo, 3-amino-ciclohex-1-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 3-amino-pirrolidin-1-ilo, R-3-aminopiperidin-1-ilo, R-3-amino-3-metilpiperidin-1-ilo, 3-amino-ciclohex-1-ilo, 3-amino-ciclopent-1-ilo, y 3-amino-pirrolidin-1-ilo, cada uno sustituido o no sustituido.

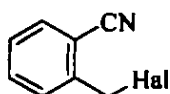
145. El proceso de la Reivindicación 128, en donde M es CH, y donde R_2 es un (C)alquilo sustituido o no sustituido.

146. El proceso de la reivindicación 128 para producir una pirimidin-diona de fórmula

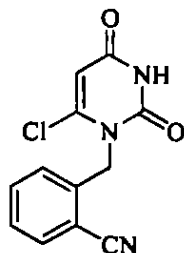


que comprende:

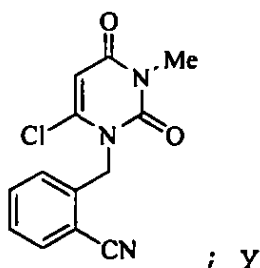
(i) mezclar 6-cloro-1H-pirimidin-2,4-diona con un haluro de arilo de fórmula



en donde Hal es Br, Cl o I, bajo condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula

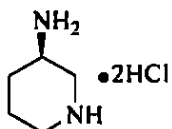


(ii) alquilar el producto anterior con un haluro de metilo bajo condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula



(iii) condensar el producto anterior con un compuesto de

fórmula



147. El proceso para producir una pirimidin-diona de la Reivindicación 146, que comprende además la formación de la sal de adición ácida.

148. El proceso de la reivindicación 147, en donde la sal de adición ácida es la sal de benzoato.

149. El proceso de la reivindicación 128, en donde la pirimidin-diona se selecciona del grupo que consiste de:

2-(6-Cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrilo;

2-(6-Cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

20
17

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-yodo-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;

2-{6-[Azepan-3(±)-ilamino]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo (14);

2-{6-[3(±)-Amino-azepan-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-[6-(2-Amino-etilamino)-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-

2013

2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;
2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofeno-3-carbonitrilo;
Éster de metilo de ácido 3-{4-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;
Ácido 3-{4-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;
2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2,5-di-cloro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;
6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-3,6-di-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;
(R)-2-((6-(3-Amino-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo; y
6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona.

150. El proceso de la reivindicación 128, en donde la pirimidin-diona se selecciona del grupo que consiste de:

25 202

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

6-[3 (R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3 (R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-yodo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3 (R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3 (R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3 (R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3 (R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

11203

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofeno-3-carbonitrilo;
Éster de metilo de ácido 3-{4-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;
Ácido 3-{4-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico; y
6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona.

151. El proceso de la reivindicación 128, en donde la pirimidin-diona está presente en una mezcla de estereoisómeros.

152. El proceso de la reivindicación 128, en donde la pirimidin-diona comprende un estereoisómero único.

153. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100 para usar como un medicamento.

154. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100 en la fabricación de un

10-204
11/2

medicamento para inhibir DPP-IV.

155. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100 en la fabricación de un medicamento para tratar un estado de enfermedad para el cual DPP-IV posee una actividad que contribuye a la patología y/o la sintomatología del estado de enfermedad.

156. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100 en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

157. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100 en la fabricación de un medicamento para tratar la diabetes tipo I o tipo II.

158. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100 en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos autoinmunes.

159. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100 en la fabricación de un medicamento para tratar una condición caracterizada por una activación o una concentración inadecuada de linfocitos o células hemapoyéticas.

75

160. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100 en la fabricación de un medicamento para tratar una infección de VIH.

161. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-100 en la fabricación de un medicamento para tratar una condición caracterizada por síntomas de inmunodeficiencia.