

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118/30-00002-0000
FE: 2007-01-15 10:22:25 Usp. 2007-01-15-012
FE: 11 PATENTE
FE: 3/8 FASE NACIONAL
Act 444 RESOLUCION
Folios: 100

Re: P1.-NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.-Solicitud de Patente de Invención Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS [3.2.0] HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS PARA USARLOS".-Expediente número 06-118.730.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 22 de Diciembre de 2006.
2. Atentamente me permito presentar a ese Despacho los documentos que acreditan el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mi representado, de sus derechos sobre el mismo, debidamente apostillados y junto con su Traducciones Oficiales Nos. 2007-01-15-012, 2007-01-15-013, 2007-01-15-014, 2007-01-15-015, 2007-01-15-016, 2007-01-15-017, 2007-01-15-018, 2007-01-15-019, 2007-01-15-020 y 2007-01-15-021, debidamente legalizadas hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo los números 512776, 512775, 512774, 512757, 512756, 512755, 512754 y 512753 de 16 de Enero de 2007.
3. Por otro lado, y de la manera más atenta me permito presentar a usted documento completo del Reporte de Búsqueda Internacional, expedido el 25 de Septiembre de 2006 y la Opinión Escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional de la Solicitud de la referencia, junto con sus traducciones.
4. Adicionalmente, y con el fin de dar respuesta al requerimiento arriba mencionado, atentamente me permito aclarar a ese Despacho que debido a un error involuntario, en el juego de reivindicaciones presentado originalmente, se omitió la **Reivindicación 16**. En consecuencia, me permito presentar nuevamente el juego de reivindicaciones, en el cual se incluye dicha reivindicación, quedando un total de **64 Reivindicaciones**, las cuales deben ser tenidas en cuenta en la presente Solicitud.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

5. Finalmente, y en atención al requerimiento arriba mencionado, me permito aclarar a ese Despacho que tal y como consta en el Petitorio relacionado a la Solicitud que nos ocupa, la misma corresponde al Capítulo I y no al Capítulo II del PCT, razón por la cual no se presentan los anexos del Reporte de Examen Preliminar Internacional.

6. Anexo me permito presentar:

(a) Copia de las páginas 191 a 210 del capítulo reivindicatorio que reemplaza aquel presentado originalmente, en el cual se ha realizado la modificación expuesta anteriormente.

7. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-15-012
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la Invención llamada "COMPUESTOS [3.2.0] HETEROCICLICOS Y
METODOS PARA USARLOS", documento escrito en inglés y en español.

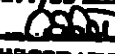
Estado de California
Secretario de Estado
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Linda D. Rodriguez
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Linda D. Rodriguez, Notario Público, Estado de California

Certificado

5. en Sacramento, California
6. el día 29 de diciembre de 2006
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 338796
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
MS. 8177/06 MINJUSTICIA

NITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

512776
Anta Escobar
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 JAN 16 P 12 45
mos
JEFE DE LEGALIZACIONES
- MTAPE DE BOGOTA D C

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

Linda D. Rodriguez
Comisión #1523682
Notario Público-California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 31 de octubre de 2008

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de enero de 2007,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT

TRASPASO

270

The undersign,

Los abajo firmados

1. Barbara Christine POTTS

1. Barbara Christine POTTS

domiciled in

Domiciliado en

1. 2029 Oro Verde Road
Escondido, CA 92027
United States of America

1. 2029 Oro Verde Road
Escondido, CA 92027
Estados Unidos de América

hereby state under oath to be sole and true inventor
of
Colombia National Phase of PCT/US2005/014846
Entitled: [3.2.0] HETEROCYCLIC COMPOUNDS
AND METHODS OF USING THE SAME

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
Inventor de
Fase Nacional en Colombia de
PCT/US2005/014846
Titulada: COMPUESTOS [3.2.0]
HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS PARA
USARLOS

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos
sin reserva ni limitación, a favor de

Nereus Pharmaceuticals, Inc.

Nereus Pharmaceuticals, Inc.

A corporation organized and existing under the laws
of

Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de

Delaware, USA

Delaware, Estados Unidos de América

domiciled at

domiciliada en

10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
United States of America

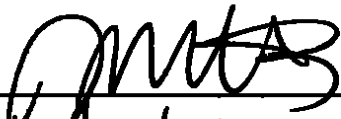
10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
Estados Unidos de América

all rights inherent to said invention, and that the
above mentioned corporation hereby is enabled to
apply, in its name, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia

Signature

Date


6/6/06

State of California



271

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

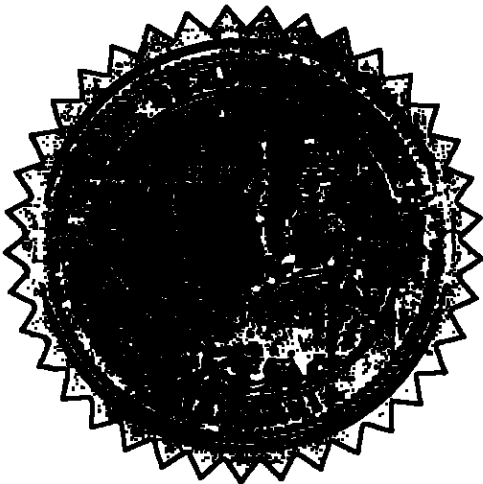
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Linda D. Rodriguez*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Linda D. Rodriguez, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 29th day of December 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 338796*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Ernest M. Berman

Secretary of State



CERTIFICADO NOTARIAL

NOTARIAL CERTIFICATE

A los días del mes de
de 200 , compareció personalmente ante
mí, Notario Público,

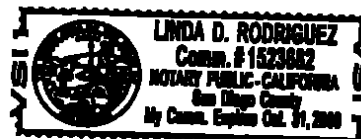
On this 6th day of December
2006 personally appeared before me, a Notary
Public, Barbara C. Potts

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and duly acknowledged to
me that executed the same for
the uses and purposes therein expressed.

Notary Public Linda D. Rodriguez



TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-15-013
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la Invención llamada "COMPUESTOS [3.2.0] HETEROCICLICOS Y METODOS PARA USARLOS", documento escrito en inglés y en español.

Estado de California
Secretario de Estado
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Linda D. Rodriguez
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Linda D. Rodriguez, Notario Público, Estado de California

Certificado

5. en Sacramento, California
6. el día 15 de diciembre de 2006
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 335384
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
REG. 8177/03 MEDJUSTICIA

RITA SOCORBE TAMAYO

Do

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

512775
Autu Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
L.^{AS} FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 JAN 16 P 02 44
1103

JEFE DE LEGALIZACIONES
VIAJE DE BOGOTA D.C.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

Linda D. Rodriguez
Comisión #1523682
Notario Público-California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 31 de octubre de 2008

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de enero de 2007,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT

TRASPASO

The undersign,

Los abajo firmados

1. Venkata Rami Reddy MACHERLA

1. Venkata Rami Reddy MACHERLA

domiciled in

Domiciliado en

1. 10868 Caminito Arcada
San Diego, California 92131
United States of America

1. 10868 Caminito Arcada
San Diego, California 92131
Estados Unidos de América

hereby state under oath to be sole and true inventor
of
Colombia National Phase of PCT/US2005/014846
Entitled: [3.2.0] HETEROCYCLIC COMPOUNDS
AND METHODS OF USING THE SAME

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
inventor de
Fase Nacional en Colombia de
PCT/US2005/014846
Titulada: COMPUESTOS [3.2.0]
HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS PARA
USARLOS

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos
sin reserva ni limitación, a favor de
Nereus Pharmaceuticals, Inc.

Nereus Pharmaceuticals, Inc.

A corporation organized and existing under the laws
of

Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de

Delaware, USA

Delaware, Estados Unidos de América

domiciled at

10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
Estados Unidos de América

10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
United States of America

all rights inherent to said invention, and that the
above mentioned corporation hereby is enabled to
apply, in its name, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia

Signature 

Date 12/4/06

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

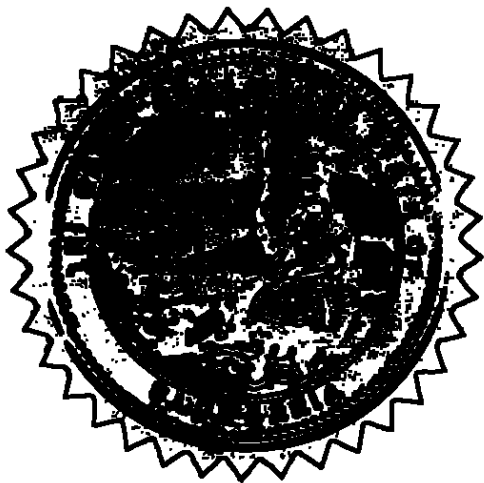
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by LINDA D. RODRIGUEZ*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of LINDA D. RODRIGUEZ, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 15th day of December 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 335384*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Bruce M. Rhoads

Secretary of State



TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-15-014
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la Invención llamada "COMPUESTOS [3.2.0] HETEROCICLICOS Y
METODOS PARA USARLOS", documento escrito en inglés y en español.

Estado de California
Secretario de Estado
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Irina Poloskova
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Irina Poloskova, Notario Público, Estado de California

Certificado

5. en Sacramento, California
6. el día 29 de diciembre de 2006
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 338795
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
REG. #177/88 MINJUSTICIA
CSB
NITA RODRIGUEZ TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

512775
Ante Escobar
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 JAN 16 P 12 44
WCB
JEFE DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE BOGOTA D C

229

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

Irina Poloskova
Comisión #161090
Notario Público-California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 30 de septiembre de 2009

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de enero de 2007,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Aníta Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

280

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

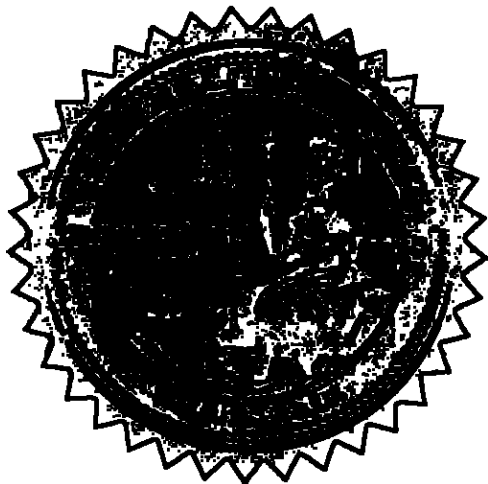
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Irina Poloskova*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Irina Poloskova, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 29th day of December 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 338795*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Brian W. Richardson

Secretary of State

The undersign,

Los abajo firmados

1. Scott Sherman MITCHELL

1. Scott Sherman MITCHELL

domiciled in

Domiciliado en

1. 1641 Brittan Avenue
San Carlos, California 94070
United States of America

1. 1641 Brittan Avenue
San Carlos, California 94070
Estados Unidos de América

hereby state under oath to be sole and true inventor
of
Colombia National Phase of PCT/US2005/014846
Entitled: [3.2.0] HETEROCYCLIC COMPOUNDS
AND METHODS OF USING THE SAME

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
Inventor de

Fase Nacional en Colombia de
PCT/US2005/014846
Titulada: COMPUESTOS [3.2.0]
HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS PARA
USARLOS

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos
sin reserva ni limitación, a favor de

Nereus Pharmaceuticals, Inc.

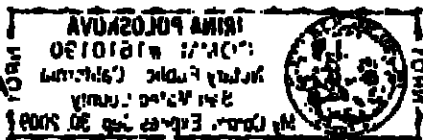
Nereus Pharmaceuticals, Inc.

A corporation organized and existing under the laws
of

Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de

Delaware, USA

Delaware, Estados Unidos de América



domiciled at

domiciliada en

10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
United States of America

10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
Estados Unidos de América

all rights inherent to said invention, and that the
above mentioned corporation hereby is enabled to
apply, in its name, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia

Signature Scott Mitchell

Date 12/01/2006

CERTIFICAD NOTARIAL

A los días del mes de
de 200 , compareció personalmente ante
mí, Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 1st day of *December*
200 *6* personally appeared before me, a Notary
Public,

Scott Sherman Mitchell

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and duty acknowledged to
me that executed the same for
the uses and purposes therein expressed.

Notary Public *Irina Poloskova*
Udy



TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-15-015
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la Invención llamada "COMPUESTOS [3.2.0] HETEROCICLICOS Y
METODOS PARA USARLOS", documento escrito en inglés y en español.

0153 0115 0115 0115
0115 0115 0115 0115
0115 0115 0115 0115
0115 0115 0115 0115

Estado de California
Secretario de Estado
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Linda D. Rodriguez
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Linda D. Rodriguez, Notario Público, Estado de California

0115 0115 0115 0115
0115 0115 0115 0115
0115 0115 0115 0115
0115 0115 0115 0115

Certificado

5. en Sacramento, California
6. el día 15 de diciembre de 2006
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 335379
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/00 MINJUSTICIA
NITA ESCOBARDETAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

512774
Auto Escobar
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JAN 16 P 12 44
uos

JEFE DE LEGALIZACIONES
VIAJE DE BOGOTA D.C.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

Linda D. Rodriguez
Comisión #1523682
Notario Público-California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 31 de octubre de 2008

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de enero de 2007,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT

TRASPASO

284

The undersign,

Los abajo firmados

1. Rama Rao MANAM

1. Rama Rao MANAM

domiciled in

Domicillado en

1. 11633-3 Compass Point Drive
San Diego, California, 92126
United States of America

1. 11633-3 Compass Point Drive
San Diego, California 92126
Estados Unidos de América

hereby state under oath to be sole and true inventor
of

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
Inventor de

Colombia National Phase of PCT/US2005/014846
Entitled: [3.2.0] HETEROCYCLIC COMPOUNDS
AND METHODS OF USING THE SAME

Fase Nacional en Colombia de
PCT/US2005/014846
Titulada: COMPUESTOS [3.2.0]
HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS PARA
USARLOS

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos
sin reserva ni limitación, a favor de

Nereus Pharmaceuticals, Inc.

Nereus Pharmaceuticals, Inc.

A corporation organized and existing under the laws
of

Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de

Delaware, USA

Delaware, Estados Unidos de América

domiciled at

domicillada en

10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
United States of America

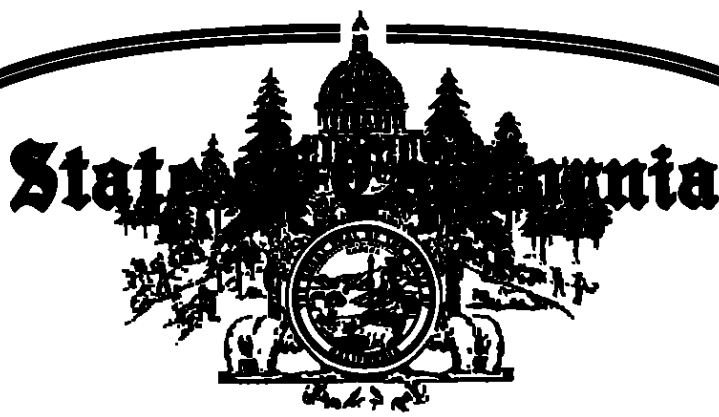
10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
Estados Unidos de América

all rights inherent to said invention, and that the
above mentioned corporation hereby is enabled to
apply, in its name, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia

Signature Rama Rao Manam

Date 12/4/06



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 LINDA D. RODRIGUEZ*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of LINDA D. RODRIGUEZ, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 15th day of December 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 335379*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*



[Handwritten Signature]

Secretary of State

[Handwritten Signature]



CERTIFICADO NOTARIAL

NOTARIAL CERTIFICATE

A los días del mes de
de 200 , compareció personalmente ante
mí, Notario Público,

On this 4th day of December
200 6 personally appeared before me, a Notary
Public, Rama Rao Naran

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and duly acknowledged to
me that executed the same for
the uses and purposes therein expressed.

Notario Público

Notary Public Linda D. Rodriguez



DATE 30

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-15-016
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la Invención llamada "COMPUESTOS [3.2.0] HETEROCICLICOS Y
METODOS PARA USARLOS", documento escrito en inglés y en español.

Estado de California

Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Linda D. Rodriguez
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Linda D. Rodriguez, Notario Público, Estado de California

Certificado

5. en Sacramento, California
6. el día 15 de diciembre de 2006
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 335385
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
Secretario de Estado

Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
CEAU.
NITA ESCOBARDETAMAYO

22

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

512774
Quita Escobar
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 JAN 16 P 12 44
ucb
JEFE DE LEGALIZACIONES
MONTAÑE DE BOGOTÁ D C

286

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

Linda D. Rodriguez
Comisión #1523882
Notario Público-California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 31 de octubre de 2008

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de enero de 2007,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

27

ASSIGNMENT

TRASPASO

284

The undersign,

Los abajo firmados

1. Katherine Anne MCARTHUR

1. Katherine Anne MCARTHUR

domiciled in

Domiciliado en

~~4-4833 Lenore Drive~~ 4564 71st Street
~~San Diego, California 92115~~ La Mesa, CA
United States of America 91941

1. 4564 71st Street
La Mesa, CA 91941
Estados Unidos de América

hereby state under oath to be sole and true inventor
of

Colombia National Phase of PCT/US2005/014846
Entitled: [3.2.0] HETEROCYCLIC COMPOUNDS
AND METHODS OF USING THE SAME

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
inventor de

Fase Nacional en Colombia de
PCT/US2005/014846
Titulada: COMPUESTOS [3.2.0]
HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS PARA
USARLOS

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos
sin reserva ni limitación, a favor de
Nereus Pharmaceuticals, Inc.

Nereus Pharmaceuticals, Inc.

A corporation organized and existing under the laws
of

Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de

Delaware, USA

Delaware, Estados Unidos de América

domiciled at

domiciliada en

10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
United States of America

10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
Estados Unidos de América

all rights inherent to said invention, and that the
above mentioned corporation hereby is enabled to
apply, in its name, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia

Signature



Date

12/09/06



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 LINDA D. RODRIGUEZ*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of LINDA D. RODRIGUEZ, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 15th day of December 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 335385*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*



[Handwritten Signature]

Secretary of State



CERTIFICADO NOTARIAL

NOTARIAL CERTIFICATE

A los días del mes de
de 200 , compareció personalmente ante
mí, Notario Público,

On this 5th day of December
200 6 personally appeared before me, a Notary
Public, Katherine A. McArthur

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and duly acknowledged to
me that executed the same for
the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

Linda D. Rodriguez

3178120
120508
3178125
120508



DATE 2/

2/

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-15-017
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la Invención llamada "COMPUESTOS [3.2.0] HETEROCICLICOS Y METODOS PARA USARLOS", documento escrito en inglés y en español.

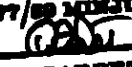
Estado de California
Secretario de Estado
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Linda D. Rodriguez
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Linda D. Rodriguez, Notario Público, Estado de California

Certificado

- | | |
|---|--|
| 5. en Sacramento, California | 6. el día 15 de diciembre de 2006 |
| 7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California | |
| 8. No. 335380 | |
| 9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California | 10. Firma: (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible) |

TRADUCCION OFICIAL
RES. 2177/03 MINJUSTICIA

NITA ESOCORAND TAMAYO

27

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

512757
Quinta Escobar
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 JAN 16 P 12:35
mas
JEFE DE LEGALIZACIONES
MINISTRE DE BOGOTA D.C.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

Linda D. Rodriguez
 Comisión #1523682
 Notario Público-California
 Condado de San Diego
 Mi Comisión Expira el 31 de octubre de 2008

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de enero de 2007,
 en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
 Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
 RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
 Anita Escobar de Tamayo
 ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT

The undersign,

1. Kin Sing LAM

domiciled in

1. 10951 Vereda Sol Del Dios
San Diego, California 92130
United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor
of

Colombia National Phase of PCT/US2005/014846
Entitled: [3.2.0] HETEROCYCLIC COMPOUNDS
AND METHODS OF USING THE SAME

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Nereus Pharmaceuticals, Inc.

A corporation organized and existing under the laws
of

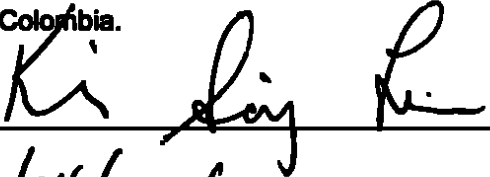
Delaware, USA

domiciled at

10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
United States of America

all rights inherent to said invention, and that the
above mentioned corporation hereby is enabled to
apply, in its name, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

Signature



Date

12/04/2006

TRASPASO

Los abajo firmados

1. Kin Sing LAM

Domiciliado en

1. 10951 Vereda Sol Del Dios
San Diego, California 92130
Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
inventor de

Fase Nacional en Colombia de
PCT/US2005/014846
Titulada: COMPUESTOS [3.2.0]
HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS PARA
USARLOS

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos
sin reserva ni limitación, a favor de

Nereus Pharmaceuticals, Inc.

Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de

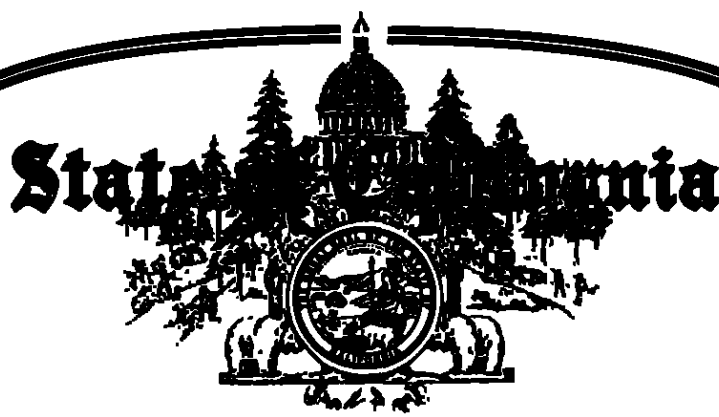
Delaware, Estados Unidos de América

domiciliada en

10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia

294



SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

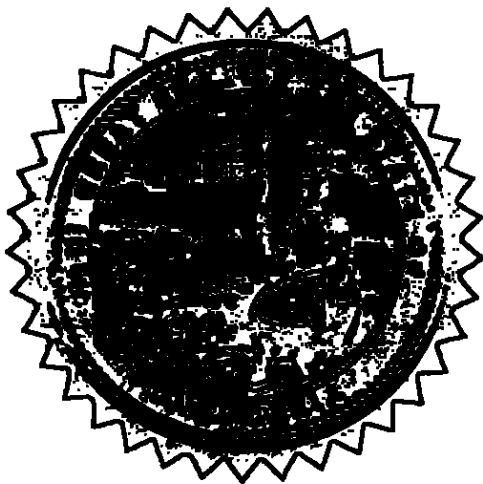
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
This public document
2. *has been signed by LINDA D. RODRIGUEZ*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of LINDA D. RODRIGUEZ, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 15th day of December 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 335380*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*



[Signature]
Secretary of State



CERTIFICAD NOTARIAL

NOTARIAL CERTIFICATE

296

A los días del mes de
de 200 , compareció personalmente ante
mí, Notario Público,

On this 4th day of December
200 personally appeared before me, a Notary
Public, Kin Sing Lam

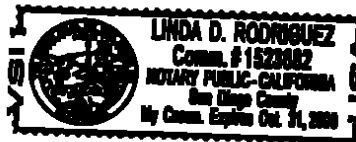
a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and duly acknowledged to
me that executed the same for
the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

Linda D. Rodriguez



NOTE 2

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-15-018
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la Invención llamada "COMPUESTOS [3.2.0] HETEROCICLICOS Y
METODOS PARA USARLOS", documento escrito en inglés y en español.

Estado de California
Secretario de Estado
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Linda D. Rodriguez
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Linda D. Rodriguez, Notario Público, Estado de California

Certificado

5. en Sacramento, California
6. el día 15 de diciembre de 2006
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 335381
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
REG. 2177/00 MINJUSTICIA
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

32

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

512756
Antu Escobar
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 JAN 16 P 12 35
MS
JEFE DE LEGALIZACIONES
ANTAFE DE BOGOTA D.C.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

Linda D. Rodríguez
Comisión #1523682
Notario Público-California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 31 de octubre de 2008

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de enero de 2007,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT

The undersign,

1. Saskia Theodora Comella NEUTEBOOM

domiciled in

1. ~~7685 Palmita Drive~~ 3240 Via Alicante
Apt 5402 SA
~~San Diego, California 92122~~ La Jolla, CA 92037
United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor
of
Colombia National Phase of PCT/US2005/014846
Entitled: [3.2.0] HETEROCYCLIC COMPOUNDS
AND METHODS OF USING THE SAME

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Nereus Pharmaceuticals, Inc.

A corporation organized and existing under the laws
of

Delaware, USA

domiciled at
10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
United States of America

all rights inherent to said invention, and that the
above mentioned corporation hereby is enabled to
apply, in its name, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

Signature 

Date 12/04/2006

TRASPAS

299

Los abajo firmados

1. Saskia Theodora Comella NEUTEBOOM

Domiciliado en

1. 3240 Via Alicante
SN La Jolla, CA 92037
Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
inventor de
Fase Nacional en Colombia de
PCT/US2005/014846
Titolada: COMPUESTOS [3.2.0]
HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS PARA
USARLOS

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos
sin reserva ni limitación, a favor de
Nereus Pharmaceuticals, Inc.

Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de

Delaware, Estados Unidos de América

domiciliada en

10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia

300

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 LINDA D. RODRIGUEZ*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of LINDA D. RODRIGUEZ, Notary Public,*
State of California

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 15th day of December 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 335381*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*



[Handwritten Signature]

Secretary of State



CERTIFICADO NOTARIAL

NOTARIAL CERTIFICATE

A los días del mes de
de 200 , compareció personalmente ante
mí, Notario Público,

On this 4th day of December
200 6 personally appeared before me, a Notary
Public, Saskia Theodora Cornelia
 Neuteboom

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and duly acknowledged to
me that executed the same for
the uses and purposes therein expressed.

Notary Public Linda D. Rodriguez



DATE

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-15-019
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la Invención llamada "COMPUESTOS [3.2.0] HETEROCICLICOS Y
METODOS PARA USARLOS", documento escrito en inglés y en español.

Estado de California
Secretario de Estado
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Linda D. Rodriguez
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Linda D. Rodriguez, Notario Público, Estado de California

Certificado

5. en Sacramento, California
6. el día 15 de diciembre de 2006
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 335382
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
Secretario de Estado

Por (firma: ilegible)

TRADUCCION OFICIAL
LE. 2177/00 MINJUSTICIA
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

512755
Quinta Escriban
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 JAN 16 P 02 35
uas
JEFE DE LEGALIZACIONES
- A N T A F E DE BOGOTÁ D. C.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

Linda D. Rodriguez
Comisión #1523682
Notario Público-California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 31 de octubre de 2008

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de enero de 2007,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
L.M. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT

TRASPASO

304

The undersign,

Los abajo firmados

1. Ta-Hsiang CHAO

1. Ta-Hsiang CHAO

domiciled in

Domiciliado en

1. 7016 Enders Avenue
San Diego, California 92122
United States of America

1. 7016 Enders Avenue
San Diego, California 92122
Estados Unidos de América

hereby state under oath to be sole and true inventor
of

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
inventor de

Colombia National Phase of PCT/US2005/014846
Entitled: [3.2.0] HETEROCYCLIC COMPOUNDS
AND METHODS OF USING THE SAME

Fase Nacional en Colombia de
PCT/US2005/014846
Titulada: COMPUESTOS [3.2.0]
HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS PARA
USARLOS

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos
sin reserva ni limitación, a favor de

Nereus pharmaceuticals, Inc.

Nereus Pharmaceuticals, Inc.

A corporation organized and existing under the laws
of

Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de

Delaware, USA

Delaware, Estados Unidos de América

domiciled at

domiciliada en

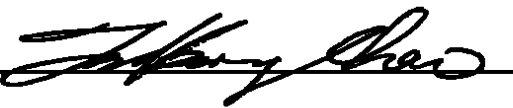
10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
United States of America

10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
Estados Unidos de América

all rights inherent to said invention, and that the
above mentioned corporation hereby is enabled to
apply, in its name, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia

Signature



Date

12/04/2006

305
State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

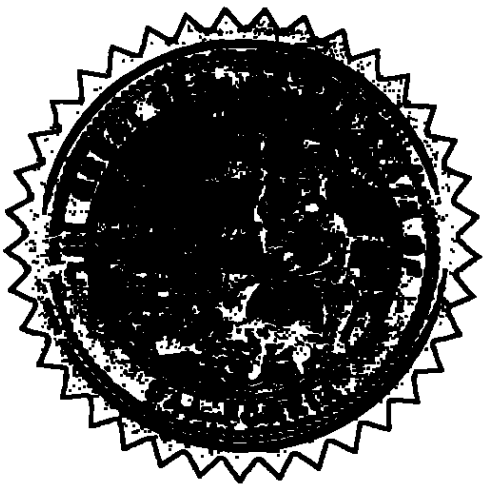
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by LINDA D. RODRIGUEZ
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of LINDA D. RODRIGUEZ, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

5. At Sacramento, California
6. the 15th day of December 2006
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 335382
9. Seal/Stamp:

10. Signature



[Handwritten Signature]

Secretary of State.



CERTIFICADO NOTARIAL

NOTARIAL CERTIFICATE

A los días del mes de
de 200 , compareció personalmente ante
mí, Notario Público,

On this 4th day of December
2006 personally appeared before me, a Notary
Public, Ta-Hsiang Chao

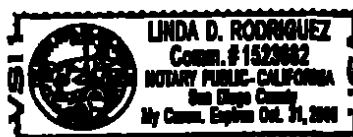
a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and duly acknowledged to
me that executed the same for
the uses and purposes therein expressed.

Notario Público

Notary Public

Linda D. Rodriguez



DATE

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-15-020
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la Invención llamada "COMPUESTOS [3.2.0] HETEROCICLICOS.Y
METODOS PARA USARLOS", documento escrito en inglés y en español.

Estado de California

Secretario de Estado

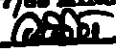
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Linda D. Rodriguez
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Linda D. Rodriguez, Notario Público, Estado de California

Certificado

5. en Sacramento, California
6. el día 15 de diciembre de 2006
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 335383
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
REG. 2177/88 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

512754
Quito Ecuador
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JAN 16 P 12 35
mas
JEFE DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE BOGOTA D.C.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

Linda D. Rodriguez
Comisión #1523682
Notario Público-California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 31 de octubre de 2008

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de enero de 2007,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT

The undersign,

1. Cheryl BILLSTROM

domiciled in

1. 5845 Friars Road

#1306

San Diego, California 92110

United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor
of

Colombia National Phase of PCT/US2005/014846

Entitled: [3.2.0] HETEROCYCLIC COMPOUNDS
AND METHODS OF USING THE SAME

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Nereus Pharmaceuticals, Inc.

A corporation organized and existing under the laws
of

Delaware, USA

domiciled at

10480 Wateridge Circle

San Diego, CA 92121

United States of America

all rights inherent to said invention, and that the
above mentioned corporation hereby is enabled to
apply, in its name, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

Signature Cheryl L. Billstrom

Date 12/04/06

TRASPASO

309

Los abajo firmados

1. Cheryl BILLSTROM

Domiciliado en

1. 5845 Friars Road

#1306

San Diego, California 92110

Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
inventor de

Fase Nacional en Colombia de
PCT/US2005/014846

Titulada: COMPUESTOS [3.2.0]
HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS PARA
USARLOS

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos
sin reserva ni limitación, a favor de

Nereus Pharmaceuticals, Inc.

Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de

Delaware, Estados Unidos de América

domiciliada en

10480 Wateridge Circle

San Diego, CA 92121

Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia

310

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

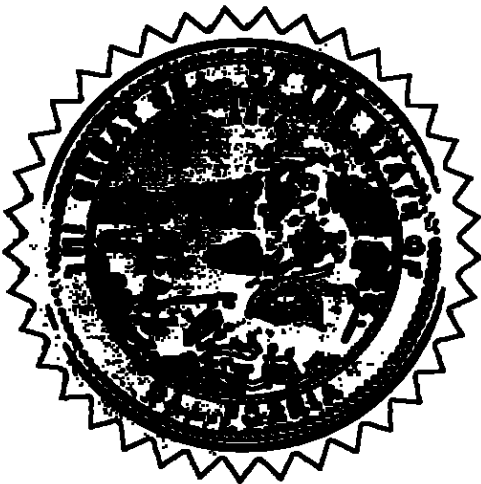
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
This public document
2. *has been signed by LINDA D. RODRIGUEZ*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of LINDA D. RODRIGUEZ, Notary Public,*
State of California

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 15th day of December 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 335383*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*



[Signature]

Secretary of State



CERTIFICADO NOTARIAL

NOTARIAL CERTIFICATE

A los días del mes de
de 200 , compareció personalmente ante
mí, Notario Público,

On this 4th day of December
200 personally appeared before me, a Notary
Public, Cheryl Billstrom

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing
document, and duly acknowledged to
me that executed the same for
the uses and purposes therein expressed.

Notario Público

Notary Public

Linda D. Rodriguez



TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-15-021
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por Linda M Lieberman
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de Linda M Lieberman, Notario Público, Condado de Chester, Commonwealth de Pennsylvania

Certificado

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 5. en Harrisburg, Pennsylvania | 6. el día 18 de diciembre de 2006 |
| 7. por Pedro A. Cortés, Secretario del Commonwealth de Pennsylvania | |
| 8. No. 200648065 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
| Secretario del Commonwealth, | Pedro A. Cortés: |
| de Pennsylvania | |

TRADUCCION OFICIAL
RES. 2177/06 MIN. JUSTICIA
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

Traspaso de la Invención llamada "COMPUESTOS [3.2.0] HETEROCICLICOS Y METODOS PARA USARLOS", documento escrito en inglés y en español.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

512753
Quito Ecuador
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 JAN 16 P 12 35
uob
JEFE DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE BOGOTA D.C.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

Commonwealth de Pennsylvania

Sello Notarial

**Linda M. Lieberman, Notario Público
Easttown Twp., Condado de Chester
Mi Comisión Expira el 10 de julio de 2009**

Miembro, Asociación de Notarios de Pennsylvania

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de enero de 2007,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

APOSTILLE**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by **LINDA M LIEBERMAN**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp **LINDA M LIEBERMAN, NOTARY PUBLIC, CHESTER COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

Certified

5. at **Harrisburg, Pennsylvania**
6. The **18th** day of **December, 2008**
7. by **Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania**
8. No : **200848085**
9. Seal/Stamp
10. Signature



Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés

ASSIGNMENT

TRASPASO

315

The undersign,

Los abajo firmados

1. Benjamin NICHOLSON

1. Benjamin NICHOLSON

domiciled in

Domiciliado en

1. ~~3896 Goldfinch Street~~ 108 WINCHESTER RD.

1.

~~San Diego, California 92103~~ MERION STATION, PA 19066

108 Winchester Rd.

~~United States of America~~ USA

Merion Station, PA 19066

Estados Unidos de América

hereby state under oath to be sole and true inventor
of

Colombia National Phase of PCT/US2005/014846
Entitled: [3.2.0] HETEROCYCLIC COMPOUNDS
AND METHODS OF USING THE SAME

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
inventor de

Fase Nacional en Colombia de
PCT/US2005/014846
Titolada: COMPUESTOS [3.2.0]
HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS PARA
USARLOS

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos
sin reserva ni limitación, a favor de

Nereus Pharmaceuticals, Inc.

Nereus Pharmaceuticals, Inc.

A corporation organized and existing under the laws
of

Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de

Delaware, USA

Delaware, Estados Unidos de América

domiciled at

domiciliada en

10480 Wateridge Circle

10480 Wateridge Circle

San Diego, CA 92121

San Diego, CA 92121

United States of America

Estados Unidos de América

all rights inherent to said invention, and that the
above mentioned corporation hereby is enabled to
apply, in its name, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia

Signature

Date


11/30/06

CERTIFICADO NOTARIAL

NOTARIAL CERTIFICATE

316

A los días del mes de
de 200 , compareció personalmente ante
mí, Notario Público.

On this 30th day of NOVEMBER
200 6 personally appeared before me, a Notary
Public, LINDA M. LIEBERMAN

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person
described in and who ~~has~~ executed the foregoing
document, and duly acknowledged to
me that he executed the same for
the uses and purposes therein expressed.

Notary Public Linda M. Lieberman

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Notarial Seal
Linda M. Lieberman, Notary Public
Easttown Twp., Chester County
My Commission Expires July 10, 2009
Member, Pennsylvania Association of Notaries

312

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente NEREUS.091VP	PARA FUTURAS ACCIONES ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2005/014846	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29/04/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 30/04/2004
Solicitante NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☐ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, la cual es el lenguaje de una traducción suministrada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. I

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla No. II)

3. ☒ Falta unidad de invención (ver Casilla No. III)

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla No. IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/US2005/014846

318

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

ver hoja adicional

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☒ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:
 ver anexo

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

12

INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUACIÓN DE PCT/ISA/210

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, tal como sigue:

1. Reivindicaciones 1-2, 5-7, 9-12, 18-19, 21-24, 28-30, 37-51, 53-64 (todas en parte)

Relacionadas con los compuestos de fórmula I en los cuales R_3 es un halógeno, sus composiciones y el uso de los mismos

2. Reivindicaciones 1 (en parte), 4, 5-12 (en parte), 13, 14, 16, 17, 18-19 (en parte), 20, 21-30 (en parte), 31-33, 37-51 (en parte), 52, 53-64 (en parte)

Relacionadas con los compuestos de fórmula I en los cuales R_3 es un metilo y R_2 comprende al menos un ciclo, sus composiciones y el uso de los mismos

—

3. Reivindicaciones 1-2 (en parte), 3, 5-10 (en parte), 21-27 (en parte), 37-51 (en parte), 53-64 (en parte)

Relacionadas con los compuestos de fórmula I en los cuales R_3 es un metilo y R_2 no comprende un ciclo, sus composiciones y el uso de los mismos

4. Reivindicaciones 1-2, 5-7, 9-12, 18-19, 21-24, 28-30, 37-51, 53-64 (todas en parte)

Relacionadas con los compuestos de fórmula I en los cuales R_3 es un alquilo C_2-C_{24} , alquenilo insaturado C_2-C_{24} , C_2-C_{24} insaturado, acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxycarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, fenilo, cicloalquilacilo, alquiltio, ariltio, carboxi y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, hidroxilo, oxisulfonilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboniloxi, nitro, azido, ciano, sus composiciones y el uso de los mismos

—

5. Reivindicaciones 34-36

Relacionadas con los compuestos de fórmula VI, sus composiciones y el uso de los mismos

—

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/014846

320

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

INV. C07D491/04 C07D207/12 C07F5/02 A61K31/407

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

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

C07D C07F A61K

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

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

EPO-Internacional, BEILSTEIN Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	FELING ROBERT H Y COL: "Salinosporamida A: un inhibidor de proteasoma altamente citotóxico de una fuente microbiana novedosa, una bacteria marina del nuevo género salinospora" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, WILEY VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, vol. 42, no. 3, 20 de Enero de 2003 (2003-01-20), páginas 355-357, XP002304842 ISSN: 1433-7851 página 355; compuesto 1	1-64
A	WO 99/15183 A (PROSCRIPT INC; ELLIOT, PETER; ADAMS, JULIAN; PLAMONDON, LOUIS) 1 de Abril de 1999 (1999-04-01) página 1, líneas 16, 17 página 3, líneas 3, 4 página 18; compuestos 3A-E	1-64

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 25 de Septiembre de 2006	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 29.12.2006
Nombre y dirección de correo de la ISA/ Oficina de Patentes Europea, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Jeanjean, Fabien

32

**Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/014846**

321

Forma PCT/ISA/210 (anexo familia de patentes) (Abril 2005)

PATENT COOPERATION TREATY
PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference NERIUS . 091VP		FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/014845	International filing date (day/month/year) 29/04/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/04/2004	
Applicant NERIUS PHARMACEUTICALS, INC			

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 28.1(a))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/014846

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-2, 5-7, 9-12, 18-19, 21-24, 28-30, 37-51, 53-64 (all part)

related to the compounds of formula I in which R3 is a halogen, their compositions and the use thereof

2. claims: 1 (part), 4, 5 -12 (part), 13, 14, 16, 17, 18 -19 (part), 20, 21-30 (part), 31-33, 37-51 (part), 52, 53-64 (part)

related to the compounds of formula I in which R3 is a methyl and R2 comprises at least a cycle, their compositions and the use thereof

3. claims: 1-2 (part), 3, 5 -10 (part), 21-27 (part), 37-51 (part), 53-64 (part)

related to the compounds of formula I in which R3 is a methyl and R2 does not comprise a cycle, their compositions and the use thereof

4. claims: 1-2, 5 -7, 9-12, 18-19, 21-24 , 28-30, 37-51, 53-64 (all part)

related to the compounds of formula I in which R3 is a C2-C24 alkyl, unsaturated C2-C24 alkenyl, unsaturated C2-C24, acyl, acyloxy, alkylloxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, heteroaryl, arylalkoxy carbonyl, alkoxy carbonylacyl, phenyl, cycloalkylacyl, alkylthio, arylthio, carboxy and halogenated alkyl including polyhalogenated alkyl, hydroxy, oxysulfonyl, amino, aminocarbonyl, aminocarboxyloxy, nitro, azido, cyano their compositions and the use thereof.

5. claims: 34-36

related to the compounds of formula VI, their compositions and the use thereof

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/014846

325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Inv. C07D491/84 C07D287/12 C07F5/02 A61K31/407		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07F A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Classification of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FELING ROBERT H ET AL: "Salinosporamide A: a highly cytotoxic proteasome inhibitor from a novel microbial source, a marine bacterium of the new genus salinospora" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, WILEY VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, vol. 42, no. 3, 20 January 2003 (2003-01-20), pages 355-357, XP002304842 ISSN: 1433-7851 page 355; compound 1	1-64
A	WO 99/15183 A (PROSCRIPT INC; ELLIOT, PETER; ADAMS, JULIAN; PLAMONDON, LOUIS) 1 April 1999 (1999-04-01) page 1, lines 16,17 page 3, lines 3,4 page 18; compounds 3A-E	1-64
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family across.		
* Special categories of cited documents : "X" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "T" earlier document but published on or after the international filing date "1" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority claim claimed "I" later document published after the international filing date or priority claim and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 September 2006		Date of mailing of the international search report 29.12.2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. Box 2916 Patenkamp 2 NL - 2000 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 240-0240, Telex 31 051 epo nl, Fax: (+31-70) 240-0010		Authorized officer Jeanjean, Fabien

Form PCT/ISAR/10 (national sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2005/014846

326

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
W0 9915183	A	01-04-1999	AU	9580098 A		12-04-1999
			CA	2384622 A1		01-04-1999
			EP	1017398 A1		12-07-2000
			JP	2001517631 T		09-10-2001

From PCT/US2005/014846 (patent family member) (April 2005)

RECEIVED
NEWPORT INC.
JAN 08 2007
KNOX, MARTENS
OLSON & BEAR, LLP

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/014846	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29.04.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30.04.2004																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D491/04 C07D207/12 C07F5/02 A61K31/407																											
Solicitante NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases de la opinión</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.				☒	Casilla No. I	Bases de la opinión	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases de la opinión																									
☐	Casilla No. II	Prioridad																									
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																									
☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación																									
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de la ISA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Fecha de terminación de esta opinión ver forma PCT/ISA/210	Funcionario Autorizado Jeanjean, Fabien Teléfono No. +49 89 2399-2920																								

Casilla No. I Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión ha sido establecida con base en:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, la cual es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
- ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
- ☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
- ☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
- ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 1-2 (parcialmente), 3-4, 5-7 (parcialmente), 8, 9-12 (parcialmente), 13-17, 18-19 (parcialmente), 20, 21-24 (parcialmente), 25-27, 28-30 (parcialmente), 31-36, 37-38 (parcialmente), 39-51 (aplicabilidad industrial), 52, 53-61 (aplicabilidad industrial), 62-63 (parcialmente), 64 (aplicabilidad industrial)

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 39-51, 53-61, 64 (aplicabilidad industrial) se refieren a la siguiente materia objeto la cual no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):

- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):

- ☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 1-2 (parcialmente), 3-4, 5-7 (parcialmente), 8, 9-12 (parcialmente), 13-17, 18-19 (parcialmente), 20, 21-24 (parcialmente), 25-27, 28-30 (parcialmente), 31-36, 37-51 (parcialmente), 52, 53-64 (parcialmente)

- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

- ☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

- ☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

- ☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b).

- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

- ☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales

Casilla No. IV Falta de unidad de invención

1. ☒ En respuesta a la invitación (Forma PCT/ISA/206) para pagar derechos adicionales, el solicitante ha, dentro del límite de tiempo aplicable:
- ☐ pagado derechos adicionales.
- ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta y, donde aplique, el derecho de protesta.
- ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta pero el derecho de protesta aplicable no pagado.
- ☒ no pagado derechos adicionales.
2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se ha cumplido y escogió no invitar al solicitante para que pague derechos adicionales.
3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es
- ☐ se ha cumplido.
- ☒ no se ha cumplido por las siguientes razones:
- ver hoja separada
4. Por consiguiente, este reporte ha sido establecido con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:
- ☐ todas las partes.
- ☒ las partes que se relacionan con las reivindicaciones Nos. 1-2, 5-7, 9-12, 18-19, 21-24, 28-30, 37-51, 53-64 (todas parcialmente)

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43b/a.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-2, 5-7, 9-12, 18-19, 21-24, 28-30, 37-51, 53-64 (todas parcialmente) No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones No: Reivindicaciones 1-2, 5-7, 9-12, 18-19, 21-24, 28-30, 37-51, 53-64 (todas parcialmente)
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-2, 5-7, 9-12, 18-19, 21-24, 28-30, 37-38, 62-63 (todas parcialmente) No Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Ítem III.

Esta Autoridad considera que la materia objeto con la que se relacionan las reivindicaciones 39 a 51, 53 a 61, 64 están cubiertas por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de esas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Re Ítem IV.

Las invenciones separadas son:

Esta Autoridad considera que hay 5 invenciones cubiertas por las reivindicaciones, las cuales se indican a continuación:

I: Las reivindicaciones 1 a 2, 5 a 7, 9 a 12, 18 a 19, 21 a 24, 28 a 30, 37 a 51, 53 a 64 (todas en parte), relacionadas con los compuestos de fórmula I en los cuales R_3 es un halógeno, sus composiciones y el uso de estos.

II: Las reivindicaciones 1 (en parte), 4, 5 a 12 (en parte), 13, 14, 16, 17, 18 a 19 (en parte), 20, 21 a 30 (en parte), 31 a 33, 37 a 51 (en parte), 52, 53 a 64 (en parte), relacionadas con los compuestos de fórmula I en los cuales R_3 es un metilo y R_2 comprende al menos un ciclo, sus composiciones y el uso de los mismos.

III: Las reivindicaciones 1 a 2 (en parte), 3, 5 a 10 (en parte), 21 a 27 (en parte), 37 a 51 (en parte), 53 a 64 (en parte), relacionadas con los compuestos de fórmula I en los cuales R_3 es un metilo y R_2 no comprende un ciclo, sus composiciones y el uso de los mismos.

IV: Las reivindicaciones 1 a 2, 5 a 7, 9 a 12, 18 a 19, 21 a 24, 28 a 30, 37 a 51, 53 a 64 (todas en parte), relacionadas con los compuestos de fórmula I en los cuales R_3 es un alquilo C_2-C_{24} , alquenilo C_2-C_{24} insaturado, C_2-C_{24} insaturado, acilo, aciloxilo, alquiloxicarboniloxilo, ariloxycarboniloxilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, fenilo, cicloalquilacilo, alquiltio, ariltio, carboxilo y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, hidroxilo, oxisulfonilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxilo, nitro, azido, ciano, sus composiciones y el uso de los mismos.

V: Las reivindicaciones 34 a 36, relacionadas con los compuestos de fórmula VI, sus composiciones y uso de los mismos.

Las razones por las cuales las invenciones no están tan relacionadas como para formar un único concepto inventivo general, como lo requiere la Regla 13.1 del PCT, son las siguientes:

D1 representa el arte previo más cercano para la presente solicitud, revelando la salinosporamida A, la cual exhibe citotoxicidad potente a células cancerígenas y parece ser un inhibidor del proteasoma 20S (ver p. 355, esquema 1). Este compuesto está excluido por el solicitante mediante una condición. De acuerdo con D2, el complejo 20S es el núcleo proteolítico de un complejo 26S que degrada o procesa proteínas conjugadas a ubiquitina (ver p. 1, l. 16 a 17). Adicionalmente, los inhibidores del proteasoma bloquean la degradación I κ B- α y la activación de Nf-kB (ver p. 3, l. 3 a 4).

El problema técnico que subyace en las presentes reivindicaciones es visto como la provisión de compuestos adicionales para el tratamiento de cáncer y otros desórdenes relacionados con el proteasoma o Nf-kB.

En vista de los compuestos de D1 anteriormente mencionados, los diferentes grupos de compuestos relacionados con las invenciones anteriormente mencionadas no comparten una característica técnica especial común como lo requiere la Regla 13.2 del PCT. Por lo tanto, la solicitud carece de unidad de invención (Regla 13.1 del PCT). Sólo se realizó la búsqueda para la primera invención.

Re Ítem V.

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial de la primera invención; referencias y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: "Salinosporamida A: Un Inhibidor del Proteasoma Altamente Citotóxico a partir de una Novedosa Fuente Microbiana, una Bacteria Marina del nuevo Género *Salinospora*", Feling R. H., Buchanan G. O., Mincer T. J., Kauffman C.A., Jensen, P.R., Fenical W., *Angewandte Chemie International Edition*, 2003, 42, 3, 355-357

D2: WO 9915183

2. Novedad

2.1 La materia objeto de las reivindicaciones 1 a 2, 5 a 7, 9 a 12, 18 a 19, 21 a 24, 28 a 30, 37 a 51, 53 a 64 (todas en parte) aparentemente son novedosas a la luz del Artículo 33(2) del PCT.

2.2 El documento D1 revela (las referencias en paréntesis aplican a este documento): la salinosporamida A (p. 355, esquema 1, compuesto 1), la cual es excluida por el solicitante del alcance de la fórmula I, mediante una condición.

El compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 y de las reivindicaciones dependientes 2, 5 a 7, 9 a 12, 18 a 19, 21 a 24, 28 a 30, parece ser novedoso *vis-à-vis* D1.

El mismo razonamiento aplica, *mutatis mutandis*, a la materia objeto de las reivindicaciones correspondientes 37 a 51, 53 a 64, la cual es por lo tanto considerada novedosa *vis-à-vis* D1.

2.3 El documento D2 revela (las referencias en paréntesis aplican a este documento): los compuestos 3a a 3e (p. 18, esquema 2). Los compuestos de la presente solicitud difieren en que R₃ no puede representar un hidrógeno.

El compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 y de las reivindicaciones dependientes 2, 5 a 7, 9 a 12, 18 a 19, 21 a 24, 28 a 30, parece ser novedoso *vis-à-vis* D2.

El mismo razonamiento aplica, *mutatis mutandis*, a la materia objeto de las reivindicaciones correspondientes 37 a 51, 53 a 64, la cual es por lo tanto considerada novedosa *vis-à-vis* D2.

3. Nivel Inventivo

3.1 La presente solicitud no parece cumplir los criterios del Artículo 33(1) del PCT, porque la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 2, 5 a 7, 9 a 12, 18 a 19, 21 a 24, 28 a 30, 37 a 51, 53 a 64 (todas en parte), no involucra nivel inventivo a la luz del Artículo 33(3) del PCT.

3.2 El documento D1 se considera el arte previo más cercano a la materia objeto de la reivindicación 1, y revela (las referencias entre paréntesis aplican a este documento): salinosporamida A (p. 355, cpd. 1, esquema 1), la cual exhibe una potente citotoxicidad a células de cáncer y parece ejercer sus efectos citotóxicos a través de la inhibición del proteasoma 20S (p. 355). Los compuestos de la primera invención difieren en que R₃ es un halógeno en vez de un metilo.

El problema a resolver por la presente invención puede ser visto como la provisión de compuestos adicionales inhibidores del proteasoma para el tratamiento del cáncer.

No hay ejemplos en la descripción de compuestos de la primera invención que muestren una inhibición de proteasoma. Parece que los compuestos de la primera invención no resuelven el problema anteriormente mencionado. Por lo tanto, no puede reconocerse un nivel inventivo para los compuestos de la reivindicación 1 y de las reivindicaciones dependientes 2, 5 a 7, 9 a 12, 18 a 19, 21 a 24, 28 a 30.

El mismo razonamiento aplica, mutatis mutandis, a la materia objeto de las reivindicaciones correspondientes 37 a 51, 53 a 64, la cual por lo tanto también es considerada no inventiva.

Observaciones

1. El término "profármaco", usado en las reivindicaciones 1, 5, 25, 31, 39, 44, 46, 47, 50, 53, 60 a 63 no es considerado claro. Se le da una carga indebida a la persona versada en la materia cuando tiene que decidir qué compuestos están comprendidos por el término profármaco.
2. El término "variante" usado en las reivindicaciones 1, 5, 25 y 31 es vago y poco claro y deja al lector dudando respecto al significado de la característica técnica a la cual se refiere, llevando entonces a que la definición de la materia objeto de dicha(s) reivindicación(es) es poco clara, Artículo 6 del PCT.
3. Existe un error obvio en las reivindicaciones 36, 37, 39, 44, 46, 47, 48 y 50 en donde la composición farmacéutica reclamada (o métodos reclamados) comprende (o usan) un compuesto de las reivindicaciones 46 y 49 (relacionadas con métodos).
4. Los términos "alquilo", "alquenilo", "alcoxilo", están definidos en la descripción (ver p. 72, par. 298) como un hidrocarburo o un éter "sustituido o no sustituido". Esta definición no corresponde al significado común dado para estos términos en química orgánica. Esta inconsistencia entre la descripción y las reivindicaciones debe eliminarse.
5. La afirmación vaga e imprecisa "espíritu de la invención" en la descripción en la página 156 (par 510 y 511), implica que la materia objeto para la cual se busca protección puede ser diferente a la definida en las reivindicaciones, lo que resulta en una falta de claridad (Artículo 6 del PCT), cuando se usa para interpretarlas.

6. La afirmación "la invención descrita aquí ilustrativamente de manera apropiada puede ser practicada en la ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no se hayan revelado específicamente aquí", deja la impresión de que no se revelan todas las características técnicas para llevar a cabo la invención. Por lo tanto, parece que hay una falta de revelación en la presente invención.

7. Contrario a los requisitos de la Regla 5.1(a)(ii) del PCT, el estado de la técnica relevante, revelado en el documento D1 no se menciona en la descripción, ni se ha identificado allí ese documento.

PATENT COOPERATION TREATY

337

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/014846

International filing date (day/month/year)
29.04.2005

Priority date (day/month/year)
30.04.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D491/04 C07D207/12 C07F5/02 A61K31/07

Applicant
NERUES PHARMACEUTICALS, INC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-53338 Mainz
Tel. +49 69 2389-0 Telex: 523838 epou d
Fax: +49 69 2389-4485

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Jeanjean, Fabien
Telephone No. +49 69 2389-2282



37

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/014848

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.8(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/014848

339

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

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

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 1-2 (part), 3-4, 5-7 (part), 8, 9-12 (part), 13-17, 18-19 (part), 20, 21-24 (part), 25-27, 28-30 (part), 31-36, 37-58 (part), 59-61 (industrial applicability), 52, 53-61 (industrial applicability), 62-63 (part), 64 (industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 59-61, 53-61, 64 (industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international search (specify):
- see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (specify):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1-2 (part), 3-4, 5-7 (part), 8, 9-12 (part), 13-17, 18-19 (part), 20, 21-24 (part), 25-27, 28-30 (part), 31-36, 37-51 (part), 52, 53-64 (part),
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

340

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/014846

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☒ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-2, 5-7, 9-12, 18-19, 21-24, 28-30, 37-51, 53-64 (all part)

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-2, 5-7, 9-12, 18-19, 21-24, 28-30, 37-51, 53-64 (all part)
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-2, 5-7, 9-12, 18-19, 21-24, 28-30, 37-51, 53-64 (all part)
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-2, 5-7, 9-12, 18-19, 21-24, 28-30, 37-38, 62-63 (all part)
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

17

3A1

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/014848

Re Item III.

Claims 39 to 51, 53 to 61, 64 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item IV.

The separate inventions are:

This Authority considers that there are 5 inventions covered by the claims indicated as follows:

I: Claims 1 to 2, 5 to 7, 9 to 12, 18 to 19, 21 to 24, 28 to 30, 37 to 51, 53 to 64 (all part) related to the compounds of formula I in which R_1 is a halogen, their compositions and the use thereof

II: Claims 1 (part), 4, 5 to 12 (part), 13, 14, 16, 17, 18 to 19 (part), 20, 21 to 30 (part), 31 to 33, 37 to 51 (part), 52, 53 to 64 (part) related to the compounds of formula I in which R_1 is a methyl and R_2 comprises at least a cycle, their compositions and the use thereof

III: Claims 1 to 2 (part), 3, 5 to 10 (part), 21 to 27 (part), 37 to 51 (part), 53 to 64 (part), related to the compounds of formula I in which R_1 is a methyl and R_2 does not comprise a cycle, their compositions and the use thereof

IV: Claims 1 to 2, 5 to 7, 9 to 12, 18 to 19, 21 to 24, 28 to 30, 37 to 51, 53 to 64 (all part) related to the compounds of formula I in which R_1 is a C_2-C_{24} alkyl, unsaturated C_2-C_{24} alkenyl, unsaturated C_2-C_{24} acyl, acyloxy, alkylloxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, heteroaryl, arylalkoxy carbonyl, alkoxy carbonylacyl, phenyl, cycloalkylacyl, alkylthio, arylthio, carboxy and halogenated alkyl including polyhalogenated alkyl, hydroxy, oxysulfonyl, amino, aminocarbonyl, aminocarboxyloxy, nitro, azido, cyano their compositions and the use thereof.

V: Claims 34 to 36 related to the compounds of formula VI, their compositions and the use thereof

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/014848

The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

The closest prior art for the present application is represented by D1 disclosing the salinosporamide A which exhibits potent cancer cell cytotoxicity and appears to be a 20S proteasome inhibitor (see p. 355, scheme 1). This compound is excluded by the applicant with a proviso. According to D2 the 20S complex is the proteolytic core of a 26S complex that degrades or processes ubiquitin-conjugated proteins (see p. 1, l. 16 to 17)). Furthermore proteasome inhibitors block I κ B- α degradation and activation of NF- κ B (see p. 3, l 3 to 4).

The technical problem underlying the present claims is seen as the provision of further compounds for the treatment of cancer and other proteasome or NF- κ B related disorders.

In view of the above mentioned compounds of D1, the different groups of compounds related to the above-mentioned inventions do not share a common special technical feature as required by rule 13.2 PCT. Therefore the application lacks of unity of invention (Rule 13.1 PCT).

Only the first invention has been searched.

Re Item V.

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

1 Reference is made to the following document:

D1 : "Salinosporamide A: A Highly Cytotoxic Proteasome Inhibitor from a Novel Microbial Source, a Marine Bacterium of the New Genus *Salinospora*", Felling R. H., Buchanan G. O., Mincer T. J., Kauffman C. A., Jensen, P. R., Fenical W., *Angewandte Chemie International Edition*, 2003, 42, 3, 355-357

D2 : WO9915183

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/014848

2 Novelty

2.1 The subject-matter of claims 1 to 2, 5 to 7, 9 to 12, 18 to 19, 21 to 24, 28 to 30, 37 to 51, 53 to 64 (all part) appears to be new in the sense of Article 33(2) PCT.

2.2 The document D1 discloses (the references in parentheses applying to this document): the salinosporamide A (p. 355, scheme 1, compound 1) which is excluded with a proviso by the applicant from the scope of formula I.

The compound of formula I of claim 1 and of the dependent claims 2, 5 to 7, 9 to 12, 18 to 19, 21 to 24, 28 to 30 appears to be new vis-à-vis D1.

The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of the corresponding claims 37 to 51, 53 to 64 which therefore are also considered new vis-à-vis D1.

2.3 The document D2 discloses (the references in parentheses applying to this document): the compounds 3a to 3e (p. 18, scheme 2). The compounds of the present application differ in that R₄ cannot represent a hydrogen.

The compound of formula I of claim 1 and of the dependent claims 2, 5 to 7, 9 to 12, 18 to 19, 21 to 24, 28 to 30 appears to be new vis-à-vis D2.

The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of the corresponding claims 37 to 51, 53 to 64 which therefore are also considered new vis-à-vis D2.

3 Inventive step

3.1 The present application appears to not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 to 2, 5 to 7, 9 to 12, 18 to 19, 21 to 24, 28 to 30, 37 to 51, 53 to 64 (all part) does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

3.2 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and discloses (the references in parentheses applying to this document): salinosporamide A (p. 355, cpd. 1, scheme 1) which exhibits potent cancer cell cytotoxicity and appears to exert its cytotoxic effects through inhibition of the 20S proteasome (p. 355). The compounds of the first invention differ in that R₄ is a halogen instead of a methyl.

304

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/014848

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of further compounds inhibitor of proteasome for the treatment of cancer. There are no examples in the description of compounds of the first invention showing an inhibition of proteasome. It seems that the compounds of the first invention do not solve the problem above mentioned. An inventive step cannot therefore be acknowledged for the compounds of claim 1 and the dependent claims 2, 5 to 7, 9 to 12, 18 to 19, 21 to 24, 28 to 30.

The same reasoning applies, *mutatis mutandis*, to the subject-matter of the corresponding claims 37 to 51, 53 to 64 which therefore are also considered not inventive.

Remarks

1 The term "prodrug" used in claims 1, 5, 25, 31, 39, 44, 46, 47, 50, 53, 60 to 63 is considered unclear. The person skilled in the art is left to an undue burden when he has to decide which compounds are encompassed by the term prodrug.

2 The term "variant" used in claims 1, 5, 25 and 31 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim/s unclear, Article 6 PCT.

3 There is an obvious error in claims 36, 37, 39, 44, 46, 47, 48, and 50 wherein the claimed pharmaceutical composition (or methods) comprises (or use) a compound of claims 46 and 49 (related to methods).

4 The terms "alkyl", "alkenyl", "alkoxy" are defined in the description (see p. 72, par. 298) as a "unsubstituted or substituted" hydrocarbon or ether. This definition does not correspond to the common meaning given for these terms in organic chemistry. This inconsistency between the description and the claims has to be removed.

5 The vague and imprecise statement "spirit of invention" in the description on page 156 (par 510 and 511) implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity (Article 6 PCT) when used to interpret them.

6 The statement "the invention illustratively described herein suitably can be

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/014848

practised in the absence of any element or elements, limitation or limitations which is not specifically disclosed herein" lets the impression that not all the technical features for performing the invention are disclosed. It seems therefore that there is a lack of disclosure of the present invention.

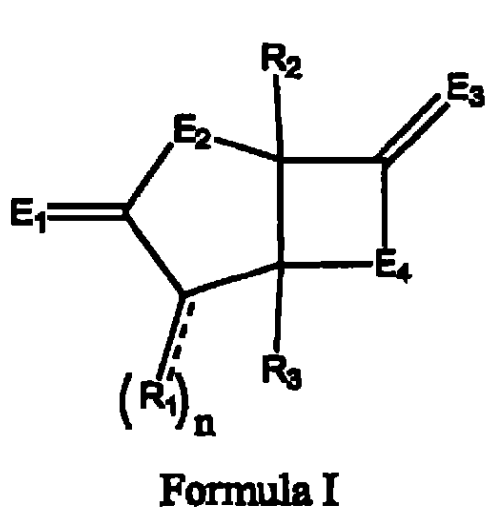
7 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor are this document identified therein.

RECEIVED
NEWPORT INT.
JAN 08 2007
KNOBBE, MARTENS
OLSON & BEAR, LLP

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la Formula I y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármaco de los mismos:

5



en donde las líneas punteadas indican que el enlace designado es un enlace simple o un enlace doble, y en donde R_1 puede ser seleccionado por separado del grupo que consiste de un hidrógeno, un halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los residuos siguientes: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} o alquinilo C_2-C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxycarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nítro, azido, fenilo, cicloalquilacilo, hidroxil, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, en donde n es igual a 1 o 2, y si n es igual a 2, entonces R_1 puede ser igual o diferente;

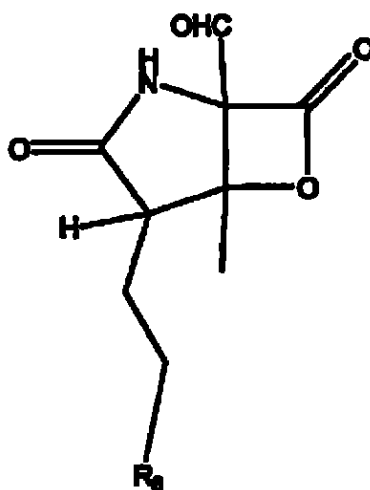
en donde R_2 , se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} o alquinilo C_2-C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxycarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboniloxi, nítro, azido, fenilo, cicloalquilacilo, hidroxil, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxil, ciano y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado;

en donde R_3 puede seleccionarse del grupo que consiste de halógeno, variantes mono-substituidas, poli-substituidas o no substituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} o alquinilo C_2-C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquiloxicarbonilo, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxil carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, cicloalquilacilo, hidroxil, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxil, ciano y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado;

en donde cada uno de E_1 , E_2 , E_3 y E_4 es un heteroátomo substituido o no substituido; y

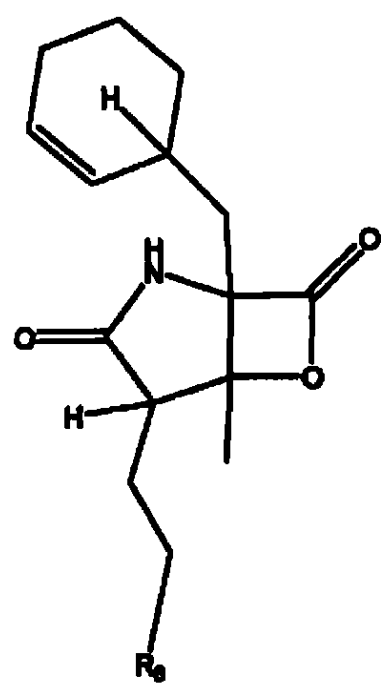
con la condición que la Formula I no es el Compuesto II-16 o Compuesto II-17.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R_2 es un formilo.
3. El compuesto de la Reivindicación 2, en donde el compuesto:



en donde R₃ se selecciona del grupo que consiste de H, F, Cl, Br e I.

4. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el compuesto es:

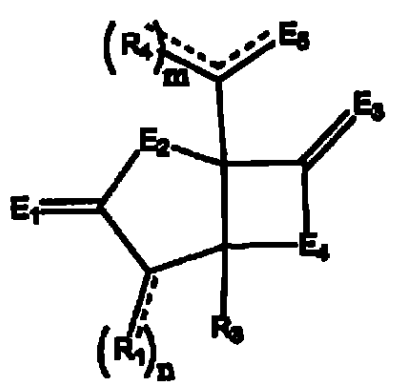


5

en donde R₃ se selecciona del grupo que consiste de H, F, Cl, Br e I.

5. Un compuesto que tiene la estructura de la Formula II, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármacos de los mismos:

10



Formula II

en donde las líneas punteadas indican que el enlace designado es un enlace simple o un enlace doble, y en donde R₁ puede ser seleccionado por separado del grupo que consiste de un hidrógeno, un halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los residuos siguientes:

15

alquilo C_1-C_{24} saturado, alqueno C_2-C_{24} o alquino C_2-C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquiloxicarbonilo, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboilo, nitró, azido, fenilo, hidróxido, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, en donde n es igual a 1 o 2, y si n es igual a 2, entonces R_1 puede ser igual o diferente;

en donde R_3 puede seleccionarse del grupo que consiste de un halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alqueno C_2-C_{24} o alquino C_2-C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquiloxicarbonilo, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboilo, nitró, azido, fenilo, hidróxido, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado;

en donde R_4 puede seleccionarse por separado del grupo que consiste de un halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alqueno C_2-C_{24} o alquino C_2-C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquiloxicarbonilo, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboilo, nitró, azido, fenilo, hidróxido, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, y m es igual a 1 o 2, y si m es igual a 2, entonces R^4 puede ser igual o diferente;

en donde cada uno de E_1 , E_2 , E_3 , E_4 y E_5 puede ser un heteroátomo sustituido o no sustituido; y

con la condición que la Fórmula II no es el Compuesto II-16 o el Compuesto II-17.

6. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde E_5 se selecciona del grupo que consiste de OH, O, S, N, NH, NH₂, NOH, NHOH, OR₁₀, SR₁₁, NR₁₂ Y NHOR₁₃, en donde R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno por separado

del grupo que consiste de hidrógeno, y un alquilo, acilo, arilo y heteroarilo sustituido o no sustituido.

5 7. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde n es igual a 1 o 2, y en donde n es igual a 2, al menos un R_1 es CH_2CH_2X , en donde X se selecciona del grupo que consiste de H, F, Cl, BR, e I.

8. El Compuesto de la Reivindicación 5, en donde R_3 es metilo.

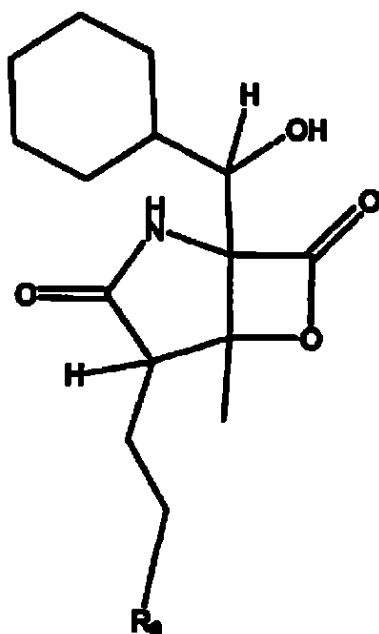
10 9. El Compuesto de la Reivindicación 5, en donde E_5 es OH.

10. El Compuesto de la Reivindicación 5, en donde cada uno de E_1 , E_3 y E_4 es O y E_2 es NH.

15 11. El Compuesto de la Reivindicación 5, en donde al menos un R_4 es un cicloalcano.

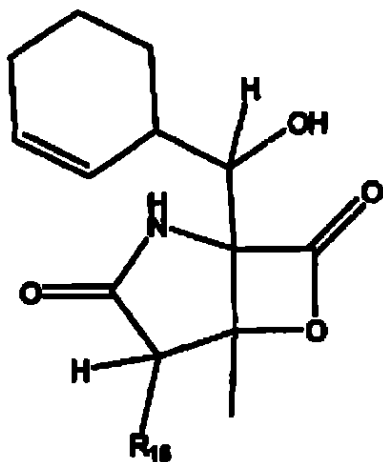
20 12. El compuesto de la Reivindicación 11, en donde n es igual a 2 y al menos uno de los sustituyentes R_1 es hidrógeno y el otro sustituyente R_1 es CH_2CH_2X , en donde X se selecciona del grupo que consiste de H, F, Cl, Br el; en donde al menos un R_4 es ciclohexano; en donde E_5 es OH; en donde R_3 es metilo; y en donde cada uno de E_1 , E_3 y E_4 es O, y E_2 es NH.

25 13. El compuesto de la Reivindicación 12, en donde la estructura es:



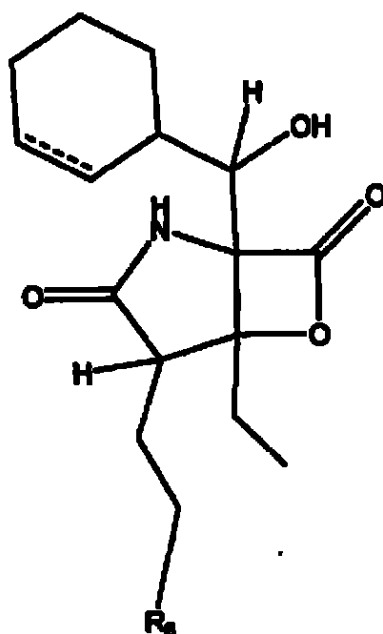
en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste de H, F, Cl, Br e I.

- 5 14. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde la estructura es:



10 en donde R_{15} se selecciona del grupo que consiste de metilo, propilo, fluoroetilo, bromoetilo, yodoetilo, hidroxietilo, azidoetilo y tiocianoetilo.

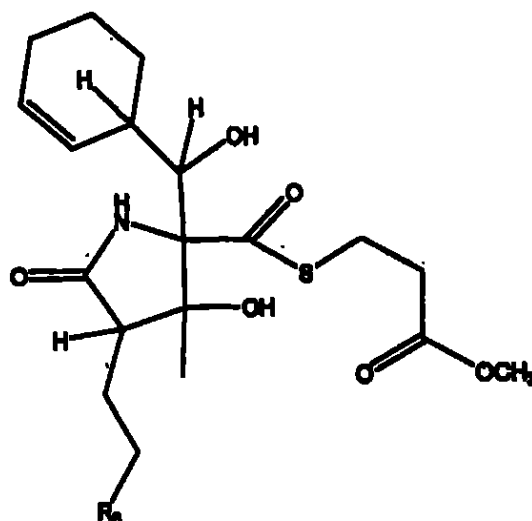
15. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde el compuesto es



en donde R_6 se selecciona del grupo que consiste de H, F, Cl, Br e I.

16. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde el compuesto es

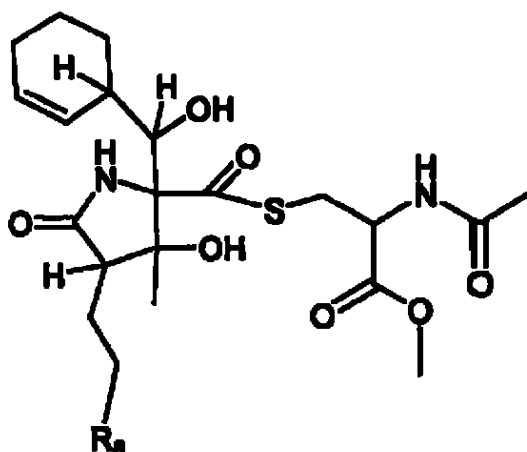
5



en donde R_6 se selecciona del grupo que consiste de H, F, Cl, Br e I.

17. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde el compuesto es

10

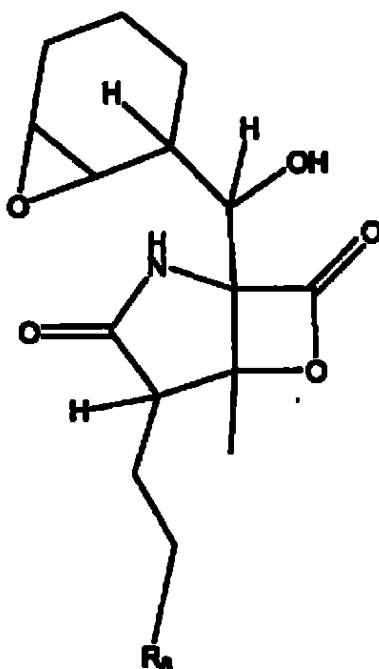


en donde R_8 se selecciona del grupo que consiste de H, F, Cl, Br e I.

18. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde al menos un R_4 es un
5 ciclohexano di-sustituido.

19. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde al menos un R_4 es un 7-
oxa-biciclo[4.1.0]hept-2-ilo.

10 20. El compuesto de la Reivindicación 19, en donde el compuesto es



en donde R_8 se selecciona del grupo que consiste de H, F, Cl, Br e I.

15

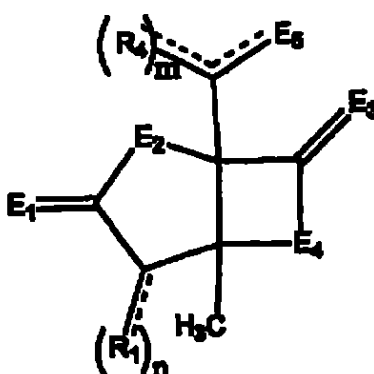
21. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde al menos un R_4 es un
alquilo ramificado sustituido o no sustituido.

22. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde al menos un R_4 es un cicloalquilo y E_5 es un oxígeno.

23. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde R_1 es un alquilo C_1 a C_5 sustituido o no sustituido.

24. El compuesto de la Reivindicación 23, en donde el alquilo se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terbutilo y pentilo.

25. Un compuesto que tiene la estructura de la Formula III, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármaco de los mismos:



Formula III

en donde las líneas punteadas indican que el enlace designado es un enlace simple o un enlace doble, y en donde R_1 puede ser seleccionado por separado del grupo que consiste de un hidrógeno, un halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los residuos siguientes:

alquilo C_1 - C_{24} saturado, alquenoilo C_2 - C_{24} o alquinoilo C_2 - C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenoilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, en donde n es igual a 1 o 2, y si n es igual a 2, entonces R_1 puede ser igual o diferente;

en donde R_4 , puede seleccionarse por separado del grupo que consiste de hidrógeno, un halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no

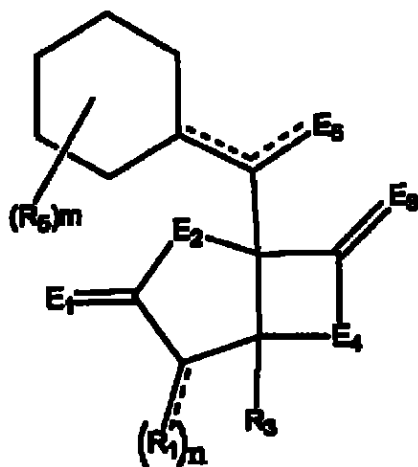
substituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1 - C_{24} saturado, alquenilo C_2 - C_{24} o alquinilo C_2 - C_{24} insaturados, acilo, acloxi, alquilocarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarbonilo, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, y m es igual a 1 o 2, y si m es igual a 2, entonces R_4 pueden ser iguales o diferentes; y

en donde cada uno de E_1 , E_2 , E_3 , E_4 y E_5 es un heteroátomo sustituido o no sustituido; y con la condición que la Formula III no es el Compuesto II-16 o el Compuesto II-17.

26. El compuesto de la Reivindicación 25, en donde R_1 es un alquilo C_1 a C_5 sustituido o no sustituido.

27. El compuesto de la Reivindicación 26, en donde el alquilo se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terbutilo y pentilo.

28. Un compuesto que tiene la estructura de la Formula IV, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármacos de los mismos:



Formula IV

en donde las líneas punteadas indican que el enlace designado es un enlace simple o un enlace doble, y en donde R_1 puede ser seleccionado por separado del grupo que consiste de un hidrógeno, un halógeno, variantes

mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los residuos siguientes: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} o alquinilo C_2-C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxycarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, y n es igual a 1 o 2, y si n es igual a 2, entonces R_1 puede ser igual o diferente;

10 en donde R_3 puede seleccionarse del grupo que consiste de un halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} o alquinilo C_2-C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxycarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado;

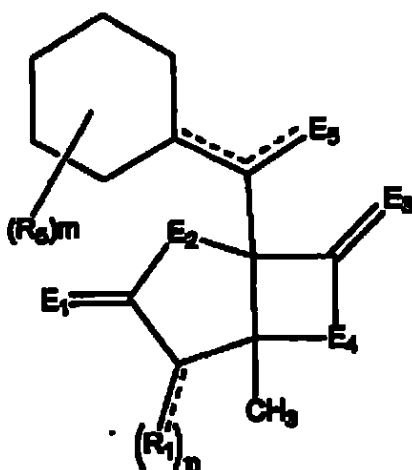
20 en donde R_5 puede seleccionarse por separado del grupo que consiste de un hidrógeno, un halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} o alquinilo C_2-C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxycarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, oxi, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 y si m es más de 1, entonces R_5 puede ser igual o diferente; y en donde los sbustituyentes R_5 pueden formar un anillo; y

30 en donde cada uno de E_1 , E_2 , E_3 , E_4 y E_5 es un heteroátomo sustituido o no sustituido.

29. El compuesto de la Reivindicación 28, en donde R_1 es un alquilo C_1 a C_5 sustituido o no sustituido.

30. El compuesto de la Reivindicación 29, en donde el alquilo se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terbutilo y pentilo.

5 31. Un compuesto que tiene la estructura de la Formula V, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármacos de los mismos:



Formula V

10 en donde las líneas punteadas indican que el enlace designado es un enlace simple o un enlace doble, y en donde R_1 puede ser seleccionado por separado del grupo que consiste de un hidrógeno, un halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los residuos siguientes: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} o alquinilo C_2-C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, y n es igual a 1 o 2, y si n es igual a 2, entonces R_1 puede ser
15
20 igual o diferente;

en donde R_5 puede seleccionarse por separado del grupo que consiste de un hidrógeno, un halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} o alquinilo C_2-C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi,
25

nitro, azido, fenilo, oxi, hidroxí, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 y si m es más de 1, entonces R_5 puede ser igual o diferente; y en donde los sustituyentes R_5 pueden formar un anillo; y

5

en donde cada uno de E_1 , E_2 , E_3 , E_4 y E_5 es un heteroátomo sustituido o no sustituido.

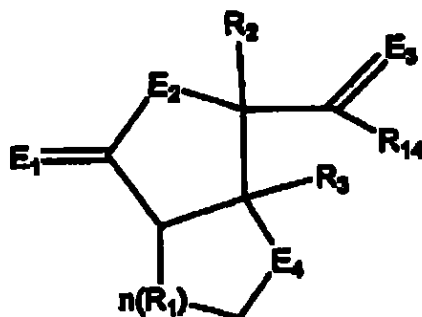
10

32. El compuesto de la Reivindicación 31, en donde R_1 es un alquilo C_1 a C_5 sustituido o no sustituido.

15

33. El compuesto de la Reivindicación 32, en donde el alquilo se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terbutilo y pentilo.

34. Un compuesto que tiene la estructura de la Formula VI, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármacos de los mismos:



Formula VI

20

25

en donde R_1 puede ser seleccionado por separado del grupo que consiste de variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los residuos siguientes: alquilo C_1 - C_{24} saturado, alquenilo C_2 - C_{24} o alquinilo C_2 - C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquilo oxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, fenilo, cicloalquilacilo, hidroxí, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, tio, sulfóxido, sulfona, ésteres de ácido borónico, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado,

en donde n es igual a 1 o 2, y si n es igual a 2, entonces R_1 puede ser igual o diferente;

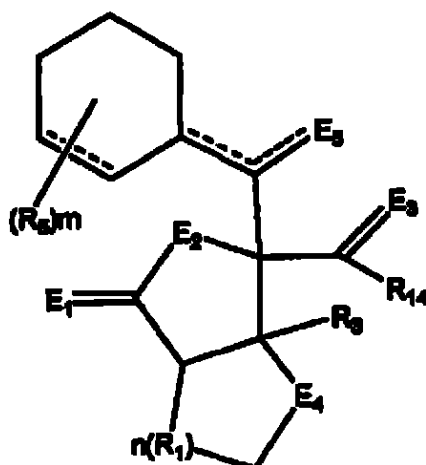
5 en donde R_2 , puede ser seleccionado del grupo que consiste de un hidrógeno, un halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los residuos siguientes: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} o alquinilo C_2-C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi, arloxicarboniloxi, cicloalquilo (incluyendo, por ejemplo, ciclohexilcarbinol), cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi
10 carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, cicloalquilacilo, hidroxil, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, tio, sulfóxido, sulfona, ésteres de sulfonato, tiociano, ácidos y ésteres borónicos, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado;

15 en donde R_3 puede ser seleccionado del grupo que consiste de un halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los residuos siguientes: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} o alquinilo C_2-C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi, arloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi
20 carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, cicloalquilacilo, hidroxil, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, tio, sulfóxido, sulfona, ésteres de sulfonato, tiociano, ácidos y ésteres borónicos, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado; en donde cada uno de E_1 , E_2 , E_3 y E_4 pueden ser un heteroátomo sustituido o no sustituido; y

25 en donde en donde R_{14} puede ser seleccionado del grupo que consiste de un halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los residuos siguientes: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} o alquinilo C_2-C_{24} insaturados, acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi, arloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi
30 carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, cicloalquilacilo, hidroxil, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, tio, tioésteres, sulfóxido, sulfona, ésteres de sulfonato, tiociano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado.

35

35. El compuesto de la Reivindicación 34, en donde el compuesto es:



5 en donde R_1 puede ser seleccionado por separado del grupo que
consiste de variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los
residuos siguientes: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} o alquinilo C_2-C_{24}
insaturados, acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo,
cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi
carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, fenilo, cicloalquilacilo,
10 alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, tio, sulfóxido, sulfona, ésteres de sulfonato,
tiociano, ésteres de ácido borónico y alquilo halogenado incluyendo alquilo
polihalogenado; n es igual a 1 o 2, y si n es igual a 2, entonces R_1 puede ser el
mismo o diferente.

15 en donde R_3 puede ser seleccionado del grupo que consiste de un
halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los
residuos siguientes: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} o alquinilo C_2-C_{24}
insaturados, acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo,
cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi
20 carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitró, azido, fenilo,
cicloalquilacilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, tio, sulfóxido,
sulfona, ésteres de sulfonato, tiociano, ácidos y ésteres borónicos, y alquilo
halogenado incluyendo alquilo polihalogenado; en donde cada uno de E_1 , E_2 , E_3
y E_4 pueden ser un heteroátomo sustituido o no sustituido.

25

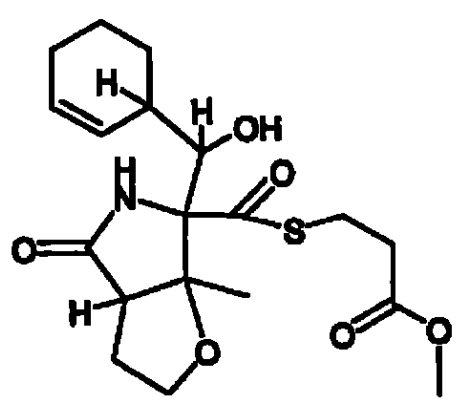
en donde R_5 puede ser seleccionado por separado del grupo que
consiste de un hidrógeno, un halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-
sustituidas o no sustituidas de los residuos siguientes: alquilo C_1-C_{24} saturado,
alquenilo C_2-C_{24} o alquinilo C_2-C_{24} insaturados, acilo, aciloxi,

37

alquiloxicarbonilo, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboilo, nitro, azido, fenilo, oxi, hidroxi, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, tio, sulfóxido, sulfona, ésteres de sulfonato, tiociano, ácidos y ésteres borónicos y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado; en donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, u 11, y si m es más de 1, entonces R₅ puede ser el mismo o diferente, y en donde los sustituyentes R₅ pueden formar un anillo; y en donde cada uno de E₁, E₂, E₃, E₄ y E₅ es un heteroátomo sustituido o no sustituido.

10

36. El compuesto de la Reivindicación 49, en donde el compuesto es:



37. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las Reivindicaciones 1, 5, 25, 28, 46 y 49.

15

38. La composición farmacéutica de la Reivindicación 37, que comprende además un agente anti-microbiano.

39. Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 5, 25, 28, 46 o 49, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármaco de los mismos.

20

40. El método de la Reivindicación 39, que comprende además los pasos de:

25

- Identificar un sujeto que se beneficiaría de la administración de un agente anticáncer;
- Realizar el método en el sujeto.

41. El método de la Reivindicación 39, en donde el cáncer es un mieloma múltiple, un carcinoma colorrectal, un carcinoma de próstata, un adenocarcinoma de seno, un carcinoma pulmonar de células no pequeñas, un carcinoma de ovario o un melanoma.

5

42. El método de la Reivindicación 39, en donde el cáncer es un cáncer resistente a fármaco.

43. El método de la Reivindicación 42, en donde el cáncer resistente a fármaco muestra al menos uno de los siguientes: niveles elevados de la bomba de eflujo de P-glicoproteína, expresión aumentada de la proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos 1 codificada por *MRP1*, absorción de fármaco reducida, alteración del objetivo del fármaco o aumento en la reparación del daño de ADN inducido por fármaco, alteración de la ruta apoptótica y la activación de las enzimas citocromo P450.

10

15

44. Un método para inhibir el crecimiento de una célula de cáncer, que comprende contactar una célula de cáncer con un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 5, 25, 28, 46 y 49, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármacos de los mismos.

20

45. El método de la Reivindicación 44, en donde la célula de cáncer es un mieloma múltiple, un carcinoma colorrectal, un carcinoma de próstata, un adenocarcinoma de seno, un carcinoma pulmonar de célula no pequeña, un carcinoma de ovario o un melanoma.

25

46. Un método para inhibir la actividad de proteasoma que comprende el paso de contactar una célula con un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 5, 25, 28, 46 o 49, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármacos de los mismos.

30

47. Un método para inhibir la activación de NF- κ B que comprende el paso de contactar una célula con un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 5, 25, 28, 46 o 49, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármacos de los mismos.

35

48. Un método para tratar una condición inflamatoria que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 5, 25, 28, 46 o 49, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármacos de los mismos, a un paciente en necesidad del mismo.

5

49. El método de la Reivindicación 48, en donde la condición inflamatoria se selecciona del grupo que consiste de artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, soriasis, apoplejía, e infarto al miocardio.

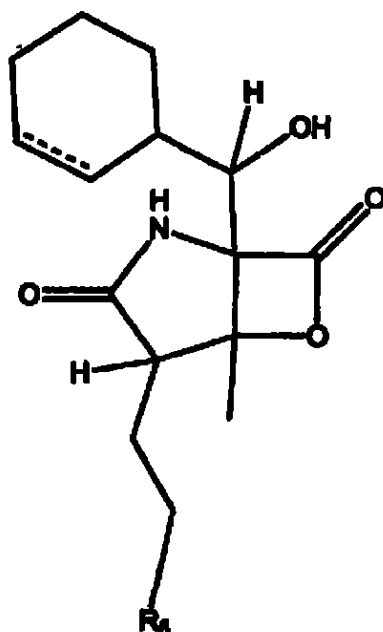
10

50. Un método para tratar una enfermedad microbiana que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 5, 25, 28, 46 o 49, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármacos de los mismos, a un paciente en necesidad del mismo.

15

51. El método de la Reivindicación 50, en donde la enfermedad microbiana es causada por un microbio seleccionado del grupo que consiste de *B. anthracis*, *Plasmodium*, *Leishmania*, y *Trypanosoma*.

52. El compuesto de la Reivindicación 16, en donde la estructura es:



20

en donde R_6 se selecciona del grupo que consiste de H, F, Cl, Br e I.

53. El uso de uno o más compuestos de las Formulas I, II, III, IV, V o VI, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármacos de los mismos en el

25

tratamiento de un cáncer, una condición inflamatoria o una infección microbiana.

5 54. El uso de la Reivindicación 53, en donde el uno o más compuestos en uno o más de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 5, 25, 28, 31 y 34, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármacos de los mismos.

10 55. El uso de la Reivindicación 53 o Reivindicación 54, en donde el cáncer es un mieloma múltiple, un carcinoma colorrectal, o carcinoma de próstata, un adenocarcinoma de seno, un carcinoma pulmonar de célula no pequeña, un carcinoma de ovario o un melanoma.

15 56. El uso de la Reivindicación 53 o Reivindicación 54, en donde el cáncer es un cáncer resistente a fármaco.

20 57. El uso de la Reivindicación 53 o Reivindicación 54, en donde el cáncer resistente a fármaco muestra al menos uno de los siguientes: niveles elevados de la bomba de eflujo de P-glicoproteína, expresión aumentada de la proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos 1 codificada por *MRP1*, absorción de fármaco reducida, alteración del objetivo del fármaco o aumento en la reparación del daño de ADN inducido por fármaco, alteración de la ruta apoptótica y la activación de las enzimas citocromo P450.

25 58. El uso de la Reivindicación 53 o Reivindicación 54, en donde la condición inflamatoria es artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, apoplejía, o infarto al miocardio.

30 59. El uso de la Reivindicación 53 o Reivindicación 54, en donde la infección microbiana es causada por *B. anthracis*, *Plasmodium*, *Leishmania*, y *Trypanosoma*.

35 60. El uso de uno o más compuestos de las Formulas I, II, III, IV, V o VI, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármacos de los mismos, para la inhibición de una actividad de proteasoma, o inhibición de la activación de NF- κ B.

61. El uso de la Reivindicación 60, en donde el uno o más compuestos es uno o más de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 5, 25, 28, 31 y 34, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármacos de los mismos.

5

62. El uso de un compuesto de Formula II, II, III, IV, V o VI, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármacos de los mismos, en la preparación de medicamento para el tratamiento de un cáncer, una condición inflamatoria, o una infección bacteriana o para la inhibición de la angiogénesis, una actividad de proteasoma, o activación de NF- κ B.

10

63. El uso de la Reivindicación 62, en donde el uno o más compuestos es uno o más de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 5, 25, 28, 31 y 34, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres profármacos de los mismos.

15

64. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 53-64, que comprende además el uso de un agente quimioterapéutico, un agente anti-angiogénico, un agente anti-inflamatorio o un inhibidor de proteasoma.

20

25

30