

Bogotá D.C., 20 de febrero de 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-110223- -00003-0000

Fecha: 2009-02-20 16:42:01 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

Señora Jefe
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Referencia: **Solicitud de Examen de Patentabilidad** _ Patente de Invención Análogos a la pirrolidina y la tiazolidina que contienen compuestos y composiciones farmacéuticas inhibidores de la DPP-IV, métodos para prepararlos y métodos de inhibición de DPP-IV que utilizan compuestos y composiciones farmacéuticas de pirrolidina y tiazolidina inhibidores de la DPP-IV.
Radicado **07110223**

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, mayor de edad, domiciliado en esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía No. 79'875.670 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional de abogado No. 124.953 del C. S. de la J., actuando en calidad de apoderado de la sociedad **ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING INC.**, estando dentro de la oportunidad legal me dirijo respetuosamente a su Despacho para solicitar que proceda con el examen de patentabilidad de la solicitud de la referencia, con lo cual se satisface lo dispuesto en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

Adjunto a la presente el recibo que acredita el pago de la tasa por este concepto.

Sírvase proceder de conformidad.

De Usted, atentamente,

Juan Manuel Serrano Castillo

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO
C.C. No. 79'875.670 de Bogotá D.C.
T.P. No. 124.953 del C. S. de la J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-110223- -00003-0000

Fecha: 2009-02-20 16:42:01 Dep. 2020 NULCREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 14,128
FECHA : FEBRERO 20 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107993126	20/02/2009	3,880.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107996641	20/02/2009	452,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107996652	20/02/2009	3,926,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	121724120	20/02/2009	643,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	452,000.00
		TOTAL :	\$ 452,000.00

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

Hottmann A. B. 187 16/001357d 766 B

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by M. K. Carter

3. acting in the capacity of Certifying Officer

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

Certified

5. at Washington, D.C.

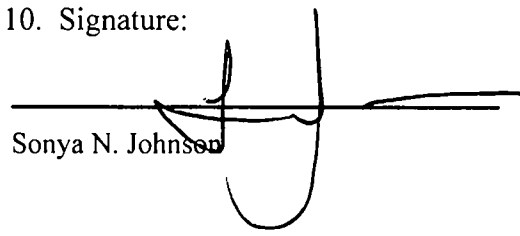
6. the sixteenth of October, 2007

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

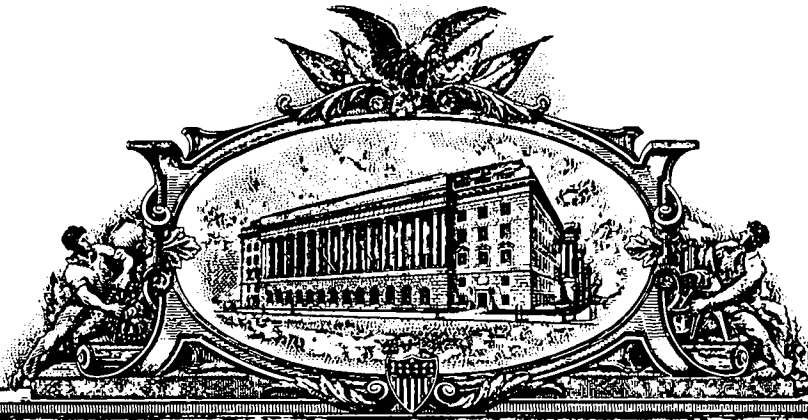
8. No. 08001012-1

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Sonya N. Johnson

A 7088251

**THE UNITED STATES OF AMERICA****TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:****UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE****United States Patent and Trademark Office**

September 20, 2007

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
SEPTEMBER 14, 2007.**

By Authority of the

Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**M. K. CARTER**

Certifying Officer



768

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
 Stylesheet Version v1.1

09/14/2007
 500354096

SUBMISSION TYPE:	CORRECTIVE ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	Corrective Assignment to correct the name of assignee to Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. and name of 9th inventor to Frickel, Fritz-Frieder previously recorded on Reel 017929 Frame 0114. Assignor(s) hereby confirms the correct spelling of the assignee is Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. and 9th inventor name is Frickel, Fritz-Frieder.

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Heiko Kroth	06/14/2006
Tim Feuerstein	06/16/2006
Frank Richter	06/14/2006
Jurgen Boer	06/19/2006
Michael Essers	06/14/2006
Bert Nolte	06/14/2006
Matthias Schneider	06/14/2006
Matthias Hochguertel	06/14/2006
Arthur Taveras	07/07/2006
Fritz-Frieder Frickel	06/29/2006

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.
Street Address:	840 Memorial Drive
Internal Address:	Riverside Technology Center
City:	Cambridge
State/Country:	MASSACHUSETTS
Postal Code:	02139

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	11409481

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (973)331-1717

CH \$40.00 11409481

REEL 019826 FRAME 0662

Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.

Phone: 973-331-1700
Email: nmartiak@hoffmannbaron.com
Correspondent Name: Daniel A. Scola, Jr.
Address Line 1: 6900 Jericho Turnpike
Address Line 2: HOFFMANN & BARON, LLP
Address Line 4: Syosset, NEW YORK 11791

ATTORNEY DOCKET NUMBER:

1491-3

NAME OF SUBMITTER:

Nichole E. Martiak

Total Attachments: 16

source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page1.tif
source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page2.tif
source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page3.tif
source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page4.tif
source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page5.tif
source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page6.tif
source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page7.tif
source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page8.tif
source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page9.tif
source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page10.tif
source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page11.tif
source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page12.tif
source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page13.tif
source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page14.tif
source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page15.tif
source=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page16.tif

770a

FORM PTO-1595 (Modified)
(Rev. 03-01)
OMB No. 0651-0027 (exp. 5/31/2002)
POB/REV03

RECORDATION FORM COVER SHEET

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

PATENTS ONLY

Tab settings → → → ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

Heiko Kroth
Tim Feuerstein
Frank Richter
Jurgen Boer

Additional names(s) of conveying party(ies) ☒ Yes ☐ No

3. Nature of conveyance:

- ☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other _____

Execution Date: 6/14/06, 6/16/06, 6/14/06, 6/19/06

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

Name: Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. NEM

Internal Address: _____

Street Address: Riverside Technology Center

840 Memorial Drive

City: Cambridge State: MA ZIP: 02139

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

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

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

A. Patent Application No.(s)

11/409,481, filed
April 21, 2006

B. Patent No.(s)

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

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

Name: Daniel A. Scola, Jr., Hoffmann & Baron

Internal Address: _____

Street Address: 6900 Jericho Turnpike

City: Syosset State: NY ZIP: 11791

6. Total number of applications and patents involved:

1

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

- ☐ Enclosed - Any excess or insufficiency should be credited or debited to deposit account
☒ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2461

(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

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

Nichole E. Martiak, Reg. No. 55,832

Name of Person Signing

Nichole E. Martiak

Signature

July 12, 2006

Date

Total number of pages including cover sheet, attachments, and document: 6

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Mail Stop Assignment Recordation Services

Director of the United States Patent and Trademark Office, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

REEL 019826 FRAME 0664

10
771

Docket No. 1491-3

**RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY**

Additional names of conveying parties:

Michael Essers

Bert Nolte

Matthias Schneider

Matthias Hochguertel
~~Fritz - Frieder~~ *rum* 7/10/2007
~~Friz-Frieder~~ Frickel

Arthur Taveras

Execution dates: 6/14/06, 06/14/06, 6/14/06, 6/14/06, 6/29/06, 07/07/06

772
AF

Attorney's Docket No.: 1491-3

PATENT

For: ☒ U.S. and/or ☒ Foreign Rights
For: ☒ U.S. Application;
☐ U.S. Provisional Application;
☐ U.S. Patent; or
☐ PCT Application
By: ☒ Inventors or ☐ Present Owners

ASSIGNMENT OF INVENTION

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of the sum of One Dollar (\$1.00), the receipt of which is hereby acknowledged, and for other good and valuable consideration,

ASSIGNORS: (inventor(s) or person(s) or entity(ies) who own the invention)

<u>Heiko Kroth</u> Name	<u>Tim Feuerstein</u> Name	<u>Frank Richter</u> Name
<u>Marie-Curie-Weg 3</u> Address	<u>Kurt-Lindemann-Strasse 48</u> Address	<u>Muehlingstrasse 15</u> Address
<u>D-69181 Leimen, Germany</u>	<u>D-69151 Neckargeimuend, Germany</u>	<u>D-69121 HD-Handschuhsheim, Germany</u>
<u>Germany</u> Nationality	<u>Germany</u> Nationality	<u>Germany</u> Nationality
<u>Jürgen Boer</u> Name	<u>Michael Essers</u> Name	<u>Bert Nolte</u> Name
<u>Albrechtstrasse 34</u> Address	<u>Ziegelhaeuser Strasse 80</u> Address	<u>Hoehenweg 42</u> Address
<u>D-65185 Wiesbaden, Germany</u>	<u>D-69250 Schoenau, Germany</u>	<u>D-69250 Schoenau, Germany</u>
<u>Germany</u> Nationality	<u>Germany</u> Nationality	<u>Germany</u> Nationality

REEL 019826 FRAME 0668

REEL 019826 FRAME 0670

Matthias Schneider
Name

Adalbert-Stifter-Strasse 8
Address

D-69221 Dossenheim, Germany

Germany
Nationality

Matthias Hochguertel
Name

Dossenheimer Weg 53
Address

D-69198 Schriesheim, Germany

Germany
Nationality

Fritz-Frieder Frickel
Name

Silvanerweg 7
Address

D-67146 Deidesheim, Germany

Germany
Nationality

Arthur Taveras
Name

6 Joslin Lane
Address

Southborough, Massachusetts
01772 US

US
Nationality

Name _____

Address

Nationality

Name _____

Address

Nationality

(If assignment is by person or entity to whom invention was previously assigned and this was recorded in PTO add the following)

Recorded on _____ Reel _____
Frame _____

hereby sells, assigns and transfers to

ASSIGNEE:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.
(Type or print name of ASSIGNEE)

Mem 7/18/2007
M.S. 7/31/07

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive
Address

Cambridge, MA 02139

US
Nationality

779
17

S. 1

T 07/26-07



JUL 07 16:52

Matthias Schneider
Name

Matthias Hochguertel
Name

Fritz-Frieder Frickel
Name

Adalbert-Stifter-Strasse 8
Address

Dossenheimer Weg 53
Address

Silvanerweg 7
Address

D-69221 Dossenheim, Germany

Germany

Nationality

D-69198 Schriesheim, Germany

Germany

Nationality

D-67146 Deidesheim, Germany
Germany
Nationality

Arthur Taveras
Name

Name

Name _____

6 Joslin Lane
Address

Address

Address

Southborough, Massachusetts
01772 US

US
Nationality

Nationality

Nationality

(If assignment is by person or entity to whom invention was previously assigned and this was recorded in PTO add the following)

Recorded on _____

Reel _____
Frame _____

hereby sells, assigns and transfers to

ASSIGNEE:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.
(Type or print name of ASSIGNEE)

7/18/2007

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive
Address

Cambridge, MA 02139

US
Nationality

Assignment of Invention – Page 2 of 8

REEL 019826 FRAME 0674

Matthias Schneider
Name

Matthias Hochguertel
Name

Fritz-Frieder Frickel
Name

Adalbert-Stifter-Strasse 8
Address

Dossenheimer Weg 53
Address

Silvanerweg 7
Address

D-69221 Dossenheim, Germany

D-69198 Schriesheim, Germany

D-67146 Deidesheim, Germany

Germany
Nationality

Germany
Nationality

Germany
Nationality

Arthur Taveras
Name

Name _____

Name _____

6 Joslin Lane
Address

Address

Address

Southborough, Massachusetts
01772 US

US
Nationality

Nationality

Nationality

(If assignment is by person or entity to whom invention was previously assigned and this was recorded in PTO add the following)

Recorded on _____

Reel _____
Frame _____

hereby sells, assigns and transfers to

ASSIGNEE:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.
(Type or print name of ASSIGNEE)

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive
Address

Cambridge, MA 02139

US
Nationality

782

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE,

(complete one of the following)

- ☒ the entire right, title and interest
☐ an undivided _____ percent (____%) interest

for the United States and its territorial possessions

- ☒ and in all foreign countries, including all rights to claim priority,

in and to any and all improvements which are disclosed in the invention entitled:

DEPEPTIDYL PEPTIDASE-IV INHIBITORS

and which is found in

(check and complete (a), (b), (c), (d), (e), (f), or (g))

- (a) ☐ U.S. patent application executed on even date herewith
(b) ☐ U.S. patent application executed on _____
(c) ☐ U.S. provisional application naming the above inventor(s) for the above-identified invention.
☐ Express Mail label No.: _____, mailed: _____
☐ To comply with 37 CFR 3.21 for recordal of this assignment, I, an ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request my attorney to insert below the filing date and application number when they become known
(d) ☒ U.S. application Serial No. 11/409,481 filed on April 21, 2006.
(e) ☐ International application No. PCT/_____/_____
(f) ☐ U.S. Patent No. _____ issued _____
☐ A change of address to which correspondence is to be sent regarding patent maintenance fees is being sent separately.
(g) ☐ and any legal equivalent thereof in a foreign country, including the right to claim priority

and, in and to, all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any re-issue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR further covenants that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said invention and said Letters Patent and legal equivalents as may be known and accessible to ASSIGNOR and will testify as to the same in any interference, litigation or proceeding related thereto and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representatives any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention and said Letters Patent and said equivalents thereof which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

2#
783

IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this

WARNING: Date of signing must be the same as the date of execution of the application if item (a) was checked above.

Date: <u>X June 14, 2006</u> Date of signing	X <u>Heiko Kroth</u> Heiko Kroth
Date: <u>X June 14, 2006</u> Date of signing	X <u>Tim Feuerstein</u> Tim Feuerstein
Date: <u>X June 14, 2006</u> Date of signing	X <u>Frank Richter</u> Frank Richter
Date: <u>X June 13, 2006</u> Date of signing	X <u>Jürgen Boer</u> Jürgen Boer
Date: <u>X June 14, 2006</u> Date of signing	X <u>Michael Essers</u> Michael Essers
Date: <u>X June 14, 2006</u> Date of signing	X <u>Bert Nolte</u> Bert Nolte
Date: <u>X June 14, 2006</u> Date of signing	X <u>Matthias Schneider</u> Matthias Schneider
Date: <u>X June 14, 2006</u> Date of signing	X <u>Matthias Hochguertel</u> Matthias Hochguertel
Date: <u>X June 14, 2006</u> Date of signing	X <u>Fritz-Frieder Frickel</u> Fritz-Frieder Frickel
Date: <u>X July 7, 2006</u> Date of signing	X <u>Arthur Taxeras</u> Arthur Taxeras

NOTE: No witnessing, notarization or legalization is necessary. If the assignment is notarized or legalized then it will only be prima facie evidence of execution 35 USC 261. Use next page if notarization is desired.

☒ Notarization or Legalization Page Added.

~~23~~
785

El presente documento público

4. Lleva el sello / la estampilla de **Oficina de Patentes y Marcas**

6. El dieciséis de octubre de 2007

8. No. 08001012-1

Sonya Johnson

Jorge E. Castilla
JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

2A
786

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

CONSTE POR LA PRESENTE
EL MINISTERIO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los estados Unidos

20 de septiembre de 2007

POR LA PRESENTE SE CERTIFICA QUE LA ADJUNTA ES COPIA FIEL DE LOS
REGISTROS DE ESTE DESPACHO DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 14
DE SEPTIEMBRE DE 2007.

Por la autoridad del
Viceministro de Comercio para la Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

[Firmado]

M. K. CARTER
Funcionario Certificador

[Sello dorado redondo superpuesto, Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos, Ministerio de Comercio]

Jorge Castilla
JORGE E. CASTILLA VIAN
Traductor Oficial
Res Minjusticia
n. 2789 de Nov. 14 de 1986

25
787

CESIÓN DE PATENTE	
Versión electrónica v1.1	09/ 14 / 2007
Versión Hoja de Estilo v1.1	500354096
TIPO DE PRESENTACIÓN:	CESIÓN CORRECTIVA
NATURALEZA DEL TRASPASO:	Cesión Correctiva para corregir el nombre del cesionario a Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. y el nombre del 9º inventor a Frickel, Fritz-Frieder, anteriormente registrados en el Rollo 017929, Cuadro 0114. Por la presente el (los) cedente(s) confirma(n) que la ortografía correcta del cesionario es Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. y que el nombre del 9º inventor es Frickel, Fritz-Frieder.
INFORMACIÓN DEL CEDENTE	
Nombre	Fecha de Suscripción
Heiko Kroth	06/14/2006
Tim Feuerstein	06/16/2006
Frank Richter	06/14/2006
Jurgen Boer	06/19/2006
Michael Essers	06/14/2006
Bert Nolte	06/14/2006
Matthias Schneider	06/14/2006
Matthias Hochguertel	06/14/2006
Arthur Taveras	07/07/2006
Fritz-Frieder Frickel	06/29/2006
INFORMACIÓN DEL RECEPTOR	
Nombre:	Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.
Dirección Física:	840 Memorial Drive
Dirección Interna:	Riverside Technology Center
Ciudad:	Cambridge
Estado / Condado:	MASSACHUSSETS
Código Postal:	02139
Total NÚMEROS DE LOS BIENES: 1	
Tipo de Bien	Número
Número de la Solicitud:	11409481
INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA	
Número de Fax:	(973) 331-1717

ROLLO 019826 CUADRO 0662

Jorge E. Castilla Viana
JORGE E. CASTILLA VIANA
 Traductor Oficial
 Res. Minjusticia
 No. 2789 de Nov. 14 de 1986

26
788

<i>La correspondencia se enviará por correo de E. U. A cuando se intente sin éxito por fax</i>	
Teléfono: Correo electrónico: Nombre del destinatario: Dirección Línea 1: Dirección Línea 2: Dirección Línea 4:	973-331-1700 nmartiak@hoffmannbaron.com Daniel A. Scola, Jr. 6900 Jericho Turnpike HOFFMANN & BARON, LLP Syosset, NUEVA YORK 11791
NÚMERO DE LICENCIA DEL APODERADO:	1491-3
NOMBRE DEL SOLICITANTE:	Nichote E. Martiak
Total Adjuntos: 16 Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page1.tif Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page2.tif Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page3.tif Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page4.tif Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page5.tif Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page6.tif Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page7.tif Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page8.tif Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page9.tif Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page10.tif Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page11.tif Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page12.tif Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page13.tif Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page14.tif Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page15.tif Fuente=1491-3_Assignment_minus_J_Boer#page16.tif	

ROLLO 019826 CUADRO 0663

Jose Castillo
 JOSE E. CASTILLA VIAN,
 Traductor Oficial
 Res. Minjusticia
 N.º 2789 de Nov. 14 de 1997

287
789

Expediente No. 1491-3

**HOJA DE PORTADA DE FORMULARIO DE REGISTRO
PATENTES ÚNICAMENTE**

Nombres adicionales de los cedentes:

Michael Essers

Bert Nolte

Matthias Schneider

Matthias Hochguertel

Fritz – Frieder *vem* 7/10/2007

~~Friz-Frieder~~ Frickel

Arthur Taveras

Fechas de suscripción: 6/14/06, 06/14/06, 6/14/06, 6/29/06, 07/07/06

ROLLO 019826 CUADRO 0665

Jorge Castilla
JORGE E. CASTILLA VIAN
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

20
790

No. de Licencia del Apoderado: 1491-3

PATENTE

Para: ☒ E. U. A. y/o ☒ Derechos Extranjeros
Para: ☒ Solicitud E. U. A.;
☐ Solicitud Provisional E. U. A.;
☐ Patente E. U. A.; o
☐ Solicitud PCT
Por: ☒ Inventores o ☐ Titulares Actuales

CESIÓN DE INVENCION

En contraprestación del pago del CESIONARIO al CEDENTE de la suma de Un Dólar (USD \$1,00) cuyo recibo se acusa por la presente y por otra causa contractual adecuada y de valor cierto,

LOS CEDENTES: (el (los) inventor(es) o la(s) persona(s) o entidades titular(es) de la invención)

<u>Heiko Kroth</u> Nombre	<u>Tim Feuerstein</u> Nombre	<u>Frank Richter</u> Nombre
<u>Marie-Curie-Weg 3</u> Dirección	<u>Kurt-Lindemann-Strasse 48</u> Dirección	<u>Muehlingstrasse 15</u> Dirección
<u>D-69181 Leimen, Alemania</u>	<u>D-69151 Neckargemuend, Alemania</u>	<u>D-69121 HD-Handschuhsheim, Alemania</u>
<u>Alemania</u> Nacionalidad	<u>Alemania</u> Nacionalidad	<u>Alemania</u> Nacionalidad
<u>Jurgen Boer</u> Nombre	<u>Michael Essers</u> Nombre	<u>Bert Nolte</u> Nombre
<u>Albrechtstrasse 34</u> Dirección	<u>Ziegelhaeuser Strasse 80</u> Dirección	<u>Hoehenweg 42</u> Dirección
<u>D-65185 Wiesbaden, Alemania</u>	<u>D-69250 Schoenau, Alemania</u>	<u>D-69250 Schoenau, Alemania</u>
<u>Alemania</u> Nacionalidad	<u>Alemania</u> Nacionalidad	<u>Alemania</u> Nacionalidad

Cesión de invención – Página 1 de 8

ROLLO 019826 CUADRO 0666

JORGE E. CASTILLA VIAN
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2788 de Nov. 14 de 1986

791

Matthias Schneider
Nombre

Matthias Hochguertel
Nombre

Fritz-Frieder Frickel
Nombre

Adalbert-Stifter-Strasse 8
Dirección

Dossenheimer Weg 53
Dirección

Silvanerweg 7
Dirección

D-69221 Dossenheim, Alemania

D-69198 Schriesheim, Alemania

AD-67146 Deidesheim, Alemania

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Arthur Taveras
Nombre

Nombre

Nombre

A6 Joslin Lane
Dirección

Dirección

Dirección

Southborough, Massachusetts
01772 E. U. A.

E. U. A.
Nacionalidad

Nacionalidad

Nacionalidad

(Si la cesión la hace una persona o entidad a quien se haya cedido anteriormente la invención y dicha cesión se registró en la OPM, agregue lo siguiente)

Registrada el _____

Rollo _____
Cuadro _____

Por la presente vende, cede y traspasa a

CESIONARIO:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. Menx 7/18/2007
(Dígitelo o escriba el nombre del CESIONARIO) HK 0712612007

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive
Dirección

Cambridge, MA 02139

E. U. A.
Nacionalidad

Cesión de invención – Página 2 de 8

ROLLO 019826 CUADRO 0667


JURGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1997

Matthias Schneider
Nombre

Matthias Hochguertel
Nombre

Fritz-Frieder Frickel
Nombre

Adalbert-Stifter-Strasse 8
Dirección

Dossenheimer Weg 53
Dirección

Silvanerweg 7
Dirección

D-69221 Dossenheim, Alemania

D-69198 Schriesheim, Alemania

AD-67146 Deidesheim, Alemania

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Arthur Taveras
Nombre

Nombre

Nombre

A6 Joslin Lane
Dirección

Dirección

Dirección

Southborough, Massachusetts
01772 E. U. A.

E. U. A.
Nacionalidad

Nacionalidad

Nacionalidad

(Si la cesión la hace una persona o entidad a quien se haya cedido anteriormente la invención y dicha cesión se registró en la OPM, agregue lo siguiente)

Registrada el _____

Rollo _____
Cuadro

Por la presente vende, cede y traspasa a

CESIONARIO:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. RL 8/30/2007
(Dígite o escriba el nombre del CESIONARIO) Menx 7/18/2007

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive
Dirección

Cambridge, MA 02139

E. U. A.
Nacionalidad

Cesión de invención – Página 2 de 8

ROLLO 019826 CUADRO 0668

JORGE E. CASTILLA VIAN
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Matthias Schneider
Nombre

Matthias Hochguertel
Nombre

Fritz-Frieder Frickel
Nombre

Adalbert-Stifter-Strasse 8
Dirección

Dossenheimer Weg 53
Dirección

Silvanerweg 7
Dirección

D-69221 Dossenheim, Alemania

D-69198 Schriesheim, Alemania

AD-67146 Deidesheim, Alemania

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Arthur Taveras
Nombre

Nombre

Nombre

A6 Joslin Lane
Dirección

Dirección

Dirección

Southborough, Massachusetts
01772 E. U. A.

E. U. A.
Nacionalidad

Nacionalidad

Nacionalidad

(Si la cesión la hace una persona o entidad a quien se haya cedido anteriormente la invención y dicha cesión se registró en la OPM, agregue lo siguiente)

Registrada el

Rollo _____
Cuadro

Por la presente vende, cede y traspasa a

CESIONARIO:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. Menx 7/18/2007
(Dígite o escriba el nombre del CESIONARIO) F. R. 7/25/07

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive
Dirección

Cambridge, MA 02139

E. U. A.
Nacionalidad

Cesión de invención – Página 2 de 8

ROLLO 019826 CUADRO 0669

JURGE B. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
Nº. 2789 de Nov. 14 de 1986

Matthias Schneider
Nombre

Matthias Hochguertel
Nombre

Fritz-Frieder Frickel
Nombre

Adalbert-Stifter-Strasse 8
Dirección

Dossenheimer Weg 53
Dirección

Silvanerweg 7
Dirección

D-69221 Dossenheim, Alemania

D-69198 Schriesheim, Alemania

AD-67146 Deidesheim, Alemania

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Arthur Taveras
Nombre

Nombre

Nombre

A6 Joslin Lane
Dirección

Dirección

Dirección

Southborough, Massachusetts
01772 E. U. A.

E. U. A.
Nacionalidad

Nacionalidad

Nacionalidad

(Si la cesión la hace una persona o entidad a quien se haya cedido anteriormente la invención y dicha cesión se registró en la OPM, agregue lo siguiente)

Registrada el

Rollo Cuadro

Por la presente vende, cede y traspasa a

CESIONARIO:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. Menx 7/18/2007
(Dígite o escriba el nombre del CESIONARIO) MB. 7/25/07

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive
Dirección

Cambridge, MA 02139

E. U. A.
Nacionalidad

Cesión de invención – Página 2 de 8

ROLLO 019826 CUADRO 0670

Jorge E. Castilla
JURGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
 Res Minjusticia
 No. 2789 de Nov 14 de 1986

38
795

Matthias Schneider
Nombre

Matthias Hochguertel
Nombre

Fritz-Frieder Frickel
Nombre

Adalbert-Stifter-Strasse 8
Dirección

Dossenheimer Weg 53
Dirección

Silvanerweg 7
Dirección

D-69221 Dossenheim, Alemania

D-69198 Schriesheim, Alemania

AD-67146 Deidesheim, Alemania

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Arthur Taveras
Nombre

Nombre

Nombre

A6 Joslin Lane
Dirección

Dirección

Dirección

Southborough, Massachusetts
01772 E. U. A.

E. U. A.
Nacionalidad

Nacionalidad

Nacionalidad

(Si la cesión la hace una persona o entidad a quien se haya cedido anteriormente la invención y dicha cesión se registró en la OPM, agregue lo siguiente)

Registrada el _____

Rollo _____
Cuadro _____

Por la presente vende, cede y traspasa a

CESIONARIO:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. Menx 7/18/2007
(Dígitelo o escriba el nombre del CESIONARIO) BV 7/2/2007

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive
Dirección

Cambridge, MA 02139

E. U. A.
Nacionalidad

Cesión de invención – Página 2 de 8

ROLLO 019826 CUADRO 0671


JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Matthias Schneider
Nombre

Matthias Hochguertel
Nombre

Fritz-Frieder Frickel
Nombre

Adalbert-Stifter-Strasse 8
Dirección

Dossenheimer Weg 53
Dirección

Silvanerweg 7
Dirección

D-69221 Dossenheim, Alemania

D-69198 Schriesheim, Alemania

AD-67146 Deidesheim, Alemania

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Arthur Taveras
Nombre

Nombre

Nombre

A6 Joslin Lane
Dirección

Dirección

Dirección

Southborough, Massachusetts
01772 E. U. A.

E. U. A.
Nacionalidad

Nacionalidad

Nacionalidad

(Si la cesión la hace una persona o entidad a quien se haya cedido anteriormente la invención y dicha cesión se registró en la OPM, agregue lo siguiente)

Registrada el _____

Rollo _____
Cuadro

Por la presente vende, cede y traspasa a

CESIONARIO:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. Menx 7/18/2007
(Dígite o escriba el nombre del CESIONARIO) M.S. 7/31/07

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive
Dirección

Cambridge, MA 02139

E. U. A.
Nacionalidad

Cesión de invención – Página 2 de 8

ROLLO 019826 CUADRO 0672

Jorge E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov 14 de 1986

Matthias Schneider
Nombre

Adalbert-Stifter-Strasse 8
Dirección

D-69221 Dossenheim, Alemania

Alemania
Nacionalidad

Arthur Taveras
Nombre

A6 Joslin Lane
Dirección

Southborough, Massachusetts
01772 E. U. A.

E. U. A.
Nacionalidad

HOCHGURTEL
Matthias Hochguertel
Nombre

Dossenheimer Weg 53
Dirección

D-69198 Schriesheim, Alemania

Alemania
Nacionalidad

Nombre

Dirección

Nacionalidad

Fritz-Frieder Frickel
Nombre

Silvanerweg 7
Dirección

AD-67146 Deidesheim, Alemania

Alemania
Nacionalidad

Nombre

Dirección

Nacionalidad

(Si la cesión la hace una persona o entidad a quien se haya cedido anteriormente la invención y dicha cesión se registró en la OPM, agregue lo siguiente)

Registrada el

Rollo _____
Cuadro _____

Por la presente vende, cede y traspasa a

CESIONARIO:

<u>Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.</u>	<u>Menx 7/18/2007</u>
(Digite o escriba el nombre del CESIONARIO)	MN 7/25/2007

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive
Dirección

Cambridge, MA 02139

E. U. A.
Nacionalidad

Cesión de invención – Página 2 de 8

ROLLO 019826 CUADRO 0673

JURGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

798

T 07/26-07

Matthias Schneider
Nombre

Matthias Hochguertel
Nombre

Fritz-Frieder Frickel
Nombre

Adalbert-Stifter-Strasse 8
Dirección

Dossenheimer Weg 53
Dirección

Silvanerweg 7
Dirección

D-69221 Dossenheim, Alemania

D-69198 Schriesheim, Alemania

AD-67146 Deidesheim, Alemania

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Arthur Taveras
Nombre

Nombre

Nombre

A6 Joslin Lane
Dirección

Dirección

Dirección

Southborough, Massachusetts
01772 E. U. A.

E. U. A.

E. U. A.

E. U. A.
Nacionalidad

Nacionalidad

Nacionalidad

(Si la cesión la hace una persona o entidad a quien se haya cedido anteriormente la invención y dicha cesión se registró en la OPM, agregue lo siguiente)

Registrada el _____

Rollo _____
Cuadro _____

Por la presente vende, cede y traspasa a

CESIONARIO:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. Menx 7/18/2007
(Digite o escriba el nombre del CESIONARIO) HK 07/26/2007

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive
Dirección

Cambridge, MA 02139

E. U. A.
Nacionalidad

Cesión de invención – Página 2 de 8

ROLLO 019826 CUADRO 0674

Jorge E. Castilla Viana
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Matthias Schneider
Nombre

Matthias Hochguertel
Nombre

Fritz-Frieder Frickel
Nombre

Adalbert-Stifter-Strasse 8
Dirección

Dossenheimer Weg 53
Dirección

Silvanerweg 7
Dirección

D-69221 Dossenheim, Alemania

D-69198 Schriesheim, Alemania

AD-67146 Deidesheim, Alemania

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Alemania
Nacionalidad

Arthur Taveras
Nombre

Nombre

Nombre

A6 Joslin Lane
Dirección

Dirección

Dirección

Southborough, Massachusetts
01772 E. U. A.

E. U. A.
Nacionalidad

Nacionalidad

Nacionalidad

(Si la cesión la hace una persona o entidad a quien se haya cedido anteriormente la invención y dicha cesión se registró en la OPM, agregue lo siguiente)

Registrada el _____

Rollo _____
Cuadro

Por la presente vende, cede y traspasa a

CESIONARIO:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. Menx 7/18/2007
(Dígite o escriba el nombre del CESIONARIO) HK 8/16/2007

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive
Dirección

Cambridge, MA 02139

E. U. A.
Nacionalidad

Cesión de invención – Página 2 de 8

ROLLO 019826 CUADRO 0675;

ROGER E. CASTILLA VIAN
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov 14 de 19

28
800

y los sucesores, cesionarios y representantes legales del CESIONARIO,

(marque una de las siguientes)

- ☒ la totalidad del derecho, el título y el interés
☐ un interés indiviso del _____ por ciento (____%)

para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales

- ☒ y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reivindicar la prioridad,

y en y sobre cualesquiera y todas las mejoras que se divulguen en la invención denominada:
INHIBIDORES DE LA DIPETIDIL PEPTIDASA IV

y que se encuentra en

(Marque y rellene (a), (b), (c), (d), (e), (f) o (g))

- (a) ☐ Solicitud de patente E. U. A. formalizada en la misma fecha
(b) ☐ Solicitud de patente E. U. A. formalizada el _____
(c) ☐ Solicitud provisional E. U. A. donde se denomine al(los) antedicho(s) inventor(es) de la invención identificada más arriba.
 ☐ Etiqueta Correo Expreso No.: _____, enviada el: _____
☐ En cumplimiento del 37 CFR 3.21 sobre registro de la presente cesión, yo, el infrascrito CEDENTE, por la presente autorizo y solicito a mi apoderado que introduzca más abajo la fecha de presentación y el número de solicitud cuando estos se conozcan
(d) ☒ Solicitud E. U. A., No. de Serie **11/409,481** presentada el **21 de abril de 2006**.
(e) ☐ Solicitud Internacional No. PCT/ _____ / _____
(f) ☐ Patente E. U. A. No. _____, expedida el _____
 ☐ El cambio de dirección a la que debe enviarse la correspondencia relacionada con los derechos de mantenimiento de la patente se enviará por separado.
(g) ☐ y todo equivalente legal de los mismos en un país extranjero, incluido el derecho de reivindicar prioridad

y en y sobre todas las Cartas de Patente que se obtengan para dicha invención por medio de la anterior solicitud o continuación, división, renovación, o sustituto de las mismas, y en relación con Cartas de Patente, toda reexpedición o reexaminación de las mismas.

Por la presente el CEDENTE promete que no se ha efectuado ni se efectuará ni se ha presentado ni se presentará cesión, venta, acuerdo o afectación alguna que pueda contravenir esta cesión.

El CEDENTE promete, además, que previa solicitud suya se proporcionará sin demora al CESIONARIO todos los hechos y documentos pertinentes relacionados con dicha invención y con dichas Cartas de Patente y los equivalentes legales que puedan ser conocidos o accesibles al CEDENTE y atestiguará en relación con los mismos en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con aquellos y suscribirá y entregará sin demora al CESIONARIO o a sus representantes legales todos los documentos, instrumentos o declaraciones juradas necesarios para solicitar, obtener, conservar, expedir y hacer cumplir dicha solicitud, dicha invención y dichas Cartas de patente y dichos equivalentes de aquellas que puedan resultar necesarios o deseables para cumplir los objetos de las mismas.

Cesión de invención – Página 3 de 8

ROLLO 019826 CUADRO 0676

JORGE E. CASTILLA VIAN,
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EN CONSTANCIA HE ESTAMPADO MI FIRMA Y MI SELLO, HOY

ADVERTENCIA: La fecha de suscripción debe ser igual a la fecha de otorgamiento de la solicitud si se marcó el ítem (a), anterior.

Fecha: <u>X 14 de junio de 2006</u> Fecha de suscripción	<u>X [Firmado]</u> Heiko Kroth
Fecha: <u>X 14 de junio de 2006</u> Fecha de suscripción	<u>X [Firmado]</u> Tim Feuerstein
Fecha: <u>X 14 de junio de 2006</u> Fecha de suscripción	<u>X [Firmado]</u> Frank Richter
Fecha: <u>X 14 de junio de 2006</u> Fecha de suscripción	<u>X [Firmado]</u> Jürgen Boer
Fecha: <u>X 19 de junio de 2006</u> Fecha de suscripción	<u>X [Firmado]</u> Michael Essers
Fecha: <u>X 14 de junio de 2006</u> Fecha de suscripción	<u>X [Firmado]</u> Bert Nolte
Fecha: <u>X 14 de junio de 2006</u> Fecha de suscripción	<u>X [Firmado]</u> Matthias Schneider
Fecha: <u>X 14 de junio de 2006</u> Fecha de suscripción	<u>X [Firmado]</u> Matthias Hochguertel
Fecha: <u>X 29 de junio de 2006</u> Fecha de suscripción	<u>X [Firmado]</u> Fritz-Frieder Frickel
Fecha: <u>X 7 de junio de 2006</u> Fecha de suscripción	<u>X [Firmado]</u> Arthur Taveras

NOTA: No se precisa testimonio, autenticación o legalización. Si la cesión se autentica ante notario o se legaliza será prueba *prima facie* de cumplimiento del Artículo 35 USC 261. Utilice la página siguiente si desea autenticar ante notario.

☒ Se agregó página de Autenticación Notarial o Legalización.

Cesión de invención – Página 4 de 8

REGISTRADO EL 09/14/2007

ROLLO 019826 CUADRO 0677

Jorge E. Castilla Viana
JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

110 Hoffman & Brown
187/6/CU/3574 40

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

This public document

3. acting in the capacity of Certifying Officer

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

Certified

6. the sixteenth of October, 2007

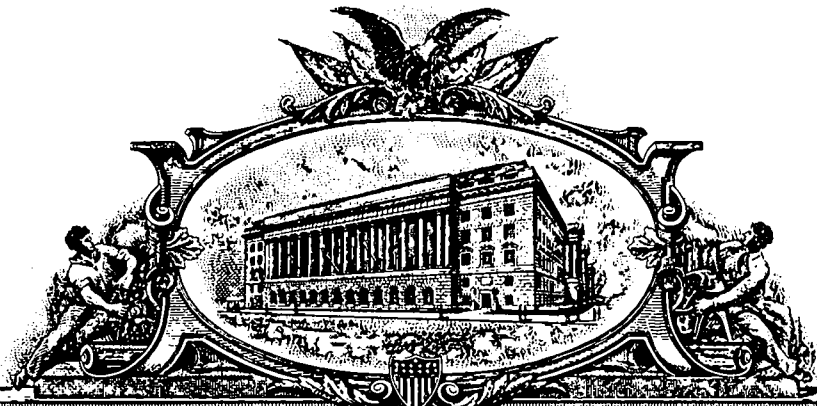
8. No. 08001012-2

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Sonya N. Johnson

A 708825:



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME;

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 20, 2007

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
AUGUST 21, 2007.**

By Authority of the

Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office



M. K. CARTER

Certifying Officer



PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1

Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	CORRECTIVE ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	Corrective Assignment to correct the name of assignee to Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. previously recorded on Reel 019338 Frame 0172. Assignor(s) hereby confirms the correct spelling of the assignee is Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc..
CONVEYING PARTY DATA	
Name	Execution Date
Christoph Steeneck	08/18/2006
RECEIVING PARTY DATA	
Name:	Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.
Street Address:	840 Memorial Drive
Internal Address:	Riverside Technology Center
City:	Cambridge
State/Country:	MASSACHUSETTS
Postal Code:	02139
PROPERTY NUMBERS Total: 1	
Property Type	Number
Application Number:	11409481
CORRESPONDENCE DATA	
Fax Number:	(973)331-1717
<i>Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.</i>	
Phone:	973-331-1700
Email:	nmartiak@hoffmannbaron.com
Correspondent Name:	Nichole E. Martiak
Address Line 1:	6900 Jericho Turnpike
Address Line 2:	HOFFMANN & BARON, LLP
Address Line 4:	Syosset, NEW YORK 11791
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	1491-3
NAME OF SUBMITTER:	Nichole E. Martiak

CH \$40.00 11409481

500338867

PATENT
REEL: 019724 FRAME: 0673

Total Attachments: 9

source=Recorded_Assignment_marked_up#page1.tif
source=Recorded_Assignment_marked_up#page2.tif
source=Recorded_Assignment_marked_up#page3.tif
source=Recorded_Assignment_marked_up#page4.tif
source=Recorded_Assignment_marked_up#page5.tif
source=Recorded_Assignment_marked_up#page6.tif
source=Recorded_Assignment_marked_up#page7.tif
source=Recorded_Assignment_marked_up#page8.tif
source=Recorded_Assignment_marked_up#page9.tif

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

05/24/2007
500283202

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT
CONVEYING PARTY DATA	
Name	Execution Date
Christoph Steeneck	08/18/2006
RECEIVING PARTY DATA	
Name:	Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.
Street Address:	840 Memorial Drive
Internal Address:	Riverside Technology Center
City:	Cambridge
State/Country:	MASSACHUSETTS
Postal Code:	02139
PROPERTY NUMBERS Total: 1	
Property Type	Number
Application Number:	11409481
CORRESPONDENCE DATA	
Fax Number:	(973)331-1717
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.	
Phone:	973-331-1700
Email:	cmccurdy@hoffmannbaron.com
Correspondent Name:	Jamie M. Larmann, Esq.
Address Line 1:	Hoffmann & Baron, LLP
Address Line 2:	6800 Jericho Turnpike
Address Line 4:	Syosset, NEW YORK 11791-4407
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	1491-3
NAME OF SUBMITTER:	Jamie M. Larmann
Total Attachments: 4 source=Assignment executed by Christoph Steeneck#page1.tif source=Assignment executed by Christoph Steeneck#page2.tif	

CH \$40.00 11409481

PATENT
REEL: 019724 FRAME: 0675

USPTO

5/25/2007 6:21:12 PM PAGE 5/005 Fax Server

O: JAMIE M. LARMANN, ESQ. COMPANY: HOFFMANN & BARON, LLP

source=Assignment executed by Christoph Steenack#page3.tif
source=Assignment executed by Christoph Steenack#page4.tif

Attorney's Docket No.: 1491-3

PATENT

For: ☒ U.S. and/or ☒ Foreign Rights
For: ☒ U.S. Application;
☐ U.S. Provisional Application;
☐ U.S. Patent; or
☐ PCT Application
By: ☒ Inventors or ☐ Present Owners

ASSIGNMENT OF INVENTION

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of the sum of One Dollar (\$1.00), the receipt of which is hereby acknowledged, and for other good and valuable consideration,

ASSIGNORS: (inventor(s) or person(s) or entity(ies) who own the invention)

Christoph Steeneck
Name

Schulstr. 8,
Address

Dossenheim, Germany 69221

Germany
Nationality

(If assignment is by person or entity to whom invention was previously assigned and this was recorded in PTO add the following)

Recorded on _____

Reel _____

Frame _____

hereby sells, assigns and transfers to

ASSIGNEE:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.
(Type or print name of ASSIGNEE)

ren 7/10/2007

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive
Address

Cambridge, MA 02139

US
Nationality

Assignment of Invention - Page 1 of 4

PATENT
REEL: 019724 FRAME: 0677

Attorney's Docket No.: 1491-3

PATENT

For: ☒ U.S. and/or ☒ Foreign Rights
For: ☒ U.S. Application;
☐ U.S. Provisional Application;
☐ U.S. Patent; or
☐ PCT Application
By: ☒ Inventors or ☐ Present Owners

ASSIGNMENT OF INVENTION

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of the sum of One Dollar (\$1.00), the receipt of which is hereby acknowledged, and for other good and valuable consideration,

ASSIGNORS: (inventor(s) or person(s) or entity(ies) who own the invention)

Christoph Steeneck
Name

Schulstr. 8,
Address

Dossenheim, Germany 69221

Germany
Nationality

(If assignment is by person or entity to whom invention was previously assigned and this was recorded in PTO add the following)

Recorded on _____ Reel _____
Frame _____

hereby sells, assigns and transfers to

ASSIGNEE:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.
(Type or print name of ASSIGNEE)

CS 7/25/2007
7/18/2007

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive
Address

Cambridge, MA 02139

US
Nationality

Assignment of Invention - Page 1 of 4

PATENT
REEL: 019724 FRAME: 0678

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE,

(complete one of the following)

- ☒ the entire right, title and interest
☐ an undivided _____ percent (____%) interest

for the United States and its territorial possessions

- ☒ and in all foreign countries, including all rights to claim priority,

in and to any and all improvements which are disclosed in the invention entitled:

DIPEPTIDYL PEPTIDASE-IV INHIBITORS

and which is found in

(check and complete (a), (b), (c), (d), (e), (f), or (g))

- (a) ☐ U.S. patent application executed on even date herewith
 (b) ☐ U.S. patent application executed on _____
 (c) ☐ U.S. provisional application naming the above inventor(s) for the above-identified invention.
 ☐ Express Mail label No.: _____, mailed: _____
☐ To comply with 37 CFR 3.21 for recordal of this assignment, I, an ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request my attorney to insert below the filing date and application number when they become known
 (d) ☒ U.S. application Serial No. 11/409,481 filed on April 21, 2006
 (e) ☐ International application No. PCT/_____/_____
 (f) ☐ U.S. Patent No. _____ issued _____
 ☐ A change of address to which correspondence is to be sent regarding patent maintenance fees is being sent separately.
 (g) ☐ and any legal equivalent thereof in a foreign country, including the right to claim priority

and, in and to, all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any re-issue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR further covenants that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said invention and said Letters Patent and legal equivalents as may be known and accessible to ASSIGNOR and will testify as to the same in any interference, litigation or proceeding related thereto and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representatives any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention and said

Assignment of Invention - Page 2 of 4

PATENT
REEL: 019724 FRAME: 0679

Letters Patent and said equivalents thereof which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this

above. WARNING: Date of signing must be the same as the date of execution of the application if item (a) was checked

Date: X 8 | 18 | 2006
Date of signing

X C. Steeneck
Christoph Steeneck

NOTE: No witnessing, notarization or legalization is necessary. If the assignment is notarized or legalized then it will only be prima facie evidence of execution 35 USC 261. Use next page if notarization is desired.

☒ Notarization or Legalization Page Added.

STATE OF
SS
COUNTY OF

On this day of , , before me personally appeared Christoph Steebeck to me personally known and known to me to be the person who signed the foregoing Assignment and acknowledged the signing of same as his/her free act and deed.

Notary Public

Assignment of Invention -- Page 4 of 4

RECORDED: 08/21/2007

PATENT
REEL: 019724 FRAME: 0681

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Está firmado por M. K. Carter

3. Actuando en calidad de Funcionario Certificador

4. Lleva el sello / la estampilla de Oficina de Patentes y Marcas

Certificado

5. En Washington, D.C.

6. El dieciséis de octubre de 2007

7. Por Funcionario Encargado de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos

8. No. 08001012-2

9. Sello/ Estampilla:

10. Firma:
[Firmado]

Sonya Johnson

h88442
Jorge Castilla
AS FUNCIONES INDICADAS
DOCUMENTO DESEMPLEADO
EN EL

RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
NO 5545212

DEF. DE LEGALIZACION
BOGOTA D.C.
2007 OCT 16 P. 12-13

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Jorge Castilla
JORGE E. CASTILLA VIAN.
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1988

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

CONSTE POR LA PRESENTE
EL MINISTERIO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los estados Unidos

20 de septiembre de 2007

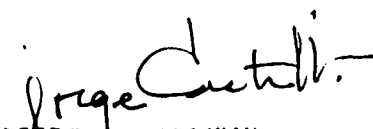
**POR LA PRESENTE SE CERTIFICA QUE LA ADJUNTA ES COPIA FIEL DE LOS
REGISTROS DE ESTE DESPACHO DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 21
DE AGOSTO DE 2007.**

Por la autoridad del
Viceministro de Comercio para la Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

[Firmado]

M. K. CARTER
Funcionario Certificador

*[Sello dorado redondo superpuesto, Oficina de Patentes y Marcas de los Estados
Unidos, Ministerio de Comercio]*


JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

CESIÓN DE PATENTE

Versión electrónica v1.1

Versión Hoja de Estilo v1.1

TIPO DE PRESENTACIÓN:

CESIÓN CORRECTIVA

NATURALEZA DEL TRASPASO:

Cesión Correctiva para corregir el nombre del cesionario a Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc., anteriormente registrado en el Rollo 019338, Cuadro 0172. Por la presente el (los) cedente(s) confirma(n) que la ortografía correcta del cesionario es Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.

INFORMACIÓN DEL CEDENTE

Nombre
Christoph Steeneck

Fecha de Suscripción
08/18/2006

INFORMACIÓN DEL RECEPTOR

Nombre: Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.
Dirección Física: 840 Memorial Drive
Dirección Interna: Riverside Technology Center
Ciudad: Cambridge
Estado / Condado: MASSACHUSETTS
Código Postal: 02139

Total NÚMEROS DE LOS BIENES: 1

Tipo de Bien	Número
Número de la Solicitud:	11409481

INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA

Número de Fax: (973) 331-1717

La correspondencia se enviará por correo de E. U. A cuando se intente sin éxito por fax

Teléfono: 973-331-1700
Correo electrónico: nmartiak@hoffmannbaron.com
Nombre del destinatario: Nichole E. Martiak
Dirección Línea 1: 6900 Jericho Turnpike
Dirección Línea 2: HOFFMANN & BARON, LLP
Dirección Línea 4: Syosset, NUEVA YORK 11791

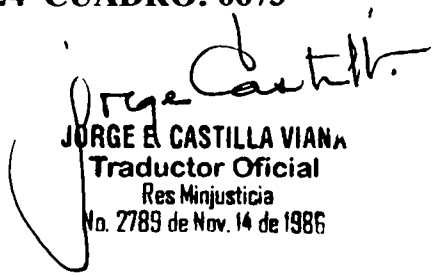
NÚMERO DE LICENCIA DEL APODERADO: 1491-3

NOMBRE DEL SOLICITANTE: Nichole E. Martiak

500338867

PATENTE

ROLLO: 019724 CUADRO: 0673


JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Total Adjuntos: 9

Fuente=Recorded_Assignment_marked_up#page1.tif

Fuente=Recorded_Assignment_marked_up#page2.tif

Fuente=Recorded_Assignment_marked_up#page3.tif

Fuente=Recorded_Assignment_marked_up#page4.tif

Fuente=Recorded_Assignment_marked_up#page5.tif

Fuente=Recorded_Assignment_marked_up#page6.tif

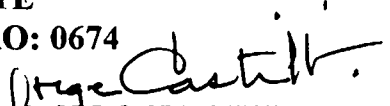
Fuente=Recorded_Assignment_marked_up#page7.tif

Fuente=Recorded_Assignment_marked_up#page8.tif

Fuente=Recorded_Assignment_marked_up#page9.tif

PATENTE

ROLLO: 019724 CUADRO: 0674


JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

CESIÓN DE PATENTE
 Versión electrónica v1.1 05/24/2007
 Versión Hoja de Estilo v1.1 500283202
TIPO DE PRESENTACIÓN: NUEVA CESIÓN
NATURALEZA DEL TRASPASO: CESIÓN.

INFORMACIÓN DEL CEDENTE

Nombre
 Christoph Steeneck

Fecha de Suscripción
 08/18/2006

INFORMACIÓN DEL RECEPTOR

Nombre: Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.
Dirección Física: 840 Memorial Drive
Dirección Interna: Riverside Technology Center
Ciudad: Cambridge
Estado / Condado: MASSACHUSSETS
Código Postal: 02139

Total NÚMEROS DE LOS BIENES: 1

Tipo de Bien	Número
Número de la Solicitud:	11409481

INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA

Número de Fax: (973) 331-1717
La correspondencia se enviará por correo de E. U. A cuando se intente sin éxito por fax
Teléfono: 973-331-1700
Correo electrónico: cmcccurdy@hoffmannbaron.com
Nombre del destinatario: Jamie M. Larmann, Esq.
Dirección Línea 1: Hoffmann & Baron, LLP
Dirección Línea 2: 6900 Jericho Turnpike
Dirección Línea 4: Syosset, NUEVA YORK 11791-4407

NÚMERO DE LICENCIA 1491-3
DEL APODERADO:

NOMBRE DEL SOLICITANTE: Jamie M. Larmann

Total Adjuntos: 9
Fuente=Assignment executed by Christoph Steeneck#page1.tif
Fuente=Assignment executed by Christoph Steeneck#page2.tif

PATENTE
ROLLO: 019724 CUADRO: 0675

Jorge Castilla
JORGE E. CASTILLA VIAN.
Traductor Oficial
 Res Minjusticia
 No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Assignment executed by Christoph Steeneck#page3.tif
Assignment executed by Christoph Steeneck#page4.tif

PATENTE
ROLLO: 019724 CUADRO: 0676


JORGE E. CASTILLA VIAN.
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

87

No. de Licencia del Apoderado: 1491-3

PATENTE

Para: ☒ E. U. A. y/o ☒ Derechos Extranjeros
Para: ☒ Solicitud E. U. A.;
☐ Solicitud Provisional E. U. A.;
☐ Patente E. U. A.; o
☐ Solicitud PCT
Por: ☒ Inventores o ☐ Titulares Actuales

CESIÓN DE INVENCION

En contraprestación del pago del CESIONARIO al CEDENTE de la suma de Un Dólar (USD \$1,00) cuyo recibo se acusa por la presente y por otra causa contractual adecuada y de valor cierto,

LOS CEDENTES: (el (los) inventor(es) o la(s) persona(s) o entidades titular(es) de la invención)

Christoph Steeneck

Nombre

Schulstr. 8,

Dirección

Dossenheim, Alemania 69221

Alemania

Nacionalidad

(Si la cesión la hace una persona o entidad a quien se haya cedido anteriormente la invención y dicha cesión se registró en la OPM, agregue lo siguiente)

Registrada el _____

Rollo _____

Cuadro _____

Por la presente vende, cede y traspasa a

CESIONARIO:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. Menx 7/18/2007

(Digite o escriba el nombre del CESIONARIO)

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive

Dirección

Cambridge, MA 02139

E. U. A.

Nacionalidad

Cesión de invención – Página 1 de 4

PATENTE

ROLLO: 019724 CUADRO: 0677


JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

No. de Licencia del Apoderado: 1491-3

PATENTE

Para: ☒ E. U. A. y/o ☒ Derechos ExtranjerosPara: ☒ Solicitud E. U. A.;☐ Solicitud Provisional E. U. A.;☐ Patente E. U. A.; o☐ Solicitud PCTPor: ☒ Inventores o ☐ Titulares Actuales**CESIÓN DE INVENCION**

En contraprestación del pago del CESIONARIO al CEDENTE de la suma de Un Dólar (USD \$1,00) cuyo recibo se acusa por la presente y por otra causa contractual adecuada y de valor cierto,

LOS CEDENTES: (el (los) inventor(es) o la(s) persona(s) o entidades titular(es) de la invención)

Christoph Steeneck

Nombre

Schulstr. 8,

Dirección

Dossenheim, Alemania 69221Alemania

Nacionalidad

(Si la cesión la hace una persona o entidad a quien se haya cedido anteriormente la invención y dicha cesión se registró en la OPM, agregue lo siguiente)

Registrada el _____

Rollo _____

Cuadro _____

Por la presente vende, cede y traspasa a

CESIONARIO:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. Menx 7/18/2007

(Digite o escriba el nombre del CESIONARIO) CS 7/25/2007

Riverside Technology Center, 840 Memorial Drive

Dirección

Cambridge, MA 02139E. U. A.

Nacionalidad

Cesión de invención – Página 1 de 4

PATENTE**ROLLO: 019724 CUADRO: 0678**

Jorge E. Castilla Vian
JORGE E. CASTILLA VIAN,
 Traductor Oficial
 Res. Minjusticia
 No. 2789 de Nov. 14 de 1986

y los sucesores, cesionarios y representantes legales del CESIONARIO.

(Marque una de las siguientes)

- ☒ la totalidad del derecho, el título y el interés
☐ un interés indiviso del _____ por ciento (____%)

para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales

- ☒ y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reivindicar la prioridad,

y en y sobre cualesquiera y todas las mejoras que se divulguen en la invención denominada:

INHIBIDORES DE LA DIPETIDIL PEPTIDASA IV

y que se encuentra en

(Marque y rellene (a), (b), (c), (d), (e), (f) o (g))

- (a) ☐ Solicitud de patente E. U. A. formalizada en la misma fecha
 (b) ☐ Solicitud de patente E. U. A. formalizada el _____
 (c) ☐ Solicitud provisional E. U. A. donde se denomine al(los) antedicho(s) inventor(es) de la invención identificada más arriba.
 ☐ Etiqueta Correo Expreso No.: _____, enviada el: _____
☐ En cumplimiento del 37 CFR 3.21 sobre registro de la presente cesión, yo, el infrascrito CEDENTE, por la presente autorizo y solicito a mi apoderado que introduzca más abajo la fecha de presentación y el número de solicitud cuando estos se conozcan
 (d) ☒ Solicitud E. U. A., No. de Serie 11/409,481 presentada el 21 de abril de 2006.
 (e) ☐ Solicitud Internacional No. PCT/ _____ / _____
 (f) ☐ Patente E. U. A. No. _____, expedida el _____
 ☐ El cambio de dirección a la que debe enviarse la correspondencia relacionada con los derechos de mantenimiento de la patente se enviará por separado.
 (g) ☐ y todo equivalente legal de los mismos en un país extranjero, incluido el derecho de reivindicar prioridad

y en y sobre todas las Cartas de Patente que se obtengan para dicha invención por medio de la anterior solicitud o continuación, división, renovación, o sustituto de las mismas, y en relación con Cartas de Patente, toda reexpedición o reexaminación de las mismas.

Por la presente el CEDENTE promete que no se ha efectuado ni se efectuará ni se ha presentado ni se presentará cesión, venta, acuerdo o afectación alguna que pueda contravenir esta cesión.

El CEDENTE promete, además, que previa solicitud suya se proporcionará sin demora al CESIONARIO todos los hechos y documentos pertinentes relacionados con dicha invención y con dichas Cartas de Patente y los equivalentes legales que puedan ser conocidos o accesibles al CEDENTE y atestiguará en relación con los mismos en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con aquellos y suscribirá y entregará sin demora al CESIONARIO o a sus representantes legales todos los documentos, instrumentos o declaraciones juradas necesarios para solicitar, obtener, conservar, expedir y hacer cumplir dicha solicitud, dicha invención y dichas

Cesión de invención – Página 2 de 4

PATENTE

ROLLO: 019724 CUADRO: 0679

Jorge E. Castilla Vian
JORGE E. CASTILLA VIAN,
 Traductor Oficial
 Res. Minjusticia
 No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Cartas de patente y dichos equivalentes de aquellas que puedan resultar necesarios o deseables para cumplir los objetos de las mismas.

EN CONSTANCIA HE ESTAMPADO MI FIRMA Y MI SELLO, HOY

ADVERTENCIA: La fecha de suscripción debe ser igual a la fecha de otorgamiento de la solicitud si se marcó el ítem (a), anterior.

Fecha: X 18/ 18 / 2006
Fecha de suscripción

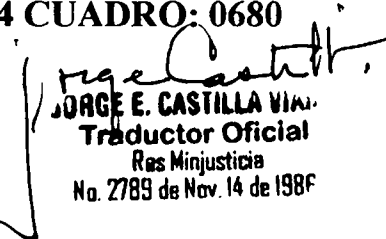
X [Firmado]
Christoph Steeneck

NOTA: No se precisa testimonio, autenticación o legalización. Si la cesión se autentica ante notario o se legaliza será prueba *prima facie* de cumplimiento del Artículo 35 USC 261. Utilice la página siguiente si desea autenticar ante notario.

☒ Se agregó página de Autenticación Notarial o Legalización.

Cesión de invención – Página 3 de 4

PATENTE
ROLLO: 019724 CUADRO: 0680


JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res. Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

ESTADO DE
SS
CONDADO DE

Hoy, de de 20__, se presentó ante mi Christoph Steebeck, a quien conozco personalmente y quien me consta que es la persona que firmó la anterior Cesión y reconoció la firma de dicha Cesión como acto y escritura libre por su parte.

Cesión de invención – Página 4 de 4

REGISTRADO: 08/21/2007

PATENTE
ROLLO: 019724 CUADRO: 0681


JORGE E. CASTILLA VIAN,
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

182/6/CO/3574

1491-3 PCT/Colombia

61

**PODER GENERAL DE ABOGADO**

Yo, abajo firmado, _____

Actuando como _____
de _____

_____ domiciliada en _____
por el presente conferimos poder a JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, tpa. 124.953 y/o ANDRÉS FELIPE ZAPATA OCAMPO, tpa. 107.240; domiciliados en la Carrera 11 No.84-42 Interior 9 de Bogota D.C., Colombia, para que (1) de manera conjunta o alternativa representen al poderdante ante cualquiera corporaciones, funcionarios o empleados del orden judicial o del administrativo en cualesquiera juicios y actuaciones, actos, diligencias o gestiones en que la poderdante tenga que intervenir directa o indirectamente, sea como demandante, o como demandada, o como coadyuvante de cualesquiera de las partes; sea para iniciar o seguir tales juicios, actuaciones, actos diligencias o gestiones, y (2) para obtener la protección de la poderdante en sus asuntos, a cuyo efecto autorizamos a la dicha apoderada para que nos represente ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial; particularmente para adelantar todas las gestiones tendientes a la obtención de los derechos de propiedad intelectual que se soliciten ante la Superintendencia de Industria y Comercio (3) y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir y renunciar.

Dado y firmado hoy _____

En _____

Por _____

Firma _____

GENERAL POWER OF ATTORNEY

I, the undersigned, Frank Ungemach
Acting as authorized representative
Of Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.

_____ domiciled in 840 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139
hereby grant to JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, tpa. 124.953; ANDRÉS FELIPE ZAPATA OCAMPO, tpa. 107.240; domiciled at Carrera 11 No.84-42 Interior (9), Bogotá, Colombia, Power of Attorney to; (1) to represent the grantor before any corporations, officials or employees of the Courts or the administration in any suits and proceedings or acts where the grantor has to intervene as plaintiff or defendant or as adjuvant of any party; be it to institute or follow up with those suits or proceedings or acts; (2) to obtain the protection of the grantor in your matters, which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial; in special to conduce all the steps necessary to obtain registries related with Intellectual Property requested before the Superintendence of Industry and Commerce (3) and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit of the facts of the case, desist, cancel, receive and renounce.

**Patent Application based on
PCT.US2006/015200**

Given and signed this 2nd day of October 2007In Thousand Oaks, Ventura County, California, USABy Frank Ungemach

Signature

Frank Ungemach
**Frank Ungemach, Senior Associate General Counsel
as delegate for Stuart L. Watt, Vice President,
Law and Intellectual Property Officer**

62

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 Christine Vu*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Christine Vu, Notary Public.*
State of California

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 25th day of October 2007*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 456337*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Jana Bowen
Secretary of State



63

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California }
County of Ventura } ss.

On 02 October 2007 before me, Christine Vu, Notary Public
Date Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")
personally appeared Frank Ungemach
Name(s) of Signer(s)

☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

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



WITNESS my hand and official seal.

Christine Vu
Signature of Notary Public

OPTIONAL

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

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney

Document Date: _____ Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: Frank Ungemach

☐ Individual
☒ Corporate Officer — Title(s): Senior Associate General Counsel as delegate for Stuart L. Watt, Vice President, LAW

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

☐ Attorney-in-Fact

☐ Trustee

☐ Guardian or Conservator

☐ Other: _____

Signer Is Representing: Amgen Inc.

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

CA

Estado de California
SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Está firmado por Christine Vu

3. Actuando en calidad de Notario Público del Estado de California

4. Lleva el sello / la estampilla de Christine Vu, Notario Público del Estado de California

CERTIFICADO

5. En Sacramento, California

6. El 25 de octubre de 2007

7. Por el Subsecretario de Estado del Estado de California

8. No. 456337

9. Sello/ Estampilla:
[Sello dorado redondo superpuesto,
Gran sello del Estado de California]

10. Firma:
[Firmado]

Debra Bowen
Secretario de Estado.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2007 NOV 20 A 8:55
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.
689440
DEBRA BOWEN
SECRETARIO DE ESTADO
DEL PTM

[La presente apostilla acompaña a un Poder General otorgado por Frank Ungemach, actuando en calidad de representante autorizado de Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc., domiciliada en el 840 Memorial Drive, Cambridge MA 02139 E. U. A., en relación con la Solicitud de Patente PCT. US2006/015200. Dado y firmado el 2 de octubre de 2007 en Thousand Oaks, Condado de Ventura, California, E. U. A. Firma de Frank Ungemach, Socio Principal, Asesor General delegado de Stuart L. Watt, Vicepresidente Jurídico y Ejecutivo de Propiedad Intelectual.].

Jorge E. Castilla Vian,
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

CALIFORNIA – RECONOCIMIENTO DE USO GENERAL

Estado de California

Condado de Ventura

El 02 de octubre de 2007 ante mi, Christine Vu, Notario Público, se presentó Frank Ungemach, a quien conozco personalmente como la persona cuyo nombre está suscrito al instrumento adjunto y reconoció que lo otorgó en su calidad autorizada y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad en nombre de la que actuó la persona otorgó el instrumento.

EN CONSTANCIA mi firma y mi sello oficial.

[Firma de Christine Vu]

[Sello de Christine Vu, Comisión No. 1704187, Notario Público de California, Condado de Ventura, comisión vence el 11 de noviembre de 2001]

OPCIONAL

Descripción del documento adjunto: Poder

Número de páginas: 1

Calidad(es) reivindicadas por el(la) firmante:

Nombre del firmante: Frank Ungemach

Cargo(s): Ejecutivo Corporativo; Socio Principal, Asesor General delegado de Stuart L. Watt, Vicepresidente Jurídico.

El firmante representa a: Amgen Inc.


JORGE E. CASTILLA VIAN.
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986



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 Christine Vu*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Christine Vu, Notary Public,*
State of California

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 1st day of December 2007*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 469808*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Jana Bowen
Secretary of State



BY *Karen L. Cites*

57

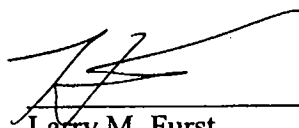
ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.

ASSISTANT SECRETARY'S CERTIFICATE

I, Larry M. Furst, Assistant Secretary of Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc., a Delaware Corporation (the "Company"), do hereby certify on behalf of the Company that:

1. I am the duly elected and qualified Assistant Secretary of the Company;
2. The Company was formed in Delaware on February 3, 2005 as Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc., as evidenced by the Certificate of Incorporation attached hereto as Exhibit A;
3. Alaska Acquisition Corporation, a Delaware Corporation, was merged with and into the Company effective on July 16, 2007, as evidenced by the Certificate of the Delaware Secretary of State, attached hereto as Exhibit B;
4. A Certificate of Good Standing for the Company, issued by the Delaware Secretary of State, is attached hereto as Exhibit C;
5. The Company is a wholly owned subsidiary of Amgen Inc., a Delaware corporation.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto signed my name as the 1st day of August, 2007.



Larry M. Furst
Assistant Secretary

69

EXHIBIT A

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 05:16 PM 02/03/2005
FILED 03:45 PM 02/03/2005
SRV 050090934 - 3921332 FILE

CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF
ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.

FIRST: The name of this corporation is Alantos Pharmaccuticals Holding, Inc.,
(the "Corporation")

SECOND: The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is Corporation Trust Center, 1209 Orange Street, in the City of Wilmington, County of New Castle. The name of its registered agent at such address is The Corporation Trust Company.

THIRD: The nature of the business or purposes to be conducted or promoted is to engage in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law.

FOURTH: The total number of shares of all classes of stock which the Corporation shall have authority to issue is (i) 18,138,127 shares of Common Stock, \$0.001 par value per share ("Common Stock"), and (ii) 16,221,803 shares of Preferred Stock, \$0.001 par value per share, 16,221,803 shares of which shall be designated as Series A Preferred Stock, \$0.001 par value per share ("Series A Preferred Stock").

The following is a statement of the designations and the powers, privileges and rights, and the qualifications, limitations or restrictions thereof in respect of each class of capital stock of the Corporation. Unless otherwise indicated, references to "Sections" or "Subsections" in this Article refer to sections and subsections of this Article Fourth.

A. COMMON STOCK

1. **General.** The voting, dividend and liquidation rights of the holders of the Common Stock are subject to and qualified by the rights, powers and preferences of the holders of the Preferred Stock set forth herein and as may be designated by resolution of the Board of Directors with respect to any series of Preferred Stock as authorized herein.

2. **Voting.** The holders of the Common Stock are entitled to one vote for each share of Common Stock held at all meetings of stockholders (and written actions in lieu of meetings); provided, however, that, except as otherwise required by law, holders of Common Stock, as such, shall not be entitled to vote on any amendment to this Certificate of Incorporation that relates solely to the terms of one or more outstanding series of Preferred Stock if the holders of such affected series are entitled, either separately or together with the holders of one or more other such series, to vote thereon pursuant to this Certificate of Incorporation or pursuant to the General Corporation Law. There shall be no cumulative voting. The number of authorized shares of Common Stock may be increased or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) by the affirmative vote of the holders of shares of stock of the Corporation representing a majority of the votes represented by all outstanding shares of stock of

70
840

the Corporation entitled to vote, irrespective of the provisions of Section 242(b)(2) of the General Corporation Law.

B. SERIES A PREFERRED STOCK

The Series A Preferred Stock shall have the following rights, preferences, powers, privileges and restrictions, qualifications and limitations.

1. Dividends.

The Corporation shall not declare, pay or set aside any dividends on shares of any class or series of capital stock of the Corporation (other than dividends on shares of Common Stock payable in shares of Common Stock) unless all holders of the Series A Preferred Stock then outstanding shall first receive, or simultaneously receive, an equivalent or greater dividend on each outstanding share of Series A Preferred Stock, determined on an as-converted basis.

2. Liquidation, Dissolution or Winding Up; Certain Mergers, Consolidations and Asset Sales.

(a) Preferential Payments to Holders of Series A Preferred Stock. In the event of any voluntary or involuntary liquidation, dissolution or winding up of the Corporation, the holders of shares of Series A Preferred Stock then outstanding shall be entitled to be paid out of the assets available for distribution to its stockholders, before any payment shall be made to the holders of Common Stock or any other class or series of stock ranking on liquidation junior to the Series A Preferred Stock by reason of their ownership thereof, an amount per share equal to the greater of (i) \$0.9768 (subject to adjustment in the event of a stock split, stock dividend, consolidation, reclassification, or similar event affecting Series A Preferred Stock) or (ii) such amount per share as would have been payable had each such share been converted into Common Stock pursuant to Section 4 immediately prior to such liquidation, dissolution or winding up (the amount payable pursuant to this sentence is hereinafter referred to as the "Series A Liquidation Amount"). If upon any such liquidation, dissolution or winding up of the Corporation the assets available for distribution to its stockholders shall be insufficient to pay the holders of shares of Series A Preferred Stock the full aforesaid preferential amount to which they shall be entitled, the holders of shares of Series A Preferred Stock shall share ratably in any distribution of the assets available for distribution in proportion to the respective amounts which would otherwise be payable in respect of the shares held by them upon such distribution if all amounts payable on or with respect to such shares were paid in full.

(b) Distribution of Remaining Assets. After the payment of all preferential amounts required to be paid to the holders of shares of Series A Preferred Stock pursuant to Subsection 2(a) and to any other class or series of stock of the Corporation ranking on liquidation senior to the Common Stock, the remaining assets available for distribution to the Corporation's stockholders shall be distributed among the holders of the shares of Common Stock and any other series of capital stock entitled pursuant to the terms of this Certificate of Incorporation to participate with the Common Stock in the distribution of such remaining assets, pro rata based on the number of shares held by each such holder, treating for this purpose all such securities as if they had been converted to Common Stock pursuant to the terms of this Certificate of

Incorporation immediately prior to such dissolution, liquidation or winding up of the Corporation.

(c) Deemed Liquidation Events.

(i) The following events shall be deemed to be a liquidation of the Corporation for purposes of this Section 2 (a "Deemed Liquidation Event"), unless the holders of a majority of the shares of Series A Preferred Stock then outstanding, voting separately as a separate class, elect otherwise by written notice given to the Corporation at least ten (10) days prior to the effective date of any such event:

(A) a merger or consolidation in which

- (I) the Corporation is a constituent party or
- (II) a subsidiary of the Corporation is a constituent party and the Corporation issues shares of its capital stock pursuant to such merger or consolidation,

except any such merger or consolidation involving the Corporation or a subsidiary in which the shares of capital stock of the Corporation outstanding immediately prior to such merger or consolidation continue to represent, or are converted or exchanged for shares of capital stock which represent, immediately following such merger or consolidation at least a majority, by voting power, of the capital stock of (1) the surviving or resulting corporation or (2) if the surviving or resulting corporation is a wholly owned subsidiary of another corporation immediately following such merger or consolidation, the parent corporation of such surviving or resulting corporation (provided that, for the purpose of determining voting power for this Subsection 2(c)(i), all shares of Common Stock issuable upon exercise of options outstanding immediately prior to such merger or consolidation or upon conversion of convertible securities outstanding immediately prior to such merger or consolidation shall be deemed to be outstanding immediately prior to such merger or consolidation and, if applicable, converted or exchanged in such merger or consolidation on the same terms as the actual outstanding shares of Common Stock are converted or exchanged); or

(B) the sale, lease, transfer, exclusive licensing or other disposition, in a single transaction or series of related transactions, by the Corporation or any subsidiary of the Corporation of (i) all or substantially all of the assets of the Corporation and its subsidiaries taken as a whole, or (ii) at least fifty percent (50%) of the then outstanding equity voting power of the Corporation or any subsidiary which represents all or substantially all of the assets of the Corporation and its subsidiaries taken as a whole, except in each case where such sale, lease, transfer, exclusive licensing or other disposition is to a wholly owned subsidiary of the Corporation.

(ii) The Corporation shall not have the power to effect any transaction constituting a Deemed Liquidation Event pursuant to Subsection 2(c)(i)(A)(I) above unless the agreement or plan of merger or consolidation provides that the consideration payable to the

72

stockholders of the Corporation shall be allocated among the holders of capital stock of the Corporation in accordance with Subsections 2(a) and 2(b) above.

(iii) In the event of a Deemed Liquidation Event pursuant to Subsection 2(c)(i)(A)(II) or 2(c)(i)(B) above, if the Corporation does not effect a dissolution of the Corporation under the General Corporation Law within 60 days after such Deemed Liquidation Event, then (A) the Corporation shall deliver a written notice to each holder of Series A Preferred Stock no later than the 60th day after the Deemed Liquidation Event advising such holders of their right (and the requirements to be met to secure such right) pursuant to the terms of the following clause (B) to require the redemption of such shares of Series A Preferred Stock, and (B) if the holders of (i) at least seventy five percent (75%) of the shares of the Series A Preferred Stock then outstanding, voting separately as a class, so request in a written instrument delivered to the Corporation not later than 75 days after such Deemed Liquidation Event, the Corporation shall use the consideration received by the Corporation for such Deemed Liquidation Event (net of any retained liabilities associated with the assets sold or technology licensed, as determined in good faith by the Board of Directors of the Corporation) (the "Net Proceeds") to redeem, to the extent legally available therefor, on the 90th day after such Deemed Liquidation Event (the "Liquidation Redemption Date"), all outstanding shares of Series A Preferred Stock at a price per share equal to the per share amount which the Series A Preferred Stockholders would have been entitled to receive upon a Deemed Liquidation Event under Sections 2(a) and 2(b) (the "Preferred Liquidation Amount"). In the event of a redemption pursuant to the preceding sentence, if the Net Proceeds are not sufficient to redeem all outstanding shares of Series A Preferred Stock, or if the Corporation does not have sufficient lawfully available funds to effect such redemption, the Corporation shall redeem a pro rata portion of each holder's shares of Series A Preferred Stock pursuant to the priorities set forth in Subsections 2(a) and 2(b) to the fullest extent of such Net Proceeds or such lawfully available funds, as the case may be. Where such redemption is limited by the amount of lawfully available funds, the Corporation shall redeem the remaining shares to have been redeemed as soon as practicable after the Corporation has funds legally available therefor. Prior to the distribution or redemption provided for in this Subsection 2(c)(iii), the Corporation shall not expend or dissipate the consideration received for such Deemed Liquidation Event, except to discharge expenses incurred in the ordinary course of business.

(iv) The amount deemed paid or distributed to the holders of capital stock of the Corporation upon any such merger, consolidation, sale, transfer, exclusive license, other disposition or redemption shall be the cash or the value of the property, rights or securities paid or distributed to such holders by the Corporation or the acquiring person, firm or other entity. The value of such property, rights or securities shall be determined in good faith by the Board of Directors of the Corporation.

3. Voting.

(a) On any matter presented to the stockholders of the Corporation for their action or consideration at any meeting of stockholders of the Corporation (or by written consent of stockholders in lieu of meeting), each holder of outstanding shares of Series A Preferred Stock shall be entitled to cast the number of votes equal to the number of whole shares of Common Stock into which the shares of Series A Preferred Stock held by such holder are convertible as of

the record date for determining stockholders entitled to vote on such matter. Except as provided by law or by the provisions of Subsection 3(b) or 3(c) below, holders of Series A Preferred Stock shall vote together with the holders of Common Stock as a single class.

(b) At any time when shares of Series A Preferred Stock are outstanding, except where the vote or written consent of the holders of a greater number of shares of the Corporation is required by law or by this Certificate of Incorporation, and in addition to any other vote required by law or this Certificate of Incorporation, without the written consent or affirmative vote of (A) the holders of seventy-five percent (75%) of the then outstanding shares of Common Stock and Series A Preferred Stock, voting on an as-converted basis (assuming conversion of all Series A Preferred Stock then outstanding) and (B) the holders of a majority of the then outstanding shares of Series A Preferred Stock (voting separately as a class), given in writing or by vote at a meeting, consenting or voting (as the case may be), the Corporation shall not, either directly or by amendment, merger, consolidation or otherwise:

(i) liquidate, dissolve or wind-up the business and affairs of the Corporation, effect any Deemed Liquidation Event, or consent to any of the foregoing;

(ii) amend, alter or repeal any provision of this Certificate of Incorporation or Bylaws of the Corporation;

(iii) create any additional class or series of shares of stock unless the same ranks junior to the Series A Preferred Stock with respect to the distribution of assets on the liquidation, dissolution or winding up of the Corporation and with respect to the payment of dividends, or increase or decrease the authorized number of shares of Preferred Stock or Common Stock, or create or authorize any obligation or security convertible into shares of any class or series of stock unless the same ranks junior to the Series A Preferred Stock with respect to the distribution of assets on the liquidation, dissolution or winding up of the Corporation and with respect to the payment of dividends;

(iv) purchase or redeem or pay or declare any dividend or make any distribution on, any shares of stock other than the Series A Preferred Stock as expressly authorized herein or permit any subsidiary of the Corporation to take any such action, except for dividends or other distributions payable on the Common Stock solely in the form of additional shares of Common Stock and other than securities repurchased from former employees, officers, directors, consultants or other persons who performed services for the Corporation or any subsidiary in connection with the cessation of such employment or service at the lower of the original purchase price or the then-current fair market value thereof or other than as approved by the Board of Directors;

(v) change the Corporation's auditors; or

(vi) increase or decrease the authorized number of directors constituting the Board of Directors.

74

4. Optional Conversion.

The holders of the Series A Preferred Stock shall have conversion rights as follows (the "Conversion Rights"):

(a) Right to Convert. Each share of Series A Preferred Stock shall be convertible, at the option of the holder thereof, at any time and from time to time, and without the payment of additional consideration by the holder thereof, into such number of fully paid and nonassessable shares of Common Stock as is determined by dividing \$0.9768 by the Conversion Price (as defined below) in effect at the time of conversion. The "Conversion Price" for Series A Preferred Stock shall initially be equal to \$0.9768. Such initial Conversion Price, and the rate at which shares of Series A Preferred Stock may be converted into shares of Common Stock, shall be subject to adjustment as provided below. In the event of a liquidation, dissolution or winding up of the Corporation or a Deemed Liquidation Event, the Conversion Rights shall terminate at the close of business on the last full day preceding the date fixed for the payment of any such amounts distributable on such event to the holders of Series A Preferred Stock.

(b) Fractional Shares. No fractional shares of Common Stock shall be issued upon conversion of Series A Preferred Stock. In lieu of any fractional shares to which the holder would otherwise be entitled, the Corporation shall pay cash equal to such fraction multiplied by the fair market value of a share of Common Stock as determined in good faith by the Board of Directors of the Corporation. Whether or not fractional shares would be issuable upon such conversion shall be determined on the basis of the total number of shares of Series A Preferred Stock the holder is at the time converting into Common Stock and the aggregate number of shares of Common Stock issuable upon such conversion.

(c) Mechanics of Conversion.

(i) In order for a holder of Series A Preferred Stock to voluntarily convert shares of Series A Preferred Stock into shares of Common Stock, such holder shall surrender the certificate or certificates for such shares of Series A Preferred Stock (or, if such registered holder alleges that such certificate has been lost, stolen or destroyed, a lost certificate affidavit and agreement reasonably acceptable to the Corporation to indemnify the Corporation against any claim that may be made against the Corporation on account of the alleged loss, theft or destruction of such certificate), at the office of the transfer agent for the Series A Preferred Stock (or at the principal office of the Corporation if the Corporation serves as its own transfer agent), together with written notice that such holder elects to convert all or any number of the shares of the Series A Preferred Stock represented by such certificate or certificates and, if applicable, any event on which such conversion is contingent. Such notice shall state such holder's name or the names of the nominees in which such holder wishes the certificate or certificates for shares of Common Stock to be issued. If required by the Corporation, certificates surrendered for conversion shall be endorsed or accompanied by a written instrument or instruments of transfer, in form satisfactory to the Corporation, duly executed by the registered holder or his, her or its attorney duly authorized in writing. The close of business on the date of receipt by the transfer agent of such certificates (or lost certificate affidavit and agreement) and notice (or by the Corporation if the Corporation serves as its own transfer agent) shall be the time of conversion (the "Conversion Time"), and the shares of Common Stock issuable upon conversion of the

75

shares represented by such certificate shall be deemed to be outstanding of record as of such date. The Corporation shall, as soon as practicable after the Conversion Time, issue and deliver at such office to such holder of Series A Preferred Stock, or to his, her or its nominees, a certificate or certificates for the number of shares of Common Stock to which such holder shall be entitled, together with cash in lieu of any fraction of a share.

(ii) The Corporation shall at all times when the Series A Preferred Stock shall be outstanding, reserve and keep available out of its authorized but unissued stock, for the purpose of effecting the conversion of the Series A Preferred Stock, such number of its duly authorized shares of Common Stock as shall from time to time be sufficient to effect the conversion of all outstanding Series A Preferred Stock; and if at any time the number of authorized but unissued shares of Common Stock shall not be sufficient to effect the conversion of all then outstanding shares of the Series A Preferred Stock, the Corporation shall take such corporate action as may be necessary to increase its authorized but unissued shares of Common Stock to such number of shares as shall be sufficient for such purposes, including, without limitation, engaging in best efforts to obtain the requisite stockholder approval of any necessary amendment to this Certificate of Incorporation. Before taking any action which would cause an adjustment reducing the Conversion Price below the then par value of the shares of Common Stock issuable upon conversion of the Series A Preferred Stock, the Corporation will take any corporate action which may, in the opinion of its counsel, be necessary in order that the Corporation may validly and legally issue fully paid and nonassessable shares of Common Stock at such adjusted Conversion Price.

(iii) All shares of Series A Preferred Stock which shall have been surrendered for conversion as herein provided shall no longer be deemed to be outstanding and all rights with respect to such shares, including the rights, if any, to receive notices and to vote, shall immediately cease and terminate at the Conversion Time, except only the right of the holders thereof to receive shares of Common Stock in exchange therefor and to receive payment of any dividends declared but unpaid thereon. Any shares of Series A Preferred Stock so converted shall be retired and cancelled and shall not be reissued as shares of such series, and the Corporation (without the need for stockholder action) may from time to time take such appropriate action as may be necessary to reduce the authorized number of shares of Series A Preferred Stock accordingly.

(iv) Upon any such conversion, appropriate adjustment to the Conversion Price (as determined in good faith by the Board of Directors of the Corporation) shall be made for any declared but unpaid dividends on the Series A Preferred Stock surrendered for conversion or on the Common Stock delivered upon conversion.

(v) The Corporation shall pay any and all issue and other similar taxes that may be payable in respect of any issuance or delivery of shares of Common Stock upon conversion of shares of Series A Preferred Stock pursuant to this Section 4. The Corporation shall not, however, be required to pay any tax which may be payable in respect of any transfer involved in the issuance and delivery of shares of Common Stock in a name other than that in which the shares of Series A Preferred Stock so converted were registered, and no such issuance or delivery shall be made unless and until the person or entity requesting such issuance has paid

to the Corporation the amount of any such tax or has established, to the satisfaction of the Corporation, that such tax has been paid.

(d) Adjustment for Stock Splits and Combinations. If the Corporation shall at any time or from time to time after February 4, 2005 (the "**Original Issue Date**") effect a subdivision of the outstanding Common Stock without a comparable subdivision of the Series A Preferred Stock or combine the outstanding shares of Series A Preferred Stock without a comparable combination of the Common Stock, the Conversion Price in effect immediately before that subdivision or combination shall be proportionately decreased so that the number of shares of Common Stock issuable on conversion of each share of such series shall be increased in proportion to such increase in the aggregate number of shares of Common Stock outstanding. If the Corporation shall at any time or from time to time after the Original Issue Date combine the outstanding shares of Common Stock without a comparable combination of the Series A Preferred Stock or effect a subdivision of the outstanding shares of Series A Preferred Stock without a comparable subdivision of the Common Stock, the Conversion Price in effect immediately before the combination or subdivision shall be proportionately increased so that the number of shares of Common Stock issuable on conversion of each share of such series shall be decreased in proportion to such decrease in the aggregate number of shares of Common Stock outstanding. Any adjustment under this subsection shall become effective at the close of business on the date the subdivision or combination becomes effective.

(e) Adjustment for Certain Dividends and Distributions. In the event the Corporation at any time or from time to time after the Original Issue Date shall make or issue, or fix a record date for the determination of holders of Common Stock entitled to receive, a dividend or other distribution payable on the Common Stock in additional shares of Common Stock, then and in each such event the Conversion Price in effect for Series A Preferred Stock immediately before such event shall be decreased as of the time of such issuance or, in the event such a record date shall have been fixed, as of the close of business on such record date, by multiplying the Conversion Price then in effect by a fraction:

(1) the numerator of which shall be the total number of shares of Common Stock issued and outstanding immediately prior to the time of such issuance or the close of business on such record date, and

(2) the denominator of which shall be the total number of shares of Common Stock issued and outstanding immediately prior to the time of such issuance or the close of business on such record date plus the number of shares of Common Stock issuable in payment of such dividend or distribution;

provided, however, that if such record date shall have been fixed and such dividend is not fully paid or if such distribution is not fully made on the date fixed therefor, the Conversion Price shall be recomputed accordingly as of the close of business on such record date and thereafter the Conversion Price shall be adjusted pursuant to this subsection as of the time of actual payment of such dividends or distributions; and provided further, however, that no such adjustment shall be made if the holders of Series A Preferred Stock simultaneously receive (i) a dividend or other distribution of shares of Common Stock in a number equal to the number of shares of Common Stock as they would have received if all outstanding shares of Series A Preferred Stock had been

converted into Common Stock on the date of such event or (ii) a dividend or other distribution of shares of Series A Preferred Stock which are convertible, as of the date of such event, into such number of shares of Common Stock as is equal to the number of additional shares of Common Stock being issued with respect to each share of Common Stock in such dividend or distribution.

(f) Adjustments for Other Dividends and Distributions. In the event the Corporation at any time or from time to time after the Original Issuance Date shall make or issue, or fix a record date for the determination of holders of capital stock of the Corporation entitled to receive, a dividend or other distribution payable in securities of the Corporation (other than a distribution of shares of Common Stock in respect of outstanding shares of Common Stock) or in other property and the provisions of Section 1 do not apply to such dividend or distribution, then and in each such event the holders of Series A Preferred Stock shall receive, simultaneously with the distribution to the holders of such capital stock, a dividend or other distribution of such securities or other property in an amount equal to the amount of such securities or other property as they would have received if all outstanding shares of Series A Preferred Stock had been converted into Common Stock on the date of such event.

(g) Adjustment for Merger or Reorganization, etc. Subject to the provisions of Subsection 2(c), if there shall occur any reorganization, recapitalization, reclassification, consolidation or merger involving the Corporation in which the Common Stock (but not the Preferred Stock) is converted into or exchanged for securities, cash or other property (other than a transaction covered by Subsections (d) or (e) of this Section 4), then, following any such reorganization, recapitalization, reclassification, consolidation or merger, each share of Series A Preferred Stock shall thereafter be convertible in lieu of the Common Stock into which it was convertible prior to such event into the kind and amount of securities, cash or other property which a holder of the number of shares of Common Stock of the Corporation issuable upon conversion of one share of Series A Preferred Stock immediately prior to such reorganization, recapitalization, reclassification, consolidation or merger would have been entitled to receive pursuant to such transaction; and, in such case, appropriate adjustment (as determined in good faith by the Board of Directors of the Corporation) shall be made in the application of the provisions in this Section 4 with respect to the rights and interests thereafter of the holders of the Series A Preferred Stock, to the end that the provisions set forth in this Section 4 (including provisions with respect to changes in and other adjustments of the Conversion Price) shall thereafter be applicable, as nearly as reasonably may be, in relation to any securities or other property thereafter deliverable upon the conversion of the Series A Preferred Stock.

(h) Certificate as to Adjustments. Upon the occurrence of each adjustment or readjustment of the Conversion Price pursuant to this Section 4, the Corporation at its expense shall, as promptly as reasonably practicable but in any event not later than 10 days thereafter, compute such adjustment or readjustment in accordance with the terms hereof and furnish to each holder of Series A Preferred Stock a certificate setting forth such adjustment or readjustment (including the kind and amount of securities, cash or other property into which the Preferred Stock is convertible) and showing in detail the facts upon which such adjustment or readjustment is based. The Corporation shall, as promptly as reasonably practicable after the written request at any time of any holder of Series A Preferred Stock (but in any event not later than 10 days thereafter), furnish or cause to be furnished to such holder a certificate setting forth (i) the Conversion Price then in effect, and (ii) the number of shares of Common Stock and the

amount, if any, of other securities, cash or property which then would be received upon the conversion of Series A Preferred Stock.

(i) Notice of Record Date. In the event:

(i) the Corporation shall take a record of the holders of its Common Stock (or other stock or securities at the time issuable upon conversion of the Series A Preferred Stock) for the purpose of entitling or enabling them to receive any dividend or other distribution, or to receive any right to subscribe for or purchase any shares of stock of any class or any other securities, or to receive any other right; or

(ii) of any capital reorganization of the Corporation, any reclassification of the Common Stock of the Corporation, or any Deemed Liquidation Event; or

(iii) of the voluntary or involuntary dissolution, liquidation or winding-up of the Corporation,

then, and in each such case, the Corporation will send or cause to be sent to the holders of the Series A Preferred Stock a notice specifying, as the case may be, (i) the record date for such dividend, distribution or right, and the amount and character of such dividend, distribution or right, or (ii) the effective date on which such reorganization, reclassification, consolidation, merger, transfer, dissolution, liquidation or winding-up is proposed to take place, and the time, if any is to be fixed, as of which the holders of record of Common Stock (or such other stock or securities at the time issuable upon the conversion of the Series A Preferred Stock) shall be entitled to exchange their shares of Common Stock (or such other stock or securities) for securities or other property deliverable upon such reorganization, reclassification, consolidation, merger, transfer, dissolution, liquidation or winding-up, and the amount per share and character of such exchange applicable to the Series A Preferred Stock and the Common Stock. Such notice shall be sent at least 20 days prior to the record date or effective date for the event specified in such notice. Any notice required by the provisions hereof to be given to a holder of shares of Series A Preferred Stock shall be deemed sent to such holder if deposited in the United States mail, postage prepaid, and addressed to such holder at his, her or its address appearing on the books of the Corporation.

5. Mandatory Conversion.

(a) Upon either (A) the closing of the sale of shares of Common Stock to the public in a firm-commitment underwritten public offering pursuant to an effective registration statement under the Securities Act of 1933, as amended (a "**Qualifying Public Offering**") or (B) a date specified by vote or written consent of the holders of at least a majority of the then outstanding shares of Series A Preferred Stock (the first to occur of such dates, the "**Mandatory Conversion Date**"), (i) all outstanding shares of Series A Preferred Stock shall automatically be converted into shares of Common Stock, at the then effective conversion rate and (ii) such shares may not be reissued by the Corporation as shares of such series.

(b) All holders of record of shares of Series A Preferred Stock shall be given written notice of the Mandatory Conversion Date and the place designated for mandatory conversion of all such shares of Series A Preferred Stock pursuant to this Section 5. Such notice need not be

given in advance of the occurrence of the Mandatory Conversion Date. Such notice shall be sent by first class or registered mail, postage prepaid, or given by electronic communication in compliance with the provisions of the General Corporation Law, to each record holder of Series A Preferred Stock. Upon receipt of such notice, each holder of shares of Series A Preferred Stock shall surrender his, her or its certificate or certificates for all such shares to the Corporation at the place designated in such notice, and shall thereafter receive certificates for the number of shares of Common Stock to which such holder is entitled pursuant to this Section 5. On the Mandatory Conversion Date, all outstanding shares of Series A Preferred Stock shall be deemed to have been converted into shares of Common Stock, which shall be deemed to be outstanding of record, and all rights with respect to the Series A Preferred Stock so converted, including the rights, if any, to receive notices and vote (other than as a holder of Common Stock), will terminate, except only the rights of the holders thereof, upon surrender of their certificate or certificates therefor, to receive certificates for the number of shares of Common Stock into which such Series A Preferred Stock has been converted, and payment of any declared but unpaid dividends thereon. If so required by the Corporation, certificates surrendered for conversion shall be endorsed or accompanied by written instrument or instruments of transfer, in form satisfactory to the Corporation, duly executed by the registered holder or by his, her or its attorney duly authorized in writing. As soon as practicable after the Mandatory Conversion Date and the surrender of the certificate or certificates for Series A Preferred Stock, the Corporation shall cause to be issued and delivered to such holder, or on his, her or its written order, a certificate or certificates for the number of full shares of Common Stock issuable on such conversion in accordance with the provisions hereof and cash as provided in Subsection 4(b) in respect of any fraction of a share of Common Stock otherwise issuable upon such conversion.

(c) All certificates evidencing shares of Series A Preferred Stock which are required to be surrendered for conversion in accordance with the provisions hereof shall, from and after the Mandatory Conversion Date, be deemed to have been retired and cancelled and the shares of Series A Preferred Stock represented thereby converted into Common Stock for all purposes, notwithstanding the failure of the holder or holders thereof to surrender such certificates on or prior to such date. Such converted Series A Preferred Stock may not be reissued, and the Corporation may thereafter take such appropriate action (without the need for stockholder action) as may be necessary to reduce the authorized number of shares of Series A Preferred Stock accordingly.

5.A Special Mandatory Conversion.

(a) In the event that any holder of shares of Series A Preferred Stock (together with any assignee of any rights or obligations of such holder to purchase Offered Securities pursuant to this Section 5.A) does not participate in a Qualified Financing (as defined below) by purchasing in the aggregate, in such Qualified Financing and within the time period specified by the Corporation (provided that the Corporation has given such holder at least twenty (20) days written notice of the Qualified Financing), such holder's Pro Rata Amount (as defined below) in full, then effective upon, subject to, and concurrently with, the consummation of the Qualified Financing, each share of Series A Preferred Stock held by a holder shall automatically, and without any further action on the part of such holder, be converted into a number of shares of Common Stock effective upon, subject to, and concurrently with, the consummation of the Approved Financing, equal to (i) one (1) divided by (ii) the Exchange Ratio (as defined in the

80
85

Share Exchange Agreement (as defined below)) applicable to the original issuance of such share of Series A Preferred Stock pursuant to the Share Exchange Agreement. For purposes of determining the number of shares of Series A Preferred Stock owned by a holder, and for determining the number of Offered Securities a holder of Series A Preferred Stock (and its assignees) has purchased in a Qualified Financing, all shares of Series A Preferred Stock held by Affiliates of such holder shall be aggregated with such holder's shares and all Offered Securities purchased by Affiliates of such holder shall be aggregated with the Offered Securities purchased by such holder (and any assignee thereof) (provided that no shares or securities shall be attributed to more than one entity or person within any such group of affiliated entities or persons). Upon such conversion (a "Special Mandatory Conversion"), any shares of Series A Preferred Stock so converted shall be cancelled and not subject to reissuance.

(b) Upon a Special Mandatory Conversion, each holder of shares of Series A Preferred Stock converted pursuant to Section 5A(a) shall surrender his, her or its certificate or certificates for all such shares to the Corporation at the place designated in such notice, and shall thereafter receive certificates for the number of shares of Common Stock to which such holder is entitled pursuant to this Section 5A. All rights with respect to the Series A Preferred Stock converted pursuant to Section 5A(a), including the rights, if any, to receive notices and vote (other than as a holder of Common Stock), will terminate, except only the rights of the holders thereof, upon surrender of their certificate or certificates therefor, to receive certificates for the number of shares of Common Stock into which such Series A Preferred Stock has been converted, and payment of any declared but unpaid dividends thereon. If so required by the Corporation, certificates surrendered for conversion shall be endorsed or accompanied by written instrument or instruments of transfer, in form satisfactory to the Corporation, duly executed by the registered holder or by his, her or its attorney duly authorized in writing. As soon as practicable after the Special Mandatory Conversion and the surrender of the certificate or certificates for Series A Preferred Stock so converted, the Corporation shall cause to be issued and delivered to such holder, or on his, her or its written order, a certificate or certificates for the number of full shares of Common Stock issuable on such conversion in accordance with the provisions hereof, cash as provided in Subsection 4(b) in respect of any fraction of a share of Common Stock otherwise issuable upon such conversion.

(c) All certificates evidencing shares of Series A Preferred Stock which are required to be surrendered for conversion in accordance with the provisions hereof shall, from and after the time of the Special Mandatory Conversion, be deemed to have been retired and cancelled, and the shares of Series A Preferred Stock converted pursuant to Section 5A(a) represented thereby shall, from and after the time of the Special Mandatory Conversion, be deemed to have been converted into Common Stock for all purposes, notwithstanding the failure of the holder or holders thereof to surrender such certificates on or prior to such date. The Corporation may thereafter take such appropriate action (without the need for stockholder action) as may be necessary to reduce the authorized number of shares of Series A Preferred Stock accordingly.

(d) For purposes of this Section 5A, the following definitions shall apply:

(i) "Affiliate" shall mean, with respect to any holder of shares of Series A Preferred Stock, any person, entity or firm which, directly or indirectly, controls, is controlled by or is under common control with such holder, including, without limitation, any entity of which

the holder is a partner or member, any partner, officer, director, member or employee of such holder and any venture capital fund now or hereafter existing of which the holder is a partner or member which is controlled by or under common control with one or more general partners of such holder or any person, entity or firm which, directly or indirectly, controls or is controlled by such general partners, or shares the same management company with such holder or any person, entity or firm which, directly or indirectly, controls or is controlled by such management company.

(ii) **"Pro Rata Amount"** shall mean, with respect to any holder of Series A Preferred Stock, the number of Offered Securities, which equals the proportion that the number of shares of Common Stock issued and held, or issuable upon conversion of the Series A Preferred Stock (and any other securities convertible into, or otherwise exercisable or exchangeable for, shares of Common Stock) then held, by such holder immediately prior to the date of the first closing for Offered Securities in a Qualified Financing bears to the total number of shares of Common Stock of the Corporation then outstanding (assuming full conversion and exercise of all convertible or exercisable securities) immediately prior to the date of the first closing for Offered Securities in a Qualified Financing.

(iii) **"Offered Securities"** shall mean the equity securities of the Corporation to be issued in connection with a Qualified Financing.

(iv) **"Qualified Financing"** shall mean any transaction involving the issuance or sale of equity securities of the Corporation after the Original Issue Date (other than any issuance of shares of Series A Preferred Stock or Common Stock pursuant to Section 1.8 of the Share Exchange Agreement) which is approved by holders of a majority of the Series A Preferred Stock, voting together as a single class.

(v) **"Share Exchange Agreement"** shall mean the Share Exchange Agreement dated as of February 4, 2005 by and among the Corporation and stockholders of Alantos Pharmaceuticals AG.

6. **Redemption**. The Series A Preferred Stock is not redeemable except in accordance with the Deemed Liquidation Events provisions of Subsection 2(c)(iii).

7. **Waiver**. Any of the rights, powers or preferences of the holders of Series A Preferred Stock set forth herein may be waived by the affirmative consent or vote of the holders of at least a majority of the shares of Series A Preferred Stock then outstanding.

FIFTH: The name of the sole incorporator is Matthias Jaffé. The mailing address of the sole incorporator is Matthias Jaffé, 790 Memorial Drive, Suite 101, Cambridge, MA 02139

SIXTH: Subject to any additional vote required by this Certificate of Incorporation, in furtherance and not in limitation of the powers conferred by statute, the Board

of Directors is expressly authorized to make, repeal, alter, amend and rescind any or all of the Bylaws of the Corporation.

SEVENTH: Subject to any additional vote required by this Certificate of Incorporation, the number of directors of the Corporation shall be determined in the manner set forth in the Bylaws of the Corporation.

EIGHTH: Elections of directors need not be by written ballot unless the Bylaws of the Corporation shall so provide.

NINTH: Meetings of stockholders may be held within or without the State of Delaware, as the Bylaws of the Corporation may provide. The books of the Corporation may be kept outside the State of Delaware at such place or places as may be designated from time to time by the Board of Directors or in the Bylaws of the Corporation.

TENTH: To the fullest extent permitted by law, a director of the Corporation shall not be personally liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for breach of fiduciary duty as a director. If the General Corporation Law or any other law of the State of Delaware is amended after approval by the stockholders of this Article Ninth to authorize corporate action further eliminating or limiting the personal liability of directors, then the liability of a director of the Corporation shall be eliminated or limited to the fullest extent permitted by the General Corporation Law as so amended.

Any repeal or modification of the foregoing provisions of this Article Ninth by the stockholders of the Corporation shall not adversely affect any right or protection of a director of the Corporation existing at the time of, or increase the liability of any director of the Corporation with respect to any acts or omissions of such director occurring prior to, such repeal or modification.

ELEVENTH: The Corporation shall provide indemnification as follows:

1. Right to Indemnification. The Corporation shall indemnify and hold harmless, to the fullest extent permitted by applicable law as it presently exists or may hereafter be amended, each of its directors and officers who was or is a party or is threatened to be made a party or is otherwise involved in any threatened, pending or completed action, suit or proceeding, whether civil, criminal, administrative or investigative (a "**Proceeding**") by reason of the fact that such person is or was a director or officer of the Corporation, or is or was serving at the request of the Corporation as a director, officer, employee or agent of another corporation or of a partnership, joint venture, trust, non-profit entity or other enterprise, including service with respect to employee benefit plans, against all liability and loss suffered and expenses (including attorneys' fees) reasonably incurred by such person in connection with such proceeding. The Corporation shall be required to indemnify a person in connection with a proceeding initiated by such person only if the proceeding was authorized by the Board of Directors of the Corporation. The foregoing indemnification may be conditioned, upon the person seeking it, at all times and from time to time, (1) fully disclosing to any person designated by the Board of Directors all facts, events and occurrences which the Board of Directors in its sole discretion deems relevant to its decision to indemnify; and (2) fully cooperating with and assisting the Corporation and its

counsel in any reasonable manner with respect to protecting or pursuing the Corporation's interest in any matter relating to the subject matter of the claim, action or other proceeding for which indemnification is sought.

2. Prepayment of Expenses. The Corporation may, if authorized by the Board of Directors, pay the expenses (including attorneys' fees) incurred by any director or officer in defending any proceeding in advance of its final disposition, provided, however, that the payment of expenses incurred by such director or officer in advance of the final disposition of the proceeding shall be made only upon receipt of an undertaking by the director or officer to repay all amounts advanced if it should be ultimately determined that the director or officer is not entitled to be indemnified under this Article TENTH or otherwise. Such expenses (including attorneys' fees) incurred by other employees and agents may be so paid upon such terms and conditions, if any, as the Board of Directors deems appropriate.

3. Non-Exclusivity of Rights. The rights conferred on any person by this Article TENTH shall not be exclusive of any other rights which such person may have or hereafter acquired under any statute, provision of the certificate of incorporation, by the bylaws, agreement, vote of stockholders or disinterested directors or otherwise. This Article TENTH may be expanded by agreements entered into between the Corporation and its officers and/or directors concerning indemnification. In the event of any conflict between the provisions of any such indemnification agreement and this Article TENTH, the terms of such indemnification agreement shall govern.

4. Insurance. The Corporation shall have the power to purchase and maintain insurance on behalf of any person who is or was a director, officer, employee or agent of the Corporation, or is or was serving at the request of the Corporation as a director, officer, employee or agent of another corporation, partnership, joint venture, trust or other enterprise against any liability asserted against him and incurred by him in any such capacity, or arising out of his status as such, whether or not the Corporation would have the power to indemnify him against such liability under the provisions of this Article TENTH.

5. Inurement. The indemnification and advancement of expenses provided by, or granted pursuant to, this Article TENTH shall, unless otherwise provided when authorized or ratified, continue as to a person who has ceased to be a director or officer, and shall inure to the benefit of the heirs, executors and administrators of such a person.

6. Indemnification of Employees and Agents. To the extent permitted under applicable law, any agent or employee of or for the Corporation may be indemnified in such manner as the Board of Directors decides.

7. Amendment or Repeal. Any repeal or modification of the foregoing provisions of this Article TENTH shall not adversely affect any right or protection hereunder of any person in respect of any act or omission occurring before the time of such repeal or modification.

TWELFTH: To the maximum extent permitted from time to time under the General Corporation Law of Delaware, the Corporation renounces any interest or expectancy of the Corporation in, or in being offered an opportunity to participate in, business opportunities

2A

that are from time to time being presented to its officers, directors or stockholders, other than (i) those officers, directors or stockholders who are employees of the Company and (ii) those opportunities demonstrated by the Company to have been presented to such officers, directors or stockholders expressly as a result of their activities as a director, officer or stockholder of the Company. No amendment or repeal of this Article shall apply to or have any effect on the liability or alleged liability of any officer, director or stockholder of the Company for or with respect to any opportunities which such officer, director or stockholder becomes aware prior to such amendment or repeal.

THIRTEENTH: Subject to any additional vote required by this Certificate of Incorporation, the Corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, and all rights conferred upon stockholders herein are granted subject to this reservation.

EXECUTED at Cambridge, Massachusetts, on February 2, 2005.

/s/ Matthias Jaffé
Matthias Jaffé, Incorporator

Delaware

PAGE 1

The First State

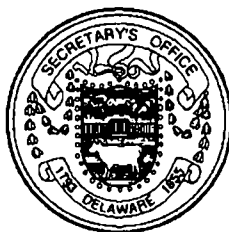
I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF MERGER, WHICH MERGES:

"ALASKA ACQUISITION CORPORATION", A DELAWARE CORPORATION,
WITH AND INTO "ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC." UNDER
THE NAME OF "ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.", A
CORPORATION ORGANIZED AND EXISTING UNDER THE LAWS OF THE STATE
OF DELAWARE, AS RECEIVED AND FILED IN THIS OFFICE THE SIXTEENTH
DAY OF JULY, A.D. 2007, AT 4:29 O'CLOCK P.M.

A FILED COPY OF THIS CERTIFICATE HAS BEEN FORWARDED TO THE
NEW CASTLE COUNTY RECORDER OF DEEDS.

3921332 8100M

070818133



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 5845381

DATE: 07-16-07

86

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 04:29 PM 07/16/2007
FILED 04:29 PM 07/16/2007
SRV 070818133 - 3921332 FILE

STATE OF DELAWARE
CERTIFICATE OF MERGER
OF
ALASKA ACQUISITION CORPORATION
WITH AND INTO
ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.

Pursuant to Section 251(c) of the General Corporation Law of the State of Delaware, Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc., a Delaware corporation (the "Corporation"), does hereby certify as follows:

1. The name and state of incorporation of each of the constituent corporations (the "Constituent Corporations") are as follows:

<u>NAME</u>	<u>STATE OF INCORPORATION</u>
Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.	Delaware
Alaska Acquisition Corporation	Delaware

2. The Agreement and Plan of Merger (the "Merger Agreement"), dated as of June 5, 2007, by and among Amgen Inc., a Delaware corporation ("Parent"), Alaska Acquisition Corporation, a wholly-owned subsidiary of Parent ("Merger Sub"), the Corporation and Michael E. Lytton as Stockholders' Agent, has been approved, adopted, certified, executed and acknowledged by each of the Constituent Corporations in accordance with the requirements of Section 251 of the General Corporation Law of the State of Delaware.
3. In accordance with the Merger Agreement, Merger Sub will merge with and into the Corporation. Following the merger, the Corporation will continue as the surviving corporation ("Surviving Corporation") and the separate corporate existence of Merger Sub will cease. The name of the Surviving Corporation of the merger will be Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.
4. The certificate of incorporation of the Surviving Corporation shall be amended effective as of the merger to read in its entirety in the form attached hereto as Exhibit A.
5. The executed Merger Agreement is on file at the office of the Surviving Corporation, the address of which is 840 Memorial Drive, Cambridge, Massachusetts 02139.

6. A copy of the Merger Agreement will be furnished by the Surviving Corporation, on request and without cost, to any stockholder of any Constituent Corporation.
7. Pursuant to Section 103(d) of the General Corporation Law of the State of Delaware, the effective time of this Certificate of Merger, and the time when the merger therein provided for shall become effective shall be when this Certificate of Merger is filed with the office of the Secretary of State of Delaware.

IN WITNESS WHEREOF, this Certificate of Merger has been executed by the undersigned, a duly authorized officer of the Surviving Corporation, on behalf of the Surviving Corporation, as of July 16, 2007.

ALANTOS PHARMACEUTICALS
HOLDING, INC.

By

Keith Dionne

Name: KEITH DIONNE

Title: CEO

89

EXHIBIT A
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF
ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.

1. The name of the corporation is:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.

2. The address of its registered office in the State of Delaware is Corporation Trust Center, 1209 Orange Street, in the City of Wilmington, County of New Castle. The name of its registered agent at such address is The Corporation Trust Company.

3. The nature of the business or purposes to be conducted or promoted is to engage in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law of Delaware.

4. The total number of shares of stock which the corporation shall have authority to issue is One Thousand (1,000), all of which shall be Common Stock, and the par value of each share shall be one cent (\$0.001).

5. In furtherance and not in limitation of the powers conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to adopt, amend or repeal the bylaws of the corporation.

6. Election of directors need not be by written ballot unless the bylaws of the corporation shall so provide.

7. No director of the corporation shall be personally liable to the corporation or its stockholders for monetary damages for breach of fiduciary duty as a director, except for liability (i) for any breach of the director's duty of loyalty to the corporation or its stockholders, (ii) for acts or omissions not in good faith or which involve intentional misconduct or a knowing violation of the law, (iii) under Section 174 of the General Corporation Law of Delaware, or (iv) for any transaction from which the director derived an improper personal benefit.

Delaware

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY "ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC." IS DULY INCORPORATED UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE AND IS IN GOOD STANDING AND HAS A LEGAL CORPORATE EXISTENCE SO FAR AS THE RECORDS OF THIS OFFICE SHOW, AS OF THE TWENTY-SEVENTH DAY OF JULY, A.D. 2007.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE SAID "ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC." WAS INCORPORATED ON THE THIRD DAY OF FEBRUARY, A.D. 2005.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE ANNUAL REPORTS HAVE BEEN FILED TO DATE.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE FRANCHISE TAXES HAVE BEEN PAID TO DATE.



3921332 8300

070862491

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 5880667

DATE: 07-27-07

Estado de California

(Sello del Estado de California)

SECRETARÍA DE ESTADO

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 octubre de 1961)

1. *País: Estados Unidos de América*
El presente documento público
2. *ha sido firmado por Christine Vu*
3. *actuando como Notaria Pública, Estado de California*
4. *Lleva el sello / estampilla de Christine Vu, Notaria Pública,*
Estado de California

CERTIFICADO

5. *En Sacramento, California*
6. *El 1 de diciembre de 2007*
7. *Por el Secretario de Estado Encargado, Estado de California*
8. *No. 469808*
9. *Sello/Estampilla: Gran Sello del Estado de California*

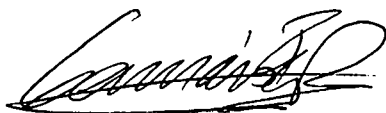
10. *Firma:*

(Firmado)

Secretario de Estado

Por: (Firmado)

Sello: Oficina del Secretario de Estado



GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE

Traductor e Intérprete Oficial

Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

COPIA DE LA CERTIFICACIÓN POR EL CUSTODIO DEL DOCUMENTO

Estado o Comunidad de California }
 Condado de Ventura } SS

Yo, Faye G. Rosenberg – Custodio del documento, por el presente juro (o afirmo) que la presente copia del certificado de Constitución de Alantox Pharmaceuticals Holding, Inc., es una fotocopia auténtica, correcta y completa del documento a mi cargo.

Sello del Notario: Christine Vu, comisión (Firmado)
 No. 1704187. Notario Público - Firma del custodio del documento original
 California, Condado de Ventura, Mi Dirección One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California, 91320, EEUU.
 comisión vence el 11 de noviembre de 2010. Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este 7 de noviembre de 2007.
(Firmado)
 Firma del notario público

Coloque arriba el sello del notario o cualquier otro sello

Christine Vu, Notaria Pública del Condado de Ventura
 Otra información requerida (nombre del notario en letra imprenta, lugar de residencia, etc.)

-----OPCIONAL-----

A pesar de que la información incluida en esta sección no es requerida por ley, puede resultar de valor para las personas que se apoyen en el documento y podría prevenir que este formulario sea removido y adjuntado a otro documento fraudulentamente.

Descripción del documento original

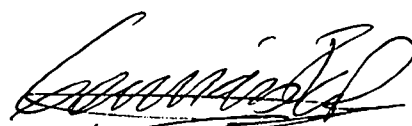
Fecha del documento: (en blanco) Número de serie, si lo hubiere: (en blanco)

No. de Páginas: 23 Firmante, si lo hubiere: (en blanco)

Quien lo expide: (en blanco)

Copia realizada por: (en blanco)

Índice derecho del custodio: (en blanco)


 GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución 0632 de 1997
 Ministerio de Justicia

ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.

CERTIFICADO DEL SECRETARIO ASISTENTE

Yo, Larry M. Furst, Secretario Asistente de Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc., una compañía radicada en Delaware (en adelante "la Compañía"), certifico por el presente en nombre de la Compañía que:

1. Soy el Secretario Asistente de la Compañía, debidamente elegido y calificado;
2. La Compañía se constituyó en Delaware el 3 de febrero de 2005 como Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc., como consta en el Acta de Constitución adjunto al presente como Documento A;
3. Alaska Acquisition Corporation, una compañía constituida en Delaware, fue fusionada con y dentro de la Compañía a partir del 16 de julio de 2007, tal como consta en el Certificado de la Secretaría de Estado, adjunto al presente como Documento B;
4. Se adjunta como Documento C un Certificado de Buena Reputación de la Compañía, expedido por la Secretaría de Estado de Delaware.
5. La Compañía es una subsidiaria de propiedad total de Amgen Inc, una compañía constituida en Delaware.

En testimonio de lo cual firmo el presente este 1 de agosto de 2007.

(Firmado)
Larry M. Furst
Secretario Asistente



GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

Documento A

Estado de Delaware
 Secretaría de Estado
 División de Compañías
 Entregado 05:16 PM 02/03/2005
 ARCHIVADO 03:45 PM 02/03/2005
 SRV 050090934 - 3921332 ARCHIVO

ACTA DE CONSTITUCIÓN
 DE
 ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.

PRIMERO: El nombre de esta Compañía es Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc. ("la Compañía").

SEGUNDO: El domicilio registrado para la oficina de la Compañía en el Estado de Delaware es Corporation Trust Center, 1209 Orange Street, en la ciudad de Wilmington, condado de New Castle. El nombre de su agente registrado en tal dirección es The Corporation Trust Company.

TERCERO: La naturaleza del negocio o de los propósitos a ser conducidos o promovidos es realizar cualquier actividad o acción legal para las cuales puedan organizarse compañías dentro del marco de la Ley General de Compañías.

CUARTO: El número total de acciones de todas clases que la Compañía estará autorizada para emitir será (i) 18,138,127 Acciones Ordinarias, con un valor de paridad por acción de \$0.001 ("Acciones Ordinarias") y (ii) 16,221,803 Acciones Preferentes, con un valor de paridad por acción de \$0.001, de las cuales 16,221,803 acciones serán designadas como Acciones Preferentes de la Serie A, con un valor de paridad por acción de \$0.001, ("Acciones preferentes de Serie A").

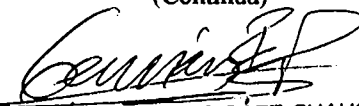
El siguiente texto es una declaración de las designaciones y poderes, privilegios y derechos, y las calificaciones, limitaciones o restricciones de ahí derivadas respecto a cada clase de capital de acciones de la Compañía. A menos de que se indique otra cosa, las referencias a "Secciones" o "Sub-secciones" de este artículo se refieren a las secciones y sub-secciones del presente Artículo Cuarto.

A. ACCIONES ORDINARIAS

1. General. Los derechos de votación, dividendos, y liquidación de los accionistas de Acciones Ordinarias están sujetos y calificados por los derechos, poderes y preferencias de los accionistas de las acciones preferentes establecidos aquí y como pueda ser designado por resolución de la Junta Directiva con respecto a cualquier serie de acciones preferentes como se autoriza aquí.

2. Por Votación. Los propietarios de las Acciones Ordinarias tendrán derecho a un voto en todas las reuniones de accionistas (así como por medio de acciones por escrito en lugar de reuniones) por cada acción ordinaria que posean; siempre que, excepto en el caso de que la ley lo requiera, los poseedores de Acciones Ordinarias como tales no tengan derecho a votar sobre ninguna enmienda a este certificado de constitución relacionado solamente con los términos de de una o más series en circulación de Acciones Preferentes si los poseedores de las series afectadas tienen derecho, bien sea por separado o en conjunto con los accionistas de una o más de tales otras series, a votar en adelante según la presente Acta de Constitución o según a la Ley General de Compañías. No habrá votación acumulativa. La cantidad de Acciones Ordinarias autorizadas podrá ser aumentada o reducida (pero no por debajo del número de acciones con respecto a las que entonces estén en circulación) por el voto afirmativo de los poseedores de acciones del mercado de la Compañía representando una mayoría de los votos representados por todos las acciones en circulación del mercado de la Compañía

(Continúa)


 GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución 0632 de 1997
 Ministerio de Justicia

(Viene)... con derecho a votar, no obstante las provisiones de la Sección 242(b)(2) de la Ley General de Compañías.

B. ACCIONES PREFERENTES DE LA SERIE A

Las Acciones Preferentes de la Serie A tendrán los siguientes derechos, preferencias, poderes, privilegios y restricciones, calificaciones y limitaciones.

1. Dividendos

La Compañía no declarará, pagará o pondrá de lado ningún dividendo sobre las acciones de ninguna clase o serie del capital accionario de la Compañía (diferente a los dividendos por Acciones Ordinarias que se puedan pagar en Acciones Ordinarias) a menos de que todos los poseedores de las acciones preferentes de serie A entonces en circulación reciban primero o simultáneamente, el equivalente o un dividendo mayor sobre cada acción en circulación de la serie A de acciones preferentes, determinado sobre la base de su conversión.

2. Liquidación o disolución; ciertas fusiones, consolidaciones y ventas de activos.

(a) Pagos preferenciales a poseedores de Acciones Preferentes de serie A. En el caso de liquidación voluntaria o involuntaria o disolución de la Compañía, los poseedores de Acciones Preferentes de la Serie A entonces en circulación tendrán derecho a que se les pague del patrimonio disponible para la distribución entre accionistas antes de que se realice cualquier pago a los poseedores de Acciones Ordinarias o cualquier otra clase o serie de acciones calificadas sobre liquidación como *junior* a las Acciones Preferentes de la Serie A por razón de su propiedad de ahí derivada, una cantidad por acción igual a la mayor de (i) \$0.9768 (sujeto a ajuste en el caso de un división de acciones, dividendo de acciones, consolidación, reclasificación, o evento similar que afecte las acciones preferentes) o (ii) tal cantidad por acción como hubiera podido pagarse si cada acción hubiera sido convertida a Acciones Ordinarias según la Sección 4 inmediatamente antes de la liquidación o disolución (la cantidad pagable según esta oración es en adelante llamada el "Valor de Liquidación de la Serie A"). Si ante tal liquidación o disolución de la Compañía los activos disponibles para distribución entre los accionistas son insuficientes para pagar a todos los poseedores de Acciones Preferentes de la Serie A el total del valor preferencial antes mencionado al que tienen derecho, los poseedores de Acciones Preferentes de la Serie A compartirán proporcionalmente cualquier distribución de los activos disponibles para su distribución en proporción de las cantidades respectivas que hubieran sido pagables de otro modo respecto de las acciones que poseen ante tal distribución si todas las cantidades pagables o sobre o con respecto a tales acciones fuera pagada en su totalidad.

(b) Distribución de los activos restantes. Luego del pago de todas las cantidades preferentes que se requiere pagar a los poseedores de Acciones Preferentes de la Serie A de acuerdo con la Sub-sección 2(a) y a cualquier otra clase o serie de acciones de la Compañía calificadas sobre liquidación como *senior* frente a las Acciones Ordinarias, los activos restantes disponibles para distribución entre los accionistas de la Compañía serán distribuidos entre los poseedores de Acciones Ordinarias y cualquier otra serie de acciones de capital que tengan derecho según los términos de la presente Acta de Constitución para participar con las Acciones Ordinarias en la distribución de tales activos, a prorrata con base en el número de acciones que posea cada accionista, tratando para este fin todos los títulos como si hubieran sido convertidos a Acciones Ordinarias según los términos de la presente Acta de Constitución

(Continúa)

(Viene)... inmediatamente después antes de la disolución o liquidación de la Compañía.

(c) Eventos Considerados como Liquidación

(i) Los siguientes eventos serán considerados como una liquidación de la Compañía para efectos de esta Sección 2 (un “**Evento Considerado como Liquidación**”), a menos de que los poseedores de una mayoría de las Acciones Preferentes de la Serie A entonces en circulación, votando por separado y como una clase aparte, elijan de otra manera por medio de notificación escrita dirigida a la Compañía dada por lo menos con diez (10) días de anticipación a la fecha efectiva para tal evento:

(A) Una fusión o consolidación en la cual

- (I) La Compañía sea una parte constituyente, o
- (II) Una subsidiaria de la Compañía sea una parte constituyente y la Compañía emita acciones de su capital en procura de dicha fusión o consolidación,

excepto cualquier fusión o consolidación que involucre a la Compañía o a una subsidiaria en la cual las acciones de capital de la Compañía en circulación inmediatamente antes de tal fusión o consolidación continúen representando o sean convertidas o intercambiadas por acciones de capital de acciones que representen, inmediatamente tras dicha fusión o consolidación, al menos una mayoría, por poder de voto, del capital en acciones de (1) la Compañía sobreviviente o resultante o (2) si la Compañía sobreviviente o resultante es una subsidiaria de propiedad total de otra Compañía inmediatamente después de dicha fusión o consolidación, la compañía matriz de la Compañía resultante o sobreviviente, (siempre que, para fines de determinar el poder de votación para esta Sub-sección 2(c)(i), todas las Acciones Ordinarias que se puedan expedir por el ejercicio de las opciones en circulación inmediatamente antes de dicha fusión o consolidación o ante la conversión de de las títulos convertibles en circulación inmediatamente antes de dicha fusión o consolidación deberán ser consideradas como en circulación inmediatamente antes de dicha fusión o consolidación y si aplica, convertidas o intercambiadas en tal fusión o consolidación en los mismos términos que las Acciones Ordinarias en circulación sean convertidas o intercambiadas); o

(B) la venta, cesión, transferencia, licencia exclusiva u otra disposición, en una sola transacción o en una serie de transacciones relacionadas, por la Compañía o cualquier subsidiaria de la misma de (i) todos o sustancialmente todos los activos de la Compañía y sus subsidiarias tomadas como un todo, o (ii) al menos el cincuenta por ciento (50%) de la participación por votación de la Compañía en manos del público o cualquier subsidiaria que represente todos o sustancialmente todos los activos de la Compañía y sus subsidiarias tomadas como un todo, excepto en el caso en que tal venta, cesión, transferencia, licencia exclusiva u otra disposición sea a una subsidiaria de propiedad total de la Compañía.

(ii) La Compañía no tendrá poder para efectuar ninguna transacción que constituya un Evento Considerado como Liquidación según la Sub-sección 2(c)(i)(A)(I) antes mencionada a menos de que el acuerdo o plan de fusión o consolidación provea que la consideración pagable a los

(Continúa)

(Viene)... accionistas de la Compañía deba ser asignada entre los poseedores de acciones de capital de la Compañía de acuerdo con Sub-secciones 2(a) y 2(b) antes mencionadas.

(iii) En el caso de ocurrir un evento considerado como liquidación según Sub-sección 2(c)(i)(A)(II) o 2(c)(i)(B) arriba mencionados, si la Compañía no efectúa una disolución de la Compañía dentro de la Ley General de Compañías dentro de los 60 días después de tal evento considerado como liquidación, entonces (A) la Compañía deberá entregar una notificación escrita para cada poseedor de Acciones Preferentes de la Serie A a más tardar 60 días después de ocurrido el evento considerado como liquidación advirtiéndolo a dichos accionistas de su derecho (y los requisitos para asegurar dicho derecho) de acuerdo con los términos de la siguiente cláusula (B) para solicitar la redención de dichas acciones preferentes de serie A, y (B) si los accionistas de (i) al menos setenta y cinco por ciento (75%) de las Acciones Preferentes de la Serie A entonces en circulación, votando por separado como una clase, lo requieren por medio de instrumento escrito enviado a la Compañía no más de 75 días después del evento considerado como liquidación, la Compañía utilizará la consideración recibida de la Compañía para tal evento considerado como liquidación (neto de cualesquiera obligaciones retenidas asociadas con los activos vendidos o la tecnología bajo licencia, como determine de buena fe la Junta Directiva de la Compañía) (“Ingreso Neto”) para redimir, por consiguiente donde sea legalmente posible, en el día 90 después de tal evento considerado como liquidación (la “**Fecha de Redención de Liquidación**”) todas las acciones preferentes en circulación de la serie A a un precio por acción igual al valor por acción al cual los poseedores de Acciones Preferentes de la Serie A hubieran tenido derecho ante un evento considerado como liquidación bajo las Secciones 2(a) y 2(b) (el “**Valor de Liquidación Preferido**”). En el caso de una redención de acuerdo con la anterior afirmación, si el Ingreso Neto no es suficiente para redimir todas las acciones preferentes en circulación de la serie A, o si la corporación no cuenta con suficientes fondos legalmente disponibles para efectuar dicha redención, la Compañía redimirá a prorrata una porción de las acciones de cada accionista de Acciones Preferentes de la Serie A de acuerdo con las prioridades establecidas en las Sub-secciones 2(a) y 2(b) hasta el máximo alcance de tales Ingresos Netos o tales fondos legalmente disponibles, cualquiera sea el caso. En donde tal redención esté limitada por la cantidad de fondos legalmente disponibles, la Compañía redimirá las acciones que habrían de ser redimidas tan pronto como fuere posible después de que la Compañía tenga fondos legalmente disponibles para tal efecto. Antes de la distribución o redención estipulada en esta Sub-sección 2(c)(iii), la Compañía no expenderá o disipará la consideración recibida para tal evento considerado como liquidación, excepto para cubrir los gastos en los que incurra en el curso ordinario del negocio.

(iv) La suma considerada para pagar o distribuir entre los poseedores de acciones de capital de la Compañía ante tal fusión, consolidación, venta, transferencia, licencia exclusiva, otra disposición o redención será el valor de contado o el valor de la propiedad, derechos o títulos pagados o distribuidos a tales accionistas por la Compañía o la persona, firma o entidad que la adquiere. El valor de dicha propiedad, derechos o títulos será determinado de buena fe por la Junta Directiva de la Compañía.

3. Votación.

(a) Para cualquier asunto presentado a los accionistas de la Compañía para su acción o consideración en cualquier reunión de los accionistas de la Compañía (o por consentimiento de los accionistas en lugar de reunión) cada poseedor de Acciones Preferentes de la Serie A en circulación tendrá derecho a ejercer el número de votos igual al número de acciones completas de Acciones Ordinarias a las cuales sean convertibles las Acciones Preferentes de la Serie A en manos de tales accionistas (Continúa)

(Viene)... en la fecha de registro para determinar los accionistas con derecho a votar sobre tal asunto. Excepto como esté previsto por la ley o por las provisiones de la Sub-sección 3(b) o 3(c) enseguida, los poseedores de las Acciones Preferentes de la Serie A votarán junto con los poseedores de Acciones Ordinarias como una sola clase.

(b) En cualquier momento en que las Acciones Preferentes de la Serie A estén en circulación, excepto cuando se requiera por ley o según esta Acta de Constitución del voto o el consentimiento escrito de los accionistas de un número mayor de acciones de la Compañía, y además de cualquier otro voto requerido por la ley o por la presente Acta de Constitución, sin el consentimiento escrito o el voto afirmativo de (A) los accionistas poseedores del setenta y cinco por ciento (75%) de las Acciones Ordinarias y de Acciones Preferentes de la Serie A entonces en circulación, votando sobre la base de su conversión (asumiendo la conversión de todas las Acciones Preferentes de la Serie A entonces en circulación) y (B) los poseedores de una mayoría de las acciones entonces en circulación de Acciones Preferentes de la Serie A (votando por separado como una sola clase), dado por escrito o por voto en una reunión, consintiendo o votando (cualquiera sea el caso), la Compañía no podrá directamente o por enmienda, fusionarse, consolidarse o de otra forma:

(i) Liquidar o disolver el negocio y asuntos de la Compañía, efectuar cualquier evento considerado como liquidación, o consentir a cualquiera de los anteriormente mencionados;

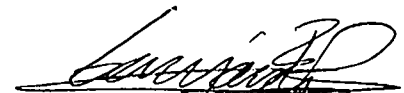
(ii) enmendar, alterar o revocar cualquier provisión de la presente Acta de Constitución o Estatutos de la Compañía.

(iii) Crear una clase adicional o serie de acciones, a menos que la misma se clasifique como *junior* frente a las Acciones Preferentes de la Serie A con respecto a la distribución de activos sobre la liquidación o disolución de la Compañía y con respecto al pago de dividendos, o aumentar o disminuir el número autorizado de acciones preferentes o comunes, o crear o autorizar cualquier obligación o título convertible en acciones de cualquier clase o serie de stock a menos que la misma se clasifique como *junior* a las Acciones Preferentes de la Serie A con respecto a la distribución de activos en la liquidación o disolución de la Compañía y con respecto al pago de dividendos;

(iv) Adquirir o redimir o pagar o declarar cualquier dividendo o realizar cualquier distribución, de cualesquiera acciones de stock diferentes a las Acciones Preferentes de la Serie A como expresamente se autoriza aquí o permitir que cualquier subsidiaria de la Compañía tome una acción tal, excepto por los dividendos u otras distribuciones pagables en Acciones Ordinarias solamente en la forma de Acciones Ordinarias adicionales y otras diferentes a títulos compradas de nuevo a antiguos empleados, funcionarios, directores, asesores u otras personas que hayan realizado servicios para la Compañía o cualquier subsidiaria en relación con el cese de dicho empleo o servicio por el más bajo de los precios originales de adquisición o el precio justo del mercado en ese entonces u otro diferente al aprobado por la Junta Directiva;

(v) Cambiar a los auditores de la Compañía; o

(vi) Aumentar o reducir el número de directivos autorizados que integran la Junta Directiva.



GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE

Traductor e Intérprete Oficial

Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

4. Conversión opcional.

Los poseedores de las Acciones Preferentes de la Serie A tendrán los siguientes derechos de conversión ("**Derechos de Conversión**"):

(a) Derecho a convertir. Cada una de las Acciones Preferentes de la Serie A será convertible, como opción del tenedor, en cualquier momento y de tiempo en tiempo, y sin el pago de consideraciones adicionales de parte del accionista, en tal número de Acciones Ordinarias totalmente pagas y no gravables como se determine al dividir \$0.9768 por el precio de conversión (como se define a continuación) vigente al momento de la conversión. El "**Precio de Conversión**" para las Acciones Preferentes de la Serie A inicialmente deberá ser igual a \$0.9768. Tal precio inicial de conversión y la tasa a la que las Acciones Preferentes de la Serie A puedan ser convertidas a Acciones Ordinarias, deberá estar sujeto a ajustes como se estipula a continuación. En el caso de una liquidación o disolución de la Compañía o la ocurrencia de un evento que se considere como liquidación, los derechos de conversión cesarán al cierre de actividades del último día completo anterior a la fecha fijada para el pago de cualesquiera cantidades que puedan ser distribuidas en esa eventualidad a los accionistas de Acciones Preferentes de la Serie A.

(b) Acciones por fracciones. No se podrán emitir Acciones Ordinarias en fracciones ante la conversión de Acciones Preferentes de la Serie A. En lugar de cualesquiera acciones fraccionarias a las cuales el tenedor tendría derecho de otro modo, la Compañía deberá pagar una suma de contado igual a dicha fracción multiplicada por el precio justo del mercado de una acción del mercado común como sea determinado de buena fe por la Junta Directiva de la Compañía. El que las acciones fraccionarias puedan ser expedidas ante tal conversión será determinado sobre la base del número total de Acciones Preferentes de la Serie A que el tenedor esté convirtiendo en el momento a Acciones Ordinarias y el número agregado de Acciones Ordinarias que se pueden expedir ante tal conversión.

(c) Mecánica para la conversión.

(i) Para que un tenedor de Acciones Preferentes de la Serie A voluntariamente quiera convertir sus Acciones Preferentes de la Serie A a Acciones Ordinarias, dicho tenedor deberá entregar el certificado o certificados para dichas Acciones Preferentes de la Serie A (o, si dicho accionista registrado alega que ha perdido dicho certificado, o que le ha sido robado o destruido, una constancia de pérdida del certificado y un acuerdo aceptable y razonable que indemnice a la Compañía ante cualquier reclamo que pueda hacerse en contra de la Compañía por cuenta de la pérdida, robo o destrucción alegada de dicho certificado), en la oficina del agente de transferencias para las Acciones Preferentes de la Serie A (o en la oficina principal de la Compañía si la Compañía actúa como su propio agente de transferencias), junto con la notificación escrita de que el accionista elige convertir todas o cualquier número de Acciones Preferentes de la Serie A representadas en dicho certificado o certificados, y si es aplicable, cualquier evento por el cual dicha conversión sea contingente. Dicha notificación deberá declarar el nombre o los nombres de los nominados a nombre de quienes el accionista desee que se expidan el certificado o certificados de las Acciones Ordinarias. Si la Compañía lo requiere, los certificados entregados para la conversión deberán ser endosados o acompañados de un instrumento o instrumentos escritos de transferencia, de manera satisfactoria para la Compañía, debidamente ejecutoriados por el tenedor registrado o su representante, debidamente autorizado por escrito. El cierre de negocios en la fecha de recibo por parte del agente de transferencias de tales certificados (o constancia del certificado perdido y acuerdo) y notificación (o por la Compañía si la Compañía actúa como su propio agente de transferencias) será la hora de la conversión ("**Hora de Conversión**"), y las Acciones Ordinarias que se pueden expedir ante la conversión de (Continúa)

(Viene)...

las acciones representadas por dichos certificados serán consideradas como estando en circulación registrada en esa fecha. La Compañía expedirá y enviará, tan pronto como sea posible después de la Hora de Conversión, a la oficina de los accionistas a tales poseedores de Acciones Preferentes de la Serie A o a su(s) nominado(s), un certificado o certificados del número de Acciones Ordinarias a que dicho tenedor tendrá derecho, junto con dinero en efectivo en caso de existir alguna fracción de una acción.

(ii) Siempre que las Acciones Preferentes de la Serie A estén en circulación, la Compañía deberá reservar y mantener disponibles fuera de su stock autorizado pero no expedido, con el propósito de efectuar la conversión de Acciones Preferentes de la Serie A, tal número de sus Acciones Ordinarias debidamente autorizadas como sean de tiempo en tiempo suficientes para efectuar la conversión de todas las Acciones Preferentes de la Serie A; y si en algún momento el número de Acciones Ordinarias autorizadas pero no expedidas no fueran suficientes para efectuar la conversión de todas las Acciones Preferentes de la Serie A en circulación en ese momento, la Compañía podrá tomar la acción corporativa necesaria para aumentar las Acciones Ordinarias autorizadas pero no expedidas a tal número de acciones que sea suficiente para tales propósitos, incluyendo, sin limitación, realizar los mejores esfuerzos para obtener la aprobación de los accionistas para cualquier enmienda necesaria a esta Acta de Constitución. Antes de iniciar cualquier acción que causaría un ajuste reduciendo el Precio de Conversión por debajo del valor de paridad en ese entonces de las Acciones Ordinarias que se pueden emitir ante la conversión de Acciones Preferentes de la Serie A, la Compañía podrá realizar cualquier acción que a juicio de su asesor sea necesaria con el fin de que la Compañía pueda válida y legalmente emitir Acciones Ordinarias totalmente pagadas y no gravables a dicho Precio de Conversión ajustado.

(iii) Todas las Acciones Preferentes de la Serie A que hayan sido sometidas para conversión como está provisto aquí ya no se considerarán en circulación y todos los derechos con respecto a dichas acciones, incluyendo los derechos, si los hubiere, a recibir notificaciones y votar, cesarán inmediatamente y terminarán a la Hora de Conversión, excepto solamente el derecho de los poseedores a recibir Acciones Ordinarias a cambio y recibir el pago de cualesquiera dividendos declarados pero no pagados en adelante. Cualesquiera Acciones Preferentes de la Serie A convertidas de esta manera serán retiradas y canceladas y no serán expedidas nuevamente como acciones de dicha serie, y la Compañía (sin necesidad de acción de parte del tenedor) podrá de tiempo en tiempo tomar acción apropiada como sea necesario para reducir el número de Acciones Preferentes de la Serie A correspondientemente.

(iv) Ante cualquier conversión tal deberá hacerse un ajuste apropiado al Precio de Conversión (según determine de buena fe la Junta Directiva de la Compañía) para cualesquiera dividendos declarados pero no pagados sobre las Acciones Preferentes de la Serie A entregadas para conversión o sobre las Acciones Ordinarias entregadas por tal conversión.

(v) La Compañía pagará cualquier impuesto por expedición y similares que deban ser pagados con respecto a la expedición o envío de las Acciones Ordinarias ante la conversión de las Acciones Preferentes de la Serie A, de acuerdo con esta Sección 4. Sin embargo, a la Compañía no le será requerido pagar ningún impuesto con respecto a cualquier transferencia relacionada con la expedición y envío de las Acciones Ordinarias a un nombre diferente a aquel bajo el cual las Acciones Preferentes de la Serie A convertidas habían sido registradas, y no deberá hacer ninguna expedición o entrega a menos que y hasta tanto la persona o entidad que requiera dicha expedición haya pagado (Continúa)

(Viene)... a la Compañía el valor por tales impuestos o haya establecido de manera satisfactoria para la Compañía que dicho impuesto ya ha sido pagado.

(d) Ajustes por división de acciones y combinaciones. Si la Compañía efectuara en cualquier momento o de tiempo en tiempo después del 4 de febrero de 2005 (la “**Fecha Original de Expedición**”) una subdivisión de las Acciones Ordinarias en circulación sin una subdivisión comparable de las Acciones Preferentes de la Serie A o una combinación de de las Acciones Preferentes de la Serie A sin una combinación comparable de las Acciones Ordinarias, el Precio de Conversión en efecto inmediatamente antes de dicha subdivisión o combinación deberá ser reducido proporcionalmente de modo que el número de Acciones Ordinarias que se pueden expedir en la conversión de cada acción de tal serie deberá ser incrementado en proporción a tal aumento del número de Acciones Ordinarias agregadas en circulación. Si la Compañía en cualquier momento o de tiempo en tiempo después de la Fecha Original de Expedición, combina las Acciones Ordinarias en circulación sin que haya una combinación comparable de las Acciones Preferentes de la Serie A, o si efectúa una subdivisión de las Acciones Preferentes de la Serie A en circulación sin una comparación comparable de Acciones Ordinarias, el Precio de Conversión en efecto inmediatamente antes de la combinación o subdivisión deberá ser aumentado proporcionalmente de modo que el número de Acciones Ordinarias que puedan ser expedidas ante la conversión de cada acción de tal serie deberá reducirse en proporción a tal reducción en el número de Acciones Ordinarias agregadas en circulación. Cualquier ajuste bajo esta Sub-sección se hará efectiva al cierre de negocios en la fecha en que la subdivisión o combinación se haga efectiva.

(e) Ajuste por ciertos dividendos y distribuciones. En el caso de que la Compañía en cualquier momento o de tiempo en tiempo después de la Fecha Original de Expedición realice o expida, o fije una fecha de registro para la determinación de poseedores de Acciones Ordinarias con derecho a recibir un dividendo u otra distribución pagable sobre las Acciones Ordinarias en Acciones Ordinarias adicionales, entonces y en tal eventualidad el Precio de Conversión vigente para las Acciones Preferentes de la Serie A inmediatamente antes de tal evento deberá ser reducido a la fecha de la expedición o, en el caso de que tal fecha haya sido fijada como la del cierre de negocios en tal fecha de registro, multiplicando el Precio de Conversión vigente en ese momento por una fracción:

(1) cuyo numerador será el número total de Acciones Ordinarias expedidas y en circulación inmediatamente antes de la hora de tal expedición o el cierre de negocios en tal fecha de registro, y

(2) cuyo denominador será el número total de Acciones Ordinarias expedidas y en circulación inmediatamente antes de la hora de tal expedición o el cierre de negocios en tal fecha de registro más el número de Acciones Ordinarias que se puedan expedir como pago de tales dividendos o distribución;

Siempre que, sin embargo, si tal fecha de registro ha sido fijada y tales dividendos no han sido pagados totalmente o si tal distribución no se ha realizado completamente en la fecha fijada para tal fin, el Precio de Conversión deberá ser computado de nuevo correspondientemente como aquel en la fecha de cierre del negocio en tal fecha de registro y a partir de entonces el Precio de Conversión deberá ser ajustado según se estipula en esta Sub-sección como aquel vigente en el momento del pago efectivo de tales dividendos o distribuciones; y provisto también, sin embargo, que ningún ajuste tal deberá realizarse si los poseedores de Acciones Preferentes de la Serie A reciben simultáneamente (i) un dividendo u otra distribución de Acciones Ordinarias en un número igual al número de Acciones Ordinarias como hubieran recibido si todas las Acciones Preferentes de la Serie A en circulación hubieran sido (Continúa)

(Viene)...convertidas en Acciones Ordinarias en la fecha de tal evento o (ii) un dividendo u otra distribución de Acciones Preferentes de la Serie A que sean convertibles en la fecha de tal eventualidad, en un número tal de Acciones Ordinarias igual al número de Acciones Ordinarias adicionales que se expidan con respecto a cada acción común en tal dividendo o distribución.

(f) Ajustes para otros dividendos y distribuciones. En el caso de que la Compañía en cualquier momento o de tiempo en tiempo después de la Fecha Original de Expedición realice o expida o fije una fecha de registro para la determinación de los poseedores de stock de capital de la Compañía con derecho a recibir un dividendo u otra distribución pagable en títulos de la Compañía (diferentes a una distribución de de Acciones Ordinarias respecto de las Acciones Ordinarias en circulación) o en otra propiedad y las provisiones de la Sección 1 no aplican a tal dividendo o distribución, entonces en tal evento los poseedores de Acciones Preferentes de la Serie A recibirán simultáneamente con la distribución a los accionistas de tal capital stock, un dividendo u otra distribución de tales títulos u otra propiedad en una cantidad igual a la cantidad de tales títulos u otra propiedad como la hubieran recibido si todas las Acciones Preferentes de la Serie A hubieran sido convertidas a Acciones Ordinarias en la fecha de tal evento.

(g) Ajustes por fusión o reorganización, etc. Sujeto a las provisiones de la Sub-sección 2(c), su hubiere lugar a una reorganización, recapitalización, reclasificación, consolidación o fusión que involucre a la Compañía en la cual las Acciones Ordinarias (pero no las acciones preferentes) sean convertidas a o intercambiadas por títulos, efectivo u otra propiedad (diferente a una transacción cubierta por las Sub-secciones (d) o (e) de esta Sección 4), entonces, luego de tal reorganización, recapitalización, reclasificación, consolidación o fusión, cada acción preferente de la Serie A será en adelante convertible, en lugar de las Acciones Ordinarias a las que era convertible antes de tal evento, al tipo y la cantidad de títulos, efectivo u otra propiedad que un tenedor del número de Acciones Ordinarias de la Compañía que podían ser expedidas ante la conversión de una acción preferente de la Serie A inmediatamente antes de tal reorganización, recapitalización, reclasificación, consolidación o fusión hubiera tenido derecho a recibir según tal transacción; y, en tal caso, deberá realizarse el ajuste adecuado (como determine de buena fe la Junta Directiva de la Compañía) aplicando las provisiones de esta Sección 4 respecto de los derechos e intereses en adelante de los poseedores de Acciones Preferentes de la Serie A, a fin de que las provisiones establecidas en esta Sección 4 (incluyendo las provisiones respecto a cambios y otros ajustes en el Precio de Conversión) deban ser aplicables en adelante, tan ajustada y razonablemente como sea posible, en relación con cualesquiera títulos u otra propiedad a partir de entonces entregable tras la conversión de las Acciones Preferentes de la Serie A.

(h) Certificado de los ajustes. Ante la ocurrencia de cada ajuste o reajuste del Precio de Conversión de acuerdo con esta Sección 4, la Compañía, a su cargo, deberá, tan pronto como sea razonable en la práctica, pero en cualquier caso transcurridos no más de 10 días, computar tal ajuste o reajuste de acuerdo con los términos aquí contenidos y proveer a cada tenedor de Acciones Preferentes de la Serie A un certificado en donde se establezca dicho ajuste o reajuste (incluyendo el tipo y cantidad de títulos, efectivo u otra propiedad a la cual sean convertibles las acciones preferentes) y mostrando en detalle los hechos sobre los cuales se basó tal ajuste o reajuste. La Compañía deberá tan pronto como sea razonable en la práctica luego de la solicitud por escrito de cualquier tenedor de Acciones Preferentes de la Serie A en cualquier momento (pero en ningún caso después de los 10 días siguientes) proveer o causar que se entregue al tenedor un certificado estableciendo (i) el Precio de Conversión vigente entonces, y (ii) el número de Acciones Ordinarias y la cantidad, (Continúa)



GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE

Traductor e Intérprete Oficial

Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

(Viene)...

si la hubiere, de otras títulos, efectivo o propiedad que entonces pudiera ser recibida ante la conversión de Acciones Preferentes de la Serie A.

(i) Notificación de la Fecha de Registro. En el caso en que:

(i) la Compañía realice un registro de los poseedores su sus Acciones Ordinarias (u otro stock o títulos convertibles en el momento ante la conversión de Acciones Preferentes de la Serie A) con el propósito de darles derecho o habilitándolos para recibir cualquier dividendo u otra distribución, o para recibir cualquier derecho a suscribir o adquirir cualesquiera acciones de stock de cualquier tipo o cualesquiera otras títulos, o para recibir cualquier otro derecho; o

(ii) de cualquier reorganización de capital de la Compañía, cualquier reclasificación de las Acciones Ordinarias, o cualquier Evento Considerado como Liquidación; o

(iii) de la disolución o liquidación voluntaria o involuntaria de la Compañía,

entonces y en tal caso, la Compañía enviará o hará que se envíe a los poseedores de las Acciones Preferentes de la Serie A una notificación especificando como sea del caso (i) la Fecha de Registro de tal dividendo, distribución o derecho, o (ii) la fecha efectiva propuesta para que tal reorganización, reclasificación, consolidación, fusión, transferencias, disolución o liquidación tenga lugar, y la hora, si hubiere de fijarse alguna, en la cual los poseedores del registro de las Acciones Ordinarias (o cualquiera otro stock y títulos que pudieran ser expedidos al momento de la conversión de las Acciones Preferentes de la Serie A) podrán tener derecho a intercambiar sus Acciones Ordinarias (u otro tal stock o títulos) por títulos u otra propiedad entregable ante tal reorganización, reclasificación, consolidación, fusión, transferencias, disolución o liquidación, y el valor por acción y el carácter de tal intercambio aplicable a las Acciones Preferentes de la Serie A y las Acciones Ordinarias. Dicha notificación deberá ser enviada al menos 20 días antes de la fecha de registro o la fecha efectiva del evento especificado en tal notificación. Cualquier notificación requerida por las provisiones aquí contenidas para ser dada a un tenedor de Acciones Preferentes de la Serie A será considerada como entregada a dicho accionista si ha sido depositada en el correo de los Estados Unidos, timbre prepagado, y dirigida a dicho accionista a la dirección que aparezca en los libros de la Compañía.

5. Conversión Obligatoria.

(a) Ante bien sea (A) el cierre de la venta de las acciones del stock común al público en una oferta pública por medio de contrato de suscripción de valores d compromiso firme según una declaración efectiva del registro bajo la Ley de Títulos de 1933, enmendado (una "Oferta Pública Habilitadora) o (B) una fecha especificada por voto o consentimiento escrito de los poseedores de al menos una mayoría de las entonces en circulación Acciones Preferentes de la Serie A (la primera de las fechas que debe tener lugar, la "**Fecha de Conversión Obligatoria**"), (i) todas las Acciones Preferentes de la Serie A en circulación deberán automáticamente ser convertidas en Acciones Ordinarias, a la tasa de conversión vigente entonces, y (ii) tales acciones no podrán ser reemitidas por la Compañía como acciones de tales series.

(b) Todos los accionistas del registro de Acciones Preferentes de la Serie A serán informados por escrito de la Fecha de Conversión Obligatoria y el lugar designado para la conversión obligatorio de todas las Acciones Preferentes de la Serie A como contempla está Sección 5. Tal notificación no deberá ser dada antes de la Fecha de Conversión Obligatoria. (Continúa)

(Viene)... Dicha notificación deberá ser enviada por correo de primera clase o certificado, timbre prepago, o dado por medio de comunicación electrónica en cumplimiento con las provisiones de la Ley General de Compañías, a cada tenedor de Acciones Preferentes de la Serie A. Ante el recibo de dicha notificación, cada tenedor de Acciones Preferentes de la Serie A deberá entregar su certificado o certificados de todas aquellas acciones de la Compañía en el lugar indicado en dicha notificación, y deberá en adelante recibir certificados por el número de Acciones Ordinarias a las cuales tenga derecho según esta Sección 5. En la Fecha de Conversión Obligatoria, todas las Acciones Preferentes de la Serie A en circulación deberán ser consideradas como convertidas a Acciones Ordinarias, las cuales se considerarán en circulación de registro, y todos los derechos con respecto a las Acciones Preferentes de la Serie A así convertidas, incluyendo los derechos, si los hubiere, a recibir notificaciones y votar (diferente a los poseedores de Acciones Ordinarias), se darán por terminados, exceptuando solamente los derechos de los poseedores, ante la entrega de su certificado o certificados de ahí derivados, a recibir certificados por el número de Acciones Ordinarias a las cuales tales Acciones Preferentes de la Serie A hayan sido convertidas, y el pago de cualesquiera dividendos declarados pero no pagados en adelante. Si lo requiriera la Compañía, los certificados entregados para la conversión de deberán ser endosados o acompañados de instrumento o instrumentos escritos de transferencia, de manera satisfactoria para la Compañía, debidamente ejecutoriados por el accionista registrado o por su apoderado debidamente autorizado por escrito. Tan pronto como sea posible ponerlo en práctica después de la Fecha de Conversión Obligatoria y la entrega del certificado o los certificados de Acciones Preferentes de la Serie A, la Compañía hará que se expida y envíe a dicho accionista, o ante su orden escrita, un certificado o certificados del número de Acciones Ordinarias completas que se puedan expedir ante tal conversión de acuerdo con las provisiones aquí contenidas y efectivo según la Sub-sección 4(b) respecto de cualquier fracción de Acciones Ordinarias entregables de otro modo ante tal conversión.

(c) Todos los certificados que evidencien Acciones Preferentes de la Serie A que se requiera que sean entregados para conversión de acuerdo con las provisiones presentes deberán en y a partir de la Fecha de Conversión Obligatoria, ser considerados como retirados y cancelados y las Acciones Preferentes de la Serie A representadas en ellos convertidas a Acciones Ordinarias para todo propósito, sin importar el incumplimiento de parte del poseedor o poseedores para entregar dichos certificados en o antes de dicha fecha. Tales Acciones Preferentes de la Serie A no podrán ser reemitidas, y la Compañía podrá en adelante tomar acción apropiada (sin necesidad de acción de parte de los accionistas) como sea necesario para reducir el número autorizado de Acciones Preferentes de la Serie A correspondientemente.

5. A Conversión Obligatoria Especial.

(a) En el caso en que cualquier poseedor de Acciones Preferentes de la Serie A (junto con cualquier apoderado de cualesquiera derechos u obligaciones de dicho tenedor para adquirir títulos ofrecidos de acuerdo con esta Sección 5.A) no participe en una Financiación Calificada (como se define a continuación) comprando en el agregado, en tal Financiación Calificada y dentro del período de tiempo especificado por la Compañía (provisto que la Compañía haya dado al accionista notificación escrita de la Financiación Calificada con al menos veinte (20) días de anticipación), la cantidad a prorrata de dicho poseedor (como se define a continuación) enteramente y luego efectiva sobre, sujeta a y concurrentemente con la consumación de la Financiación Calificada, cada Acciones Preferentes de la Serie A en manos de un tenedor deberá automáticamente y sin posterior acción de parte del tenedor ser convertida al número de Acciones Ordinarias efectivas, sujetas a, y concurrentemente con la consumación de de la Financiación Calificada aprobada igual a (i) uno (1) dividido por la Tasa de Intercambio (tal como se define en el Acuerdo de Intercambio de Acciones (definido como sigue)) (Continúa)

(Viene)... aplicable a la expedición original de tal acción preferentes de la Serie A en cumplimiento con el Acuerdo de Intercambio de Acciones. Para fines de determinar el número de Acciones Preferentes de la Serie A pertenecientes a un accionista, y para determinar el número de títulos ofrecidos que un tenedor de Acciones Preferentes de la Serie A (y sus apoderados) haya comprado en una Financiación Calificada, todas las Acciones Preferentes de la Serie A en manos de afiliados de tal tenedor deberán ser agregadas con los Títulos Ofrecidos comprados por tal accionista (y en consecuencia por cualquier apoderado) (siempre que ninguna acción o título sea atribuido a más de una entidad o persona dentro de tal grupo de entidades o personas afiliadas). Ante tal conversión (una "Conversión Especial Obligatoria") cualesquiera Acciones Preferentes de la Serie A así convertidas deberán ser canceladas y no serán sujetas a ser reexpedidas.

(b) Ante una Conversión Especial Obligatoria, cada poseedor de Acciones Preferentes de la Serie A convertidas de acuerdo con la Sección 5A(a) deberá entregar su certificado o certificados para todas las acciones de la Compañía tales en el lugar designado para tal efecto en dicha notificación, y deberá en adelante recibir certificados por el número de Acciones Ordinarias a que dicho accionista tenga derecho de acuerdo con esta Sección 5 A. Todos los derechos con respecto a Acciones Preferentes de la Serie A convertidos según la Sección 5A(a), incluyendo los derechos si los hubiere, a recibir notificaciones y votar (aparte de ser poseedor de Acciones Ordinarias) se darán por terminados, excepto solamente los derechos de los poseedores en consecuencia, ante la entrega de su certificado o certificados, a recibir certificados por el número de Acciones Ordinarias a los cuales las Acciones Preferentes de la Serie A hayan sido convertidas, y el pago de cualesquiera dividendos declarados pero no pagados. Si la Compañía lo requiere, los certificados entregados para la conversión deberán ser endosados o acompañados de un instrumento o instrumentos escritos de transferencia, de manera satisfactoria para la Compañía, debidamente ejecutoriados por el tenedor registrado o su representante, debidamente autorizado por escrito. Tan pronto como sea posible ponerlo en práctica después de la Conversión Especial Obligatoria y la entrega del certificado o certificados para las Acciones Preferentes de la Serie A convertidas, la Compañía causará que se expida y entregue a dicho accionista o sobre su orden escrita un certificado o certificados para número de Acciones Ordinarias completas que puedan ser expedidas en tal conversión de acuerdo con las provisiones aquí contenidas, efectivo como se estipula en la Sub-sección 4(b) respecto de cualquier fracción de una acción ordinaria que se pueda expedir ante tal conversión.

(c) Todos los certificados que evidencien Acciones Preferentes de la Serie A que se requiera sean entregados para conversión de acuerdo con las provisiones aquí contenidas deberán en y desde la fecha de la Conversión Especial Obligatoria ser consideradas como retiradas y canceladas, y las Acciones Preferentes de la Serie A convertidas según la Sección 5A(a) representadas deberán en y desde el momento de la Conversión Especial Obligatoria ser consideradas como habiendo sido convertidas a Acciones Ordinarias para todos los propósitos, sin importar el incumplimiento del accionista o accionistas para entregar dichos certificados en o antes de tal fecha. La Compañía podrá tomar acción apropiada (sin necesidad de acción de parte del accionista) como sea necesaria para reducir el número de Acciones Preferentes de la Serie A correspondientemente.

(d) Para fines de esta Sección 5A, se aplicarán las siguientes definiciones:

(i) "Afiliado" significará con respecto a cualquier poseedor de Acciones Preferentes de la Serie A, cualquier persona, entidad o firma que directa o indirectamente controle, sea controlada por, o esté en control conjunto con el accionista, incluyendo sin limitación a cualquier entidad de la cual el accionista sea (Continúa)

(Viene)...

socio o miembro, cualquier socio, funcionario, director, miembro o empleado de tal accionista y cualquier fondo de capital empresarial existente ahora o en adelante del cual el accionista sea socio o miembro que sea controlado por o que esté bajo control conjunto de uno o más socios generales de tal accionista o cualquier persona, entidad o firma que, directa o indirectamente, controle o sea controlada por tales socios generales, o comparta la misma compañía administradora con tal accionista o cualquier persona, entidad o firma que directa o indirectamente controle o sea controlada por dicha compañía administradora.

(ii) "**Cantidad a Prorrata**" significará con respecto a cualquier poseedor de Acciones Preferentes de la Serie A, el número de Títulos Ofrecidos, que equivale a la proporción del número de Acciones Ordinarias emitidas y en poder, o que pueden ser emitidas ante la conversión de Acciones Preferentes de la Serie A (y de cualesquiera otros títulos a los que se pueda convertir, o que sean ejecutables o intercambiables por Acciones Ordinarias), entonces en poder de dicho accionista inmediatamente antes de la fecha de primer cierre para Títulos Ofrecidos en una Financiación Calificada, y el número total de Acciones Ordinarias de la Compañía entonces en circulación (asumiendo conversión total y ejercicio de todos los títulos convertibles o ejecutables) inmediatamente antes de la fecha del primer cierre para Títulos Ofrecidos en una Financiación Calificada.

(iii) "**Títulos Ofrecidos**" significará las acciones de la Compañía que podrán ser emitidas en relación con una Financiación Calificada.

(iv) "**Financiación Calificada**" significará cualquier transacción que involucre la expedición o venta de acciones de la Compañía después de la Fecha Original de Expedición (diferente a cualquier expedición de Acciones Preferentes de la Serie A o Acciones Ordinarias según la Sección 1.8 del Acuerdo Intercambio de Acciones) la cual será aprobada por los accionistas de una mayoría de Acciones Preferentes de la Serie A, votando juntos como una sola clase.

(v) "**Acuerdo para el Intercambio de Acciones**" significará el Acuerdo para Intercambio de Acciones fechado en febrero 4 de 2005 por y entre la Compañía y los accionistas de Alantos Pharmaceuticals AG.

6. Redención. Las Acciones Preferentes de la Serie A no son redimibles excepto según las provisiones para Eventos Considerados como Liquidación de la Sub-sección 2(c)(iii).

7. Renuncia. Cualesquiera de los derechos, poderes o preferencias de los poseedores de Acciones Preferentes de la Serie A contenidos aquí podrán ser renunciados por consentimiento afirmativo o voto de los accionistas de por lo menos una mayoría de las Acciones Preferentes de la Serie A entonces en circulación.

QUINTO: El nombre de quien realiza la constitución es Matthias Jaffé. La dirección de correo de quien realiza la constitución es Matthias Jaffé, 790 Memorial Drive, Suite 101, Cambridge, MA 02139.

SEXTO: Sujeto a cualquier voto adicional requerido por esta Acta de Constitución, en ejercicio y no limitado a los poderes conferidos por la ley, la Junta...

(Continúa)

(Viene)... Directiva está autorizada expresamente para realizar, revocar, alterar, enmendar y rescindir cualquiera o todos los Estatutos de la Compañía.

SÉPTIMO: Sujeto a cualquier voto adicional requerido por esta Acta de Constitución, el número de directores de la Compañía será determinado en la manera estipulada en los Estatutos de la Compañía.

OCTAVO: La elección de directores no deberá hacerse por balota escrita a menos que los Estatutos de la Compañía así lo provean.

NOVENO: Las reuniones de accionistas podrán realizarse dentro o fuera del Estado de Delaware, tal como los Estatutos de la Compañía lo provean. Los libros de la Compañía podrán llevarse por fuera del Estado de Delaware en el lugar o los lugares que puedan ser designados de tiempo en tiempo por la Junta Directiva o por los Estatutos de la Compañía.

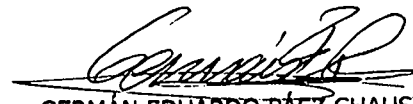
DÉCIMO: Hasta la máxima extensión permitida por la ley, un director de la Compañía no podrá ser responsabilizado personalmente a la Compañía o a sus accionistas por daños monetarios por incumplimiento de su función fiduciaria como director. Si la Ley General de Compañías o cualquier otra ley del Estado de Delaware es enmendada después de la aprobación por parte de los accionistas de este Artículo Noveno para autorizar acción corporativa subsiguiente eliminando o limitando la responsabilidad personal de los directores, entonces la responsabilidad de un director de la Compañía será eliminada o limitada al máximo alcance permitido por la Ley General de Compañías enmendadas de esta manera.

Cualquier revocatoria o modificación de las anteriores provisiones de este Artículo Noveno por parte de los accionistas de la Compañía no deberán afectar adversamente cualquier derecho o protección de un director de la Compañía existente al momento de, o aumentar la responsabilidad de cualquier director de la Compañía con respecto a cualesquiera actos u omisiones de dicho director ocurrientes antes de tal revocatoria o modificación.

UNDÉCIMO: La Compañía indemnizará como se estipula a continuación:

1. Derecho a indemnización. La Compañía indemnizará y liberará de responsabilidad, hasta el máximo alcance permitido por la ley aplicable tal como exista en el momento o como pueda ser enmendada en adelante, a cada uno de sus directores y funcionarios que haya sido o sea una parte o sea amenazado para ser una parte o esté de otra forma involucrado en cualquier acción, demanda o procedimiento amenazada, pendiente o terminada, bien sea civil, penal, administrativa o investigativa (un "Procedimiento") por razón del hecho de que tal persona sea o hubiera sido un director o funcionario de la Compañía, o sea o haya servido por solicitud de la Compañía como director, funcionario, empleado o agente de otra compañía o de una sociedad, consorcio, fideicomiso, entidad sin ánimo de lucro o cualquier otra empresa, incluyendo el servicio con respecto a planes de beneficio para los empleados, contra toda responsabilidad y pérdida sufrida y los gastos (incluyendo honorarios de abogados) en los que dicha persona haya incurrido razonablemente en relación con dicho procedimiento. Se requerirá a la Compañía que indemnice a la persona en relación con un procedimiento iniciado por dicha persona sólo si el procedimiento fue autorizado por la Junta Directiva de la Compañía. La anterior indemnización podrá estar condicionada, sobre la persona que la persigue, en todo momento y de tiempo en tiempo (1) a revelar completamente a cualquier persona designada por la Junta Directiva todos los hechos, eventos y acontecimientos que la Junta Directiva en su discreción considere pertinentes para su decisión a indemnizar; y (2) cooperar enteramente con y asistiendo a la Compañía y sus

(Continúa)


GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

(Viene)... asesores legales en cualquier manera razonable con respecto a la protección o persecución de los intereses de la Compañía en cualquier asunto relacionado con el tema de la reclamación, acción u otro procedimiento por el cual se pretende la indemnización.

2. Prepago de gastos. La Compañía podrá, si es autorizada por la Junta Directiva, pagar los gastos (incluyendo los honorarios de abogados) en los que incurra cualquier director o funcionario de en defensa de cualquier procedimiento de antemano a la disposición final, siempre que, sin embargo, que el pago de los gastos incurridos por tal director o funcionario de antemano a la disposición final del procedimiento deberá hacerse sólo ante el recibo de un compromiso de parte del director o funcionario para pagar todas las sumas adelantadas si se determina ultimadamente que dicho director o funcionario no tiene derecho a la indemnización por este Artículo Décimo o de otra forma. Tales gastos (incluyendo honorarios de abogados) en los que incurran otros empleados o agentes podrán ser pagados bajo tales términos y condiciones, si las hubiere, que la Junta Directiva considere adecuadas.

3. No Exclusividad de Derechos. Los derechos conferidos a cualquier persona por este Artículo Décimo no serán exclusivas frente a otros derechos que la persona pueda tener o adquirir en adelante bajo cualquier estatuto, provisión de esta Acta de Constitución, y por los Estatutos, acuerdos, voto de accionistas o directores desinteresados o demás. Este Artículo Décimo podrá ser extendido por acuerdos entre la Compañía y sus funcionarios y/o sus directores en lo referente a una indemnización. En el caso de que cualquier conflicto entre las provisiones de cualquier tal acuerdo de indemnización y este Artículo Décimo, prevalecerán los términos de tal acuerdo de indemnización.

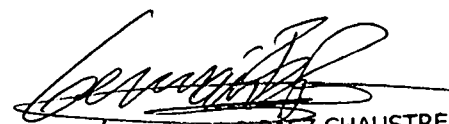
4. Seguro. La Compañía tendrá el poder de adquirir y mantener un seguro en nombre de cualquier persona que sea o haya sido director, funcionario, empleado o agente de la Compañía, o sea o haya servido a solicitud de la Compañía como director, funcionario, empleado o agente de otra compañía, o de una sociedad, consorcio, fideicomiso, o cualquier otra empresa contra cualquier responsabilidad aseverada contra él y en la que haya incurrido en tal capacidad, o que surja de su estatus como tal, bien sea o no que la Compañía tenga el poder de indemnizarlo contra tal responsabilidad bajo las provisiones de este Artículo Décimo.

5. Subrogación. La indemnización y el adelanto de los gastos provistos por u otorgados por este Artículo Décimo deberán, a menos que sea provisto de otra forma al ser autorizados o ratificados, continuar a favor de una persona que ha dejado de ser director o funcionario, y deberán ser subrogados a beneficio de herederos, ejecutores y administradores de dicha persona.

6. Indemnización de Empleados y Agentes. Hasta el alcance permitido por la ley aplicable, cualquier agente o empleado de o para la Compañía podrá ser indemnizado de la manera en que la Junta Directiva lo decida.

7. Enmienda o Revocatoria. Cualquier revocatoria o modificación de de las anteriores provisiones de este Artículo Décimo no deberán afectar adversamente por el presente cualquier derecho o protección de cualquier persona con respecto a cualquier acto u omisión que tuviera lugar antes del momento de tal revocatoria o modificación.

DECIMOSEGUNDO: Hasta el máximo alcance permitido de tiempo en tiempo por la Ley General de Compañías de Delaware, la Compañía renuncia a cualquier interés o aspiración de la Compañía en participar, o en que le sea ofrecido participar en oportunidades de negocios (Continúa)


GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

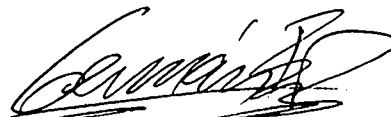
(Viene)... que sean de tiempo en tiempo presentados a sus funcionarios, directores o accionistas diferentes a (i) aquellos funcionarios, directores o accionistas que sean empleados de la Compañía y (ii) aquellas oportunidades que la Compañía demuestre hayan sido presentadas a dichos funcionarios, directores o accionistas expresamente como resultado de sus actividades como funcionarios, directores o accionistas de la Compañía. Ninguna enmienda o revocatoria de este artículo podrá ser aplicada o tendrá ningún efecto sobre la responsabilidad de cualquier funcionario, director o accionista de la Compañía por o con respecto a cualesquiera oportunidades de las que tal funcionario, director o accionista sea consciente antes de tal enmienda o revocatoria.

DECIMOTERCERO: Sujeto a cualquier voto adicional requerido por la presente Acta de Constitución, la Compañía se reserva el derecho a enmendar, alterar, cambiar o revocar cualquier provisión contenida en la presente Acta de Constitución, de la manera prescrita ahora o en adelante por la ley, y todos los derechos conferidos aquí a los accionistas se otorgan sujetos a esta reserva.

Dado en Cambridge Massachusetts el 2 de febrero de 2005.

/S/Matthias Jaffé

Matthías Jaffé, Constituyente



GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE

Traductor e Intérprete Oficial

Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

DOCUMENTO B

Página 1

Delaware
El Primer Estado

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTO SE ENCUENTRA UNA COPIA AUTÉNTICA Y CORRECTA DL CERTIFICADO DE FUSIÓN POR EL CUAL:

“ALASKA ACQUISITION CORPORATION” UNA COMPAÑÍA DE DELAWARE,

SE FUSIONA CON Y DENTRO DE ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC., BAJO EL NOMBRE DE ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC., UNA COMPAÑÍA ORGANIZADA Y EXISTENTE DENTRO DE LAS LEYES DE ESTADO DE DELAWARE, COMO SE RECIBE Y ARCHIVA EN ESTA OFICINA EL 16 DE JULIO DE 2007, A LAS 4:29 PM.

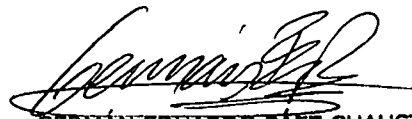
UNA COPIA DE ESTE CERTIFICADO HA SIDO ENVIADA AL REGISTRADOR DE ESCRITURAS DEL CONDADO DE NEW CASTLE.

3921332 8100M

070818133

Sello: Oficina del Secretario
 1793 Delaware 1855

(Firmado)
 Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado
 AUTENTICACIÓN: 5845381
 FECHA: 07-16-07


 GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución 0632 de 1997
 Ministerio de Justicia

ESTADO DE DELAWARE
CERTIFICADO DE FUSIÓN
DE
ALASKA ACQUISITION CORPORATION
CON Y DENTRO DE
ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.

De acuerdo con la Sección 251(c) de la Ley General de Compañías del Estado de Delaware, Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc., una Compañía radicada en Delaware (la "Compañía"), certifica por el presente como sigue:

1. El nombre y estado de constitución de cada una de las compañías constituyentes (las "compañías constituyentes") son como sigue:

<u>NOMBRE</u>	<u>ESTADO DE CONSTITUCIÓN</u>
Alantos Pharmaceutical Holding, Inc.	Delaware
Alaska Acquisition Corporation	Delaware

2. El Acuerdo y Plan de Fusión (el "Acuerdo de Fusión") con fecha del 5 de junio de 2007, por y entre Amgen Inc., una compañía radicada en Delaware ("Empresa Matriz"), Alaska Acquisition Corporation, un subsidiaria de propiedad total de la Empresa Matriz, ("Empresa Fusinada"), la Compañía y Michael E. Lytton como Agente de los Accionistas, han sido aprobados, adoptados, certificados, ejecutoriados y reconocidos por cada una de las compañías constituyentes de acuerdo con los requerimientos de la Sección 251 de la Ley General de Compañías del Estado de Delaware.

3. De Acuerdo con el Acuerdo de Fusión, la Empresa Fusionada se fusionará con y dentro de la Compañía. Tras la fusión, la Compañía continuará como la compañía sobreviviente (la "compañía sobreviviente") y la existencia separada de la Empresa Fusionada como compañía terminará. El nombre de la compañía sobreviviente de la fusión será Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.

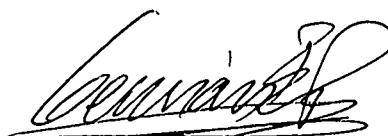
4. El Acta de Constitución de la compañía sobreviviente será enmendado al momento de la fusión para leerse en su totalidad en la forma adjunta al presente como Documento A.

5. El Acuerdo de Fusión ejecutoriado se encuentra archivado en la oficina de la compañía sobreviviente, cuya dirección es 840 Memorial Drive, Cambridge, Massachusetts 02139.


GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

6. Una copia del Acuerdo de Fusión será entregada por la compañía sobreviviente, por solicitud y sin ningún costo, a cualquier accionista de cualquiera de las compañías constituyentes.

7. Según la Sección 103(d) de la Ley General de Compañías del Estado de Delaware, el momento en que este Certificado de Fusión se hará efectivo, y el momento en que la fusión en él estipulada se hará efectiva, será cuando este Certificado de Fusión se encuentre radicado en la Oficina del Secretario de Estado de Delaware.



GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE

Traductor e Intérprete Oficial

Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

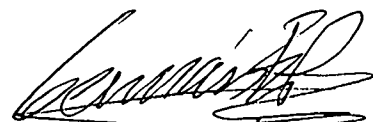
COMO TESTIMONIO DE LO ANTERIOR, este Certificado de Fusión ha sido ejecutoriado por el suscrito, un funcionario de la compañía sobreviviente autorizado debidamente, en nombre de la compañía sobreviviente, este 16 de julio de 2007.

ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.

Por (Firmado)

Nombre: Keith Dionne

Título: Director Ejecutivo



GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

DOCUMENTO A

ACTA DE CONSTITUCIÓN
DE
ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.

1. El nombre de la Compañía es:

Alantos Pharmaceuticals Holding, Inc.

2. La dirección de la oficina registrada en el Estado de Delaware es Corporation Trust Center, 1209 Orange Street, en la ciudad de Wilmington, Condado de New Castle. El nombre del agente registrado en tal dirección es The Corporation Trust Company.

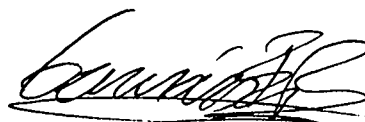
3. La naturaleza del negocio o propósitos que serán conducidos o promovidos es realizar cualquier acción legal o actividad para la cual las Compañías puedan organizarse dentro de la Ley General de Compañías del Estado de Delaware.

4. El número total de acciones que la Compañía tendrá autorización para expedir es de Mil (1,000), las cuales serán todas Acciones Ordinarias y el valor de paridad de cada acción será de un centavo. (\$0.001).

5. En ejercicio de los poderes conferidos por la ley y no limitada a ellos, la Junta Directiva está expresamente autorizada para adoptar, enmendar o revocar los Estatutos de la Compañía.

6. La elección de directores no se realizará necesariamente por balota escrita, a menos que lo estipulen los Estatutos de la Compañía.

7. Ningún director de la Compañía será tenido como responsable personalmente ante la Compañía o sus accionistas por perjuicios monetarios por incumplimiento de su obligación fiduciaria como director, excepto su responsabilidad por: (i) cualquier incumplimiento del deber de lealtad del director hacia la Compañía o sus accionistas, (ii) por actos u omisiones de mala fe o que involucren una mala conducta intencional o conociendo que existe una violación de la ley, (iii) bajo la Sección 174 de la Ley General de Compañías de Delaware, o (iv) por cualquier transacción de la cual el director haya derivado un beneficio personal indebido.



GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE

Traductor e Intérprete Oficial

Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

DOCUMENTO C

Delaware
El Primer Estado

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE "ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC." ES UNA COMPAÑÍA DEBIDAMENTE CONSTITUIDA BAJO LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE Y ESTÁ EN BUENA SITUACIÓN Y TIENE UNA EXISTENCIA LEGAL COMO CORPORACIÓN HASTA DONDE LOS REGISTROS RADICADOS EN ESTA OFICINA LO DEMUESTRAN A LA FECHA DE ESTE 27 DE JULIO DE 2007.

ADEMÁS CERTIFICO QUE LA MENCIONADA COMPAÑÍA "ALANTOS PHARMACEUTICAL HOLDING, INC." FUE CONSTITUIDA EL 3 DE FEBRERO DE 2005.

Y CERTIFICO ADEMÁS QUE LOS REPORTES ANUALES HAN SIDO RADICADOS A LA FECHA.

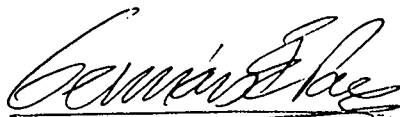
Y CERTIFICO ADEMÁS QUE LOS IMPUESTOS DE FRANQUICIA HAN SIDO PAGADOS A LA FECHA.

3921332 8300

Sello: Oficina del Secretario
1793 Delaware 1855

070862491

(Firmado)
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado
AUTENTICACIÓN: 5880667
FECHA: 07-27-07


GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAÚSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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/US2006/015200

International filing date (day/month/year)

21.04.2006

Priority date (day/month/year)

22.04.2005

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

INV. C07D403/12 C07D207/16 C07D413/12 C07D401/12 C07D413/10 C07D495/04 C07D487/08 A61K31/4155
A61K31/4162 A61P3/10

Applicant

ALANTOS 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-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

SAHAGUN KRAUSE, H

Telephone No. +49 89 2399-2757



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2006/015200

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 12.3(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:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

Box No. III 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. 60-76 (IA)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 60-76 (IA) 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. 1 (part) are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☒ the claims, or said claims Nos. 86 (part) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ 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 13*ter*.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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/015200

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.

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	5-9, 11-19, 21-56, 77-85
	No: Claims	1-4, 10, 20, 57-76, 86
Inventive step (IS)	Yes: Claims	5-9, 13-19, 22-56
	No: Claims	1-4, 10-12, 20-21, 57-86
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-59, 77-86
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

120
890

Re Item III.

Claims 60-76 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).

Some of the formulas under claim 1 corresponding to unit A are not clearly defined and therefore open to speculation. The 3rd and 4th structure for the unit A, comprise a ring which is only formed by atom(s) X, meaning CR₄R₅, O, NR₄ etc... (see claim 1), which is obviously not possible. This part of the application does therefore not meet the requirements of Article 6 PCT and has been excluded from this opinion.

The present claim 86 relates to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds claimed, see examples. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claim 86 (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).

The search of claim 86 was restricted to those claimed compounds which appear to be supported and a generalisation of their structural formulae, definition of A as in claim 1 or claim 85 and tricyclic structures with a phenyl central cycle (see examples in pages 452-455).

Re Item IV.

Unity (Rule 13.1 and 13.2 PCT):

Document D4 discloses in Figure 1 (page 688) different pyrrolidine compounds bound to a cyclic system through an amino-containing alkyl-chain as peptidase IV (DPP-IV) inhibitors. From this document it is known that structural parts B and D are in its essentials known from the prior art and can therefore not contribute to the special technical feature cited in Rule 13.2 PCT. There is however not one or more of the same or corresponding special technical feature unifying all compounds in the present application, meaning those features that define a contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, makes over the prior art.

The closest compound to those of present claim 85 is compound 6 from D4 consisting of a diphenylmethyl derivative (substructure falling into unit A of claim 85)

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

International application No.

PCT/US2006/015200

which differs from compounds of claim 85 in the presence of the piperazine ring, therefore in the nature of the bridging unit (B in the present application).

Other compounds claimed by the present application differ in the nature of the cyclic system (A in the present application) which in the present compounds is formed by more than two rings instead of one or two rings in D4 (compounds 2, 3 and 5, Figure 1). This common feature however (the multicycle structure) cannot be considered as the special technical feature referred to in Rule 13.2 PCT because multicycle structures (bridged) are known from the prior art (see i.e. compound 1 in Figure 1 of D4).

Compounds comprising bridged systems in the present application (where A equals the last two structures in claim 1) can therefore be considered as modifications of the previous known bridged compound 1 containing nitrogen atoms. The special technical feature being the use of nitrogen-containing bridged rings as A components of formula (I).

On the other hand, the first seven possible structures A consist of ortho connected multicycles (mostly tricycles, with or without nitrogen atoms) in which the middle ring is connected to chain B. This structural element can neither form the special technical feature referred in Rule 13.2 PCT, because such structures are also known: D1 discloses pyrrolidine-2-carbonitrile compounds as dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors, which are bound through an acetyl-amino containing chain (B in the present application) to tricyclic heterocycles (R5 or R6 according to the nomenclature in D1) which overlap with those of the present application. Specifically Claim 6 discloses compounds containing carbazole rings (see also example 16 on page 50). Ortho-connected derivatives in the present application can therefore be subdivided in three inventions: **(1)** compounds having one or two carbons connecting the rings E and G to unit B (Z=C according to the nomenclature of the first drawn structure) instead of nitrogen as it is the case in Ex. 16 (D1), **(2)** compounds with only nitrogen in the same connecting part (Z=N), which differ from Ex. 16 (D1) in the nature of the other rings, substitutions etc..., and **(3)** compounds differing from Ex. 16 of D1 on account of the further introduction of connecting atoms (structures 6th and 7th drawn).

The special technical feature is thus not the same or corresponding for all compounds in the application as required by Rule 13(2) PCT. The present application is thus considered to contain the following 6 non-unitary inventions:

Invention 1: Claims 5-7, 23, 42-55 and claims 1-4, 9-10, 20, 57-84 and 86 (all part). Compounds having ortho connected systems corresponding to the part A of

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

International application No.

PCT/US2006/015200

formula (I) with carbon connecting chains ($Z=C$ and substructures 2nd and 5th of A).

Invention 2: Claim 2 and claims 1-4, 9-10, 20, 57-84 and 86 (all part). Compounds having ortho connected systems corresponding to the part A of formula (I) with $Z=N$.

Invention 3: Claims 1, 10, 20, 57-84 and 86 (all part). Compounds having ortho connected systems corresponding to the part A of formula (I) with NCO and NSO₂ connecting chains (substructures 6th and 7th of A).

Invention 4: Claims 11-19, 21-22, 24-41 and 56. Claims 1, 10, 20, 57-84 (all part) Compounds having bridged systems corresponding to the part A of formula (I) (substructures 8th and 9th of A)

Invention 5: Claim 85. Compounds having an open system corresponding to the part A of formula (I)

Invention 6: Claim 86 (part). All other compounds possible through structure A in claim 86. Obviously, inv. 6 could be further subdivided in more subinventions due to its generic scope.

Hence, the application does not meet the requirements of "Unity of Invention" as defined in Rules 13.1 and 13.2 PCT. Accordingly, the partial search report has been drafted for the first invention (claims 2-9, 23, 42-55 and 86 and partially for claims 1, 10, 20, 57-84).

Re Item V.

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 03/037327 A (F. HOFFMANN-LA-ROCHE AG) 8 May 2003 (2003-05-08)
- D2: WO 2005/033099 A (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD; GOPALAN, BALASUBRAMANIAN; JOSHI, HEMANT,) 14 April 2005 (2005-04-14)
- D3: JP 2004 002367 A (TANABE SEIYAKU CO) 8 January 2004 (2004-01-08)
- D4: JIAANG W-T ET AL: "Novel isoindoline compounds for potent and selective inhibition of prolyl dipeptidase DPP8" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 15, no. 3, 1 February 2005

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

International application No.

PCT/US2006/015200

- (2005-02-01), pages 687-691, XP004719993 ISSN: 0960-894X
- D5: WO 2004/110436 A (MERCK & CO INC [US]; EDMONDSON SCOTT D [US]; MASTRACCHIO ANTHONY [US]); 23 December 2004 (2004-12-23)
- D6: DE 36 07 194 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 10 September 1987 (1987-09-10)
- D7: PETTIBONE D J ET AL: "Heterogeneity of [3H]neurotensin bindings: studies with dynorphin, L-156,903 and levocabastine." BRAIN RESEARCH. 9 AUG 1988, vol. 457, no. 2, 9 August 1988 (1988-08-09), pages 212-218, XP002411558 ISSN: 0006-8993
- D8: ASAKAWA MASUMI ET AL: "Switching "on" and "off" the expression of chirality in peptide rotaxanes." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. 27 MAR 2002, vol. 124, no. 12, 27 March 2002 (2002-03-27), pages 2939-2950, XP002411559 ISSN: 0002-7863
- D9: WO 03/035057 A (FERRING BV [NL]; EVANS DAVID MICHAEL [GB]; ASHWORTH DOREEN MARY [GB]) 1 May 2003 (2003-05-01)
- D10: WO 01/81337 A (FERRING BV [NL]; EVANS DAVID MICHAEL [GB]; PITT GARY ROBERT WILLIAM [G]) 1 November 2001 (2001-11-01)
- D11: WO 2005/021536 A2 (SANOFI SYNTHELABO [FR]; ARANYI PETER [HU]; BATA IMRE [HU]; BATORI SAND) 10 March 2005 (2005-03-10)
- D12: US 2004/106802 A1 (SANKARANARAYANAN ALANGUDI [IN]) 3 June 2004 (2004-06-03)

Invention I:

V-1. Novelty (Article 33(2) PCT):

D1 discloses pyrrolidine-2-carbonitrile compounds as dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors, which are bound through an acetyl-amino containing chain (B in the present application) to tricyclic heterocycles (R5 or R6 according to the nomenclature in D1) which overlap with those in the present application if either Y contains heteroatoms and/or E and G are heteroaryl rings. However, Claim 6 specifically discloses compounds containing carbazole rings (see also example 16 on page 50) which differ from the present formula on account of the nitrogen. The present subject matter is considered as a selection of D1.

Other documents citing pyrrolidine-2-carbonitriles as DPP-IV inhibitors are D2 and D5 which differ from the present application in the anchoring position of the tricycle (see claim 1 of D1 and D5).

D3 discloses tricyclic carbocycles or heterocycles (R2) as DPP-IV inhibitors. There is no example of a tricyclic carbocycle in the application and therefore the present

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

International application No.

PCT/US2006/015200

application concerns a selection of D3 with a carbocycle. Closest example are compounds 1a-58 and 59 in page 55 and 3-49 in page 99.

D12 discloses tricycloalkyl compounds as DPP-IV inhibitors (see claim 1). as no examples and no specification of the anchoring position of the tricycloalkyl unit is disclosed, the present compounds can be considered as a selection over D12.

The present application meets therefore the requirements of Article 33(1) and (2) PCT, because the subject-matter claimed is new.

V-2. Inventive step (Article 33(3) PCT):

The present application claims pyrrolidine-2-carbonitriles as DPP-IV inhibitors which are connected through different acetyl-amino containing chains to a multicyclic system with ortho connections between the different ring members of the system and a carbon atom in the anchoring position.

D1 can be regarded as the closest prior art. The difference of the present compounds with the closest example 16 in page 50 is to be seen in the central cycle. The problem to be solved would have been the provision of further DPP-IV inhibitors. The solution provided by the applicant can, however, not be regarded as involving an inventive step because the replacement of the central pyrrolidine ring in Ex. 16 of D1 by many other carbocycles or heterocycles (Y=heteroatom) would be an obvious solution to the problem posed in view of D3 or D12, from which the skilled man knew already that tricyclic hetero- or carbocycles were inhibitors of DPP-IV (claim 1). Furthermore D1 cites as an example 8H-indeno[1,2-d]thiazolyl as an equivalent to carbazolyl (page 4, lines 24-34) and therefore this replacement would have been also obvious.

However, should an unexpected effect and/or activity which would indicate an inventive step be shown by the Applicant, the breadth of the claims should be such that it represents a reasonable generalization over the examples provided, and such that substantially all compounds falling within their scope actually are solutions to the technical problem underlying the invention. In this respect it must be noted that most of the compounds claimed cannot be regarded as obvious modification or equivalents of the examples which have been given in the description if the technical problem underlying the application is taken into account, specially if the generalization forms part of the core structure of the distinguishing feature. Examination of the examples specially indicates that for all working examples Y is a bond, a carbon chain, NR4 or CONR4, and test are only to be found for carbon chain and CONR4 (see page 499).

Furthermore, the term "optionally substituted" in the claims seems broad and open

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

International application No.

PCT/US2006/015200

ended, thereby comprising subject-matter which would likely not solve the relevant technical problem.

The present application cannot be acknowledged as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Invention II:

V-3. Novelty (Article 33(2) PCT):

D1, D6 and D7 disclose compounds falling into general formula (I) when Z=N corresponding to the second invention, therefore the present subject-matter is not novel. D1 discloses in example 16 (page 50) a carbazole derivative falling into present claim 2 for use in diseases associated with DPP IV.

D6 discloses in claim 1, phenothiazines and its correspondent sulfoxide and sulfone derivatives falling into present claim 2 when R is Ala-Pro or Gly-Pro.

D7 discloses compound L-156,903 in page 213 falling into the present subject-matter. Invention II can not be considered novel in the sense of Art. 33(2) PCT.

V-4. Inventive step (Article 33(3) PCT):

D1 can be considered the closest prior art to the present compounds and generally discloses in claim 1 pyrrolidines and thiazolidines linked through an amine containing chain to a tricyclic heterocycle (see definition of R5 or R6) as modulators of DPP IV. Particularly, D1 discloses one compound (example 16 (page 50)) falling into the present compounds. The use of another tricyclic heterocycle not specifically coincident with the example would have been therefore an obvious solution to the problem of finding further DPP IV modulators. The skilled man would have expected other tricyclic heterocycles to present the same activity for which they were already disclosed and no inventive step can be acknowledged in the sense of Art. 33(3) PCT.

However should an unexpected effect and/or activity which would indicate an inventive step be shown by the Applicant, the breadth of the claims should be such that it represents a reasonable generalization over the examples provided, and such that substantially all compounds falling within their scope actually are solutions to the technical problem underlying the invention. In this respect it must be noted that most of the compounds claimed cannot be regarded as obvious modification or equivalents of the examples which have been given in the description if the technical problem underlying the application is taken into account, specially if the generalization forms part of the core structure of the distinguishing feature. Examination of the examples specially indicates that for all working examples Y is a CH₂CH₂ chain and the rings E and G are benzene (see

compounds 5,6 and 9 in pages 299 and 300 and tests in page 499). Furthermore, the term "optionally substituted" in the claims seems broad and open ended, thereby comprising subject-matter which would likely not solve the relevant technical problem.

Consequently, at the present stage the technical problem underlying the application is reformulated into the provision of further organic compounds, for which no inventive step can be acknowledged.

The present subject-matter cannot be acknowledged as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Invention III.

V-5. Novelty (Article 33(2) PCT):

Compounds in Invention III are novel. Closest examples (i.e. example 16 in page 50 of D1) differ from the present compounds in the absence of the carbonyl or the sulphonyl group in the tricycle. The present subject-matter can be considered novel in the sense of Art. 33(2) PCT.

V-6. Inventive step (Article 33(3) PCT):

D1 can be considered the closest prior art to the present compounds and generally discloses in claim 1 pyrrolidines and thiazolidines linked through an amine containing chain to a tricyclic heterocycle (see definition of R5 or R6) as modulators of DPP IV. Closest example from D1 is example 16 (page 50). The problem to be solved can be regarded as the provision of further tricyclic derivatives as modulators of DPP IV. The solution provided by the Applicant, this is the introduction of the carbonyl and sulphonyl units to form the tricycle was not anticipated in the prior art and therefore such a solution could be considered as involving an inventive step in the sense of Art. 33(3) PCT.

Nevertheless, the breadth of the claims should be such that it represents a reasonable generalization over the examples provided, and such that substantially all compounds falling within their scope actually are solutions to the technical problem underlying the invention. In this respect it must be noted that most of the compounds claimed cannot be regarded as obvious modification or equivalents of the examples which have been given in the description if the technical problem underlying the application is taken into account, specially if the generalization forms part of the core structure of the distinguishing feature. Examination of the examples specially indicates that for all working examples the rings E and G are benzene (see compounds 1000-1017 in pages 428-430) and no activity test have been included for these compounds (see page 499). Furthermore, the term "optionally substituted" in the claims seems broad and open ended, thereby

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

International application No.

PCT/US2006/015200

comprising subject-matter which would likely not solve the relevant technical problem.

Consequently, at the present stage the technical problem underlying the application is reformulated into the provision of further organic compounds, for which no inventive step can be acknowledged.

The present subject-matter cannot be acknowledged as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Invention IV.

V-7. Novelty (Article 33(2) PCT):

The present compounds are novel over the prior art in the sense of Art. 33(2) PCT. Closest compounds differ in the nature of the bridged unit A. Disclosed are adamantyl derivatives (see i.e. structure (1) of D11, page 3) or mononitrogenated bridged systems (structures (2)-(5)).

V-8. Inventive step (Article 33(3) PCT):

D11, which is the closest prior art, discloses bridged compounds differing from the present in the absence of one nitrogen atom and the position of the bridge (see structures (2)-(5) in page 3).

The problem to be solved can be regarded as the provision of further bridged derivatives as modulators of DPP IV. The solution provided by the Applicant, this is the use of the bridged piperazines claimed was not anticipated in the prior art and therefore such a solution can be considered as involving an inventive step in the sense of Art. 33(3) PCT.

Invention V.

V-9. Novelty (Article 33(2) PCT):

The present compounds cannot be considered novel in the sense of Art. 33(2) PCT because compound 5 in D8 (page 2941) falls into the present subject-matter.

V-10. Inventive step (Article 33(3) PCT):

D9, which can be considered the closest prior art to the present compounds, discloses compounds 841 and 842 as modulators of DPP IV differing from the present in the presence of a benzyl unit in the place of the cycle-heterocycle (E or G) of the present. The problem to be solved would have been the provision of further compounds as modulators of DPP IV. The solution provided by the Applicant using the bis cycle derivatives is considered obvious in view of other compounds in D9, i.e. compound 809 which possess

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

International application No.

PCT/US2006/015200

a cyclohexane in R4 rendering benzyl and cyclohexane as equivalent groups. Other aryl-heteroaryl groups have been disclosed for molecules otherwise identical as those in D9, i.e. Table 5 in pages 37-38 of D10. The skilled man would have known that bis substituted amines are active from compounds 841 and 842 and it would have been obvious for him to replace the benzyl groups from these compounds for any of the other groups in that position.

Should however an unexpected effect and/or activity be shown by the Applicant which would indicate an inventive step, the breadth of the claims should be such that it represents a reasonable generalization over the examples provided, and such that substantially all compounds falling within their scope actually are solutions to the technical problem underlying the invention. In this respect it must be noted that most of the compounds claimed cannot be regarded as obvious modification or equivalents of the examples which have been given in the description if the technical problem underlying the application is taken into account, specially if the generalization forms part of the core structure of the distinguishing feature. Examination of the examples specially indicates that for all working examples the open unit A corresponds to a *para* substituted diphenylmethyl group and R3 is a tetrazole (see pages 445-447 and 451-452) and no activity tests have been provided for these compounds (see page 499). Furthermore, the term "optionally substituted" in the claims seems broad and open ended, thereby comprising subject-matter which would likely not solve the relevant technical problem. Therefore, at the present stage the technical problem underlying the application is reformulated into the provision of further organic compounds, for which no inventive step can be acknowledged.

The present application cannot be acknowledged as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Invention VI.

Compounds with tricyclic units comprised by a central phenyl ring and two ortho connected 5-7 membered carbo- or 5-6 membered heterorings

V-11. Novelty (Article 33(2) PCT):

The present compounds are novel over the prior art. Closest compounds i.e. Ex. 16 in page 50 of D1 differ in the central ring of the tricyclic system.

V-12. Inventive step (Article 33(3) PCT):

D1 is also the closest prior art to the present subject-matter. The difference with D1 is not associated with any special effect and therefore the problem to be solved can be

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

International application No.

PCT/US2006/015200

regarded as the provision of further compounds with DPP-IV inhibitory activities. The solution provided by the Applicant has not been previously suggested in the prior art and can therefore be regarded as involving an inventive step under Art. 33(3) PCT. However, at the present stage no compounds have been shown to have solved the relevant problem, the compounds in pages 452-455 are not among the tested compounds (see page 499) and therefore at the present stage the technical problem underlying the application is reformulated into the provision of further organic compounds, for which no inventive step can be acknowledged.

Furthermore, the term "optionally substituted" in the claims seems broad and open ended, thereby comprising subject-matter which would in case be likely not solve the relevant technical problem.

The present subject-matter cannot be acknowledged as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Inventions I-VI:

V-13. Industrial applicability (Article 33(4) PCT):

For the assessment of the present claims 60-76 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 1-59 and 77-86 fulfill the requirements of Article 33(4) PCT in respect to their industrial applicability.

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRIENFRDE

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 1491-3 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/015200	International filing date (day/month/year) 21/04/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/04/2005
Applicant ALANTOS 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 8 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 23.1(b))

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 38.2(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 application No

PCT/US2006/015200

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 C07D207/16 C07D413/12 C07D401/12 C07D413/10
C07D495/04 C07D487/08 A61K31/4155 A61K31/4162 A61P3/10

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 A61K A61P

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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/037327 A (F. HOFFMANN-LA-ROCHE AG) 8 May 2003 (2003-05-08) claim 6,7 and example 16 in page 50 -----	1-86
A	WO 2005/033099 A (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD; GOPALAN, BALASUBRAMANIAN; JOSHI, HEMANT,) 14 April 2005 (2005-04-14) claim 1 and examples -----	1-86
X	JP 2004 002367 A (TANABE SEIYAKU CO) 8 January 2004 (2004-01-08) claim 1 ----- -/--	1-7,9, 10,20, 57-76



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 December 2006

Date of mailing of the international search report

04/01/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

SAHAGUN KRAUSE, H

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JIAANG W-T ET AL: "Novel isoindoline compounds for potent and selective inhibition of prolyl dipeptidase DPP8" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 15, no. 3, 1 February 2005 (2005-02-01), pages 687-691, XP004719993 ISSN: 0960-894X page 688; figure 1 -----	1-86
A	WO 2004/110436 A (MERCK & CO INC [US]; EDMONDSON SCOTT D [US]; MASTRACCHIO ANTHONY [US];) 23 December 2004 (2004-12-23) claim 1 -----	1-86
X	DE 36 07 194 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 10 September 1987 (1987-09-10) claim 1 and examples 2-5 -----	1-4
X	PETTIBONE D J ET AL: "Heterogeneity of [3H]neurotensin bindings: studies with dynorphin, L-156,903 and levocabastine." BRAIN RESEARCH. 9 AUG 1988, vol. 457, no. 2, 9 August 1988 (1988-08-09), pages 212-218, XP002411558 ISSN: 0006-8993 compound L-156,903 in page 213 -----	1-4
X	ASAKAWA MASUMI ET AL: "Switching "on" and "off" the expression of chirality in peptide rotaxanes." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. 27 MAR 2002, vol. 124, no. 12, 27 March 2002 (2002-03-27), pages 2939-2950, XP002411559 ISSN: 0002-7863 page 2941; compound 5 -----	85
X	WO 03/035057 A (FERRING BV [NL]; EVANS DAVID MICHAEL [GB]; ASHWORTH DOREEN MARY [GB]) 1 May 2003 (2003-05-01) compounds 836-837 in page 61 and 841-842 in page 60 -----	85
A	WO 01/81337 A (FERRING BV [NL]; EVANS DAVID MICHAEL [GB]; PITT GARY ROBERT WILLIAM [G]) 1 November 2001 (2001-11-01) Table 5 in pages 37-38 ----- -/--	85

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/021536 A2 (SANOFI SYNTHELABO [FR]; ARANYI PETER [HU]; BATA IMRE [HU]; BATORI SAND) 10 March 2005 (2005-03-10) page 2 - page 4 -----	1,11-19
X	US 2004/106802 A1 (SANKARANARAYANAN ALANGUDI [IN]) 3 June 2004 (2004-06-03) claim 1 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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.:

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: 5-7, 23, 42-55 and claims 1-4, 9-10, 20, 57-84 and 86 (all part)

Compounds having ortho connected systems corresponding to the part A of formula (I) with carbon connecting chains (Z=C and substructures 2nd and 5th of A)

2. claims: 2 and claims 1-4, 9-10, 20, 57-84 and 86 (all part).

Compounds having ortho connected systems corresponding to the part A of formula (I) with Z=N.

3. claims: 1, 10, 20, 57-84 and 86 (all part).

Compounds having ortho connected systems corresponding to the part A of formula (I) with NCO and NSO₂ connecting chains (substructures 6th and 7th of A).

4. claims: 11-19, 21-22, 24-41 and 56. Claims 1, 10, 20, 57-84 (all part)

Compounds having bridged systems corresponding to the part A of formula (I) (substructures 8th and 9th of A)

5. claim: 85

Compounds having an open system corresponding to the part A of formula (I)

6. claim: 86 (part)

Other tricyclic rings not covered by inventions 1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/015200

137

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03037327	A	08-05-2003	BR 0213539 A CA 2463709 A1 HR 20040344 A2 HU 0402107 A2 JP 2005511557 T KR 20050037486 A MA 26342 A1 MX PA04003759 A NO 20041709 A NZ 531942 A US 2003130281 A1	19-10-2004 08-05-2003 28-02-2005 28-02-2005 28-04-2005 22-04-2005 01-10-2004 23-07-2004 23-04-2004 29-09-2006 10-07-2003
WO 2005033099	A	14-04-2005	NONE	
JP 2004002367	A	08-01-2004	NONE	
WO 2004110436	A	23-12-2004	AU 2004247068 A1 CA 2526770 A1 CN 1798556 A EP 1635818 A1	23-12-2004 23-12-2004 05-07-2006 22-03-2006
DE 3607194	A1	10-09-1987	NONE	
WO 03035057	A	01-05-2003	CA 2464254 A1 CN 1571667 A EP 1446116 A1 HU 0401738 A2 JP 2005511541 T MX PA04003829 A NO 20042080 A NZ 532048 A US 2005043299 A1 ZA 200402501 A	01-05-2003 26-01-2005 18-08-2004 28-12-2004 28-04-2005 16-07-2004 16-07-2004 29-10-2004 24-02-2005 13-01-2005
WO 0181337	A	01-11-2001	AT 279408 T AU 784007 B2 AU 5053701 A BR 0110021 A CA 2407662 A1 CN 1426409 A CZ 20023512 A3 DE 60106422 D1 DE 60106422 T2 EE 200200603 A EP 1280797 A1 ES 2231474 T3 HK 1051043 A1 HR 20020813 A2 HU 0300563 A2 JP 2003531204 T MX PA02010490 A NO 20025118 A NZ 522436 A PL 357724 A1 PT 1280797 T RU 2280035 C2 SK 15292002 A3 UA 73166 C2	15-10-2004 12-01-2006 07-11-2001 21-01-2003 01-11-2001 25-06-2003 12-03-2003 18-11-2004 09-02-2006 15-04-2004 05-02-2003 16-05-2005 13-05-2005 31-12-2004 28-07-2003 21-10-2003 10-03-2003 24-10-2002 26-09-2003 26-07-2004 31-01-2005 20-07-2006 01-04-2003 15-01-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/015200

138

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0181337	A	US 2004082497 A1	29-04-2004
		ZA 200208523 A	25-08-2003
WO 2005021536	A2	10-03-2005	
		AU 2004268832 A1	10-03-2005
		BR PI0413973 A	31-10-2006
		CA 2537123 A1	10-03-2005
		CN 1845921 A	11-10-2006
		EP 1664031 A2	07-06-2006
		MX PA06002345 A	19-05-2006
US 2004106802	A1	03-06-2004	
		US 2003225102 A1	04-12-2003

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTE

De la:
AUTORIDAD INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

Para:

Ver formulario PCT/ISA/220

TCP
OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA
(TCP Norma 43 bis.1)

Referencia de radicación por el solicitante o su agente Ver formulario PCT/ISA/220	Fecha de envío (día/mes/año) Ver formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) PARA ACCIÓN ULTERIOR Ver párrafo 2 abajo
---	---

Solicitud internacional No. PCT/US2006/015200	Fecha de radicación internacional (d/m/a) 21.04.2006	Fecha de Prioridad 22.04.2005
--	---	----------------------------------

Clasificación Internacional de Patente (CIP) o clasificación tanto nacional como internacional e CIP
INV. C07D403/12 C07D207/16 C07D413/12 C07D401/12 C07D413/10 C07D495/04 C07D487/08 A61K31/4155
A61K31/4162 A61P3/10

Solicitante:
Alantos Pharmaceuticals, Inc.

- La presente opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes asuntos:
 - ☒ Casilla No. I Base de la opinión
 - ☒ Casilla No. II Prioridad
 - ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión con respecto a innovación, etapa inventiva y aplicabilidad industrial.
 - ☒ Casilla No. IV Falta de unidad de la invención
 - ☒ Casilla No. V Declaración razonada bajo la Norma 43bis.1(a)(i) con respecto a innovación, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustenten cada declaración.
 - Casilla No. VI Ciertos documentos citados
 - Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
 - Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. ACCIÓN ULTERIOR

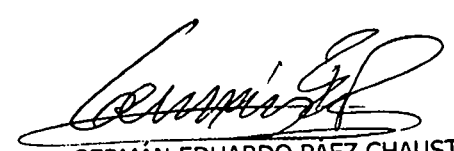
De realizarse una solicitud de un examen preliminar internacional, esta opinión será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Internacional de Examen Preliminar ("AIEP"), salvo que ésta no aplica en el caso de que el solicitante elija una autoridad distinta a esta como la AIEP y la AIEP escogida haya notificado a la Oficina Internacional de acuerdo con la Norma 66.1bis(b) que las opiniones escritas de la Autoridad Internacional de Búsqueda no serán consideradas como tales.

Si esta opinión es, como se estipula arriba, considerada como una opinión escrita de la AIEP, se invita al solicitante a remitir a la AIEP una respuesta por escrito junto con enmendaduras en donde sea conveniente antes del vencimiento de 3 meses desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes del vencimiento de 22 meses desde la fecha prioritaria, cualquiera que se venza más tarde.

Para más opciones vea el formulario PCT/ISA/220.

3. Para más detalles, ver las notas al formulario PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correspondencia de ISA: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fecha de diligenciamiento de esta opinión Ver formulario PCT/ISA/210	Funcionario autorizado SAHAGUN KRAUSE, H Teléfono No. +49 89 2399-2757
--	---	---

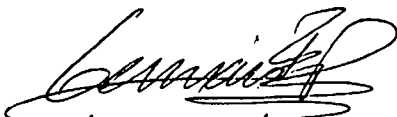

GERMÁN EDUARDO PAEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

Casilla No. 1 Base de la Opinión

1. Con respecto al idioma, esta opinión ha sido establecida sobre la base de:
- ☒ La solicitud internacional en el idioma en que fue radicada
 - ☐ Una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de la traducción suministrada para fines de la búsqueda internacional.
2. Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácido revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reclamada, esta opinión ha sido establecida sobre la base de:
- a. Tipo de material:
Listado de una secuencia
Cuadros relacionados con el listado de secuencia
 - b. formato del material:
En papel
En formato electrónico
 - c. Tiempo de radicación / entrega:
Contenido en la solicitud internacional como fue radicada
Radicada junto con la solicitud internacional en formato electrónico
Entregada subsecuentemente a esta autoridad para fines de búsqueda
3. ☐ Adicionalmente, en caso de que se haya radicado o suministrado más de una versión o copia de una secuencia y/o un cuadro relacionado, las declaraciones requeridas afirmando que la información contenida en las copias adicionales o siguientes es idéntica a aquella contenida en la solicitud radicada o no va más allá de la solicitud radicada, han sido suministrados, según convenga.
4. Comentarios adicionales

Casilla No. 2 Prioridad

1. ☒ La validez de la reivindicación prioritaria no ha sido considerada porque la Autoridad Internacional de Búsqueda no tiene en su poder una copia de la solicitud previa cuya prioridad se ha reclamado o, en donde se requiera, una traducción de dicha solicitud previa. Esta opinión, no obstante, ha sido establecida sobre la presunción de que la fecha relevante (Normas 43bis.1 y 64.1) es la fecha de prioridad reclamada.
2. Esta opinión ha sido establecido como si no se hubiera reclamado prioridad alguna debido al hecho de que la reivindicación prioritaria ha sido considerada como no válida (Normas 43bis1 y 64.1). Por tanto, para fines de esta opinión, la fecha de radicación internacional indivcada arriba se considera como la fecha relevante.
3. Observaciones adicionales, de ser necesarias:


GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

Casilla No. 3 No establecimiento de opinión con respecto a innovación, etapa inventiva y aplicabilidad industrial.

Las preguntas acerca de si la invención reclamada parece ser innovadora, involucra una etapa de invención (que no sea obvio), o que sea industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto de

- ☐ La aplicación internacional completa
☒ Reivindicaciones Nos. 60-76 (IA)

Porque:

- ☒ La solicitud internacional mencionada, o las reivindicaciones mencionadas nos. 60-76 (IA) se relacionan con los siguientes asuntos temáticos que no requieren una búsqueda internacional (especifique):

Ver hoja aparte

- ☒ La descripción, reivindicaciones o dibujos (indique los elementos particulares más abajo) o las reivindicaciones mencionadas Nos. 1 (en parte) son tan poco claras que no puede formarse una opinión significativa (especifique)

Ver hoja aparte

- ☒ Las reivindicaciones, o las reivindicaciones mencionadas Nos. 86 (en parte) están tan inadecuadamente apoyadas por la descripción que no puede formarse una opinión significativa (especifique)

Ver hoja aparte

- ☐ No se ha establecido ningún reporte internacional de búsqueda para la aplicación entera o para las reivindicaciones mencionadas Nos.

- ☐ No ha podido formarse una opinión significativa sin el listado de la secuencia; dentro del tiempo prescrito como límite, el solicitante no:

- ☐ ...entregó un listado de la secuencia en papel cumpliendo con el estándar provisto en el Anexo C de las instrucciones administrativas, y tal listado no estuvo a disposición de la Autoridad Internacional de Búsqueda de manera y en un formato aceptables para ella.

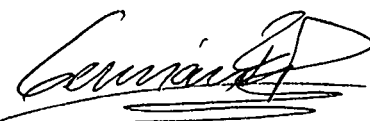
- ☐ ...entregó un listado de la secuencia en formato electrónico cumpliendo con el estándar provisto en el Anexo C de las instrucciones administrativas, y tal listado no estuvo a disposición de la Autoridad Internacional de Búsqueda de manera y en un formato aceptables para ella.

- ☐ ...pagó la tarifa requerida por la entrega tarde de un listado de la secuencia en respuesta a una invitación bajo las Normas 13ter.1(a) o (b).

- ☐ No ha podido formarse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con el listado de la secuencia; el solicitante no entregó dentro del plazo establecido tales tablas en formato electrónico cumpliendo con los requerimientos técnicos provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y tales tablas no estuvieron a disposición de la Autoridad Internacional de Búsqueda de manera y en un formato aceptables para ella.

- ☐ Las tablas relacionadas con el nucleótido y/o listado de la secuencia de un aminoácido, si estaban en formato electrónico únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Ver la casilla suplementaria para más detalles.



GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE

Traductor e Intérprete Oficial

Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

Casilla No. 4 Falta de unidad de la invención.

1. ☒ En respuesta a la invitación (formulario PCT/ISA/206) a pagar tarifas adicionales, el solicitante, dentro de los plazos aplicables, ha:
- ☒ Pagado tarifas adicionales
 - ☐ Pagado tarifas adicionales con protesta, y donde fuere aplicable, con tarifa por protesta
 - ☐ Pagado tarifas adicionales con protesta, pero la tarifa por aplicable por protesta no fue pagada
 - ☐ no ha pagado tarifas adicionales
2. ☐ Esta Autoridad encontró que no se cumple con el requerimiento de unidad de invención y decidió no invitar al solicitante a pagar tarifas adicionales.
3. Esta Autoridad considera que, de acuerdo con Normas 13.1, 13.2 y 13.3, acerca del requerimiento de unidad de invención:
- ☐ se encuentra cumplido
 - ☐ no se encuentra cumplido por las siguientes razones:
Ver hoja aparte
4. En consecuencia, este reporte ha sido establecido respecto de las siguientes partes de la solicitud internacional:
- ☒ todas las partes
 - ☐ todas las partes en relación con las reivindicaciones Nos.

Casilla No. 5 Declaración razonada bajo la Norma 43bis.1(a)(i) con respecto a innovación, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustenten cada declaración.

1. Declaración

Innovación (IN)	Sí	Reivindicaciones 5-9, 11-19, 21-56, 77-85
	No	Reivindicaciones 1-4, 10, 20, 57-76, 86
Etapa inventiva (EI)	Sí	Reivindicaciones 5-9, 13-19, 22-56
	No	Reivindicaciones 1-4, 10-12, 20-21, 57-86
Aplicabilidad Industrial (AI)	Sí	Reivindicaciones 1-59, 77-86
	No	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones

Ver hoja aparte

Re Item III.

Las reivindicaciones 60-76 relacionadas con el asunto se consideran por esta Autoridad cubiertas por las provisiones de la Norma 67.1(iv) del TCP. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del asunto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) TCP).

Algunas de las fórmulas dentro de la reivindicación 1 correspondientes a la unidad A no están definidas claramente y por tanto están abiertas a especulación. La 3ª y 4ª estructuras para la unidad A comprenden un anillo que sólo está formado por (un) átomo(s) X, queriendo decir CR4R5, O, NR4, etc. (Ver reivindicación 1), lo cual obviamente no es posible. Esta parte de la solicitud no cumple por tanto con los requerimientos del Artículo 6 TCP y ha sido excluida de la presente opinión.

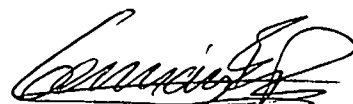
La presente reivindicación 86 se está relacionada con un número de compuestos posibles extremadamente alto. Se encuentra sin embargo Soporte y revelación en el sentido del Artículo 6 y 5 TCP para sólo una muy pequeña proporción de los compuestos reclamados, ver ejemplos. El incumplimiento con las provisiones substantivas llega a tal extremo que la búsqueda fue realizada teniendo en cuenta el incumplimiento para determinar el alcance de la búsqueda para la reivindicación 86 (Lineamientos TCP 9.19 y 9.23).

La búsqueda de la reivindicación 86 se restringió a aquellos compuestos que parecen estar soportados y una generalización de su fórmula estructural, definición de A como en la reivindicación 1 o la reivindicación 85 y estructuras tricíclicas con un ciclo central de fenilo (ver ejemplos en las páginas 452-455)

Re Item IV.**Unidad (Norma 13.1 y 13.2 TCP)**

El documento D4 revela en la figura 1 (página 688) diferentes compuestos pirrolidina enlazados a un sistema cíclico a través de una cadena alquilo conteniendo un amino como inhibidores de peptidasa IV (DPP-IV). A partir de este documento se sabe que las partes estructurales B y D están en sus esencias, conocido por el estado del arte anterior y por lo tanto no pueden contribuir a la característica técnica especial citada en la Norma 13.2 TCP. Sin embargo, no hay una o más de las mismas características técnicas o correspondientes que unifiquen todos los compuestos en la presente aplicación, lo que quiere decir, refiriéndose a aquellas características que definen una contribución, la cual cada una de las invenciones reclamadas, consideradas como un todo, realiza sobre el estado del arte previo.

El compuesto más cercano a aquellos de la presente reivindicación 85 es el compuesto 6 de D4, consistente en un derivado de difenilmetilo (subestructura que cae dentro de la unidad A de la reivindicación 85) (Continúa...)



GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE

Traductor e Intérprete Oficial

Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

(Viene...)

que difiere de los compuestos de la reivindicación 85 por la presencia del anillo de piperazina, y por tanto en la naturaleza de la unidad de puente (B en la presente aplicación).

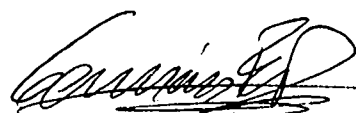
Otros compuestos reclamados por la presente solicitud difieren en la naturaleza del sistema cíclico (A en la presente aplicación) que en los compuestos presentes está formado por más de dos anillos en lugar de dos anillos en D4 (compuestos 2, 3 y 5, Figura 1). Esta característica común, sin embargo, (la estructura multicíclica) no puede ser considerada como la característica técnica especial referida en la Norma 13.2 TCP porque las estructuras multicíclicas (puenteadas) se conocen por el estado del arte previo (ver i.e. compuesto 1 en la Figura 1 de D4).

Los compuestos que comprenden sistemas puenteados en la presente aplicación (en donde A equivale a las últimas dos estructuras en la reivindicación 1) pueden por tanto ser consideradas como modificaciones del compuesto puenteado 1 previamente conocido conteniendo átomos de nitrógeno. Siendo la característica técnica especial el uso de anillos puenteados conteniendo nitrógeno como componentes de la fórmula (I).

De otra parte, las primeras siete posibles estructuras A consisten de multiciclos orto-conectados (más que todo tri-ciclos, con o sin átomos de nitrógeno) en los cuales el anillo de la mitad está conectado a la cadena B. Este elemento estructural tampoco puede ser la característica técnica especial mencionada en la Norma 13.2 TCP, porque tales estructuras también son ya conocidas: D1 revela compuestos de pirrolidina-2-carbonitrilo tales como inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), los cuales se encuentran enlazados a través de una cadena que contiene un acetilamino (B en la presente aplicación) a heterociclos tri-cíclicos (R5 o R6 de acuerdo con la nomenclatura en D1) que se superponen a aquellos de la presente aplicación. Específicamente, la reivindicación 6 revela compuestos que contienen anillos de carbazol (ver también el ejemplo 16 en la página 50). Los derivados orto-conectados en la presente aplicación pueden por tanto ser subdivididos en tres invenciones: (1) compuestos que tienen uno o más carbonos conectando los anillos E y G a la unidad B ($Z=C$ de acuerdo con la nomenclatura de la primera estructura dibujada) en lugar de nitrógeno como es el caso en el ejemplo 16 (D1), (2) compuestos con sólo nitrógeno en la misma parte conectante ($Z=N$), los cuales difieren del ejemplo 16 (D1) en la naturaleza de los otros anillos, sustituciones, etc..., y (3) compuestos que difieren del ejemplo 16 de D1 por la introducción de átomos conectantes (6ª y 7ª estructuras dibujadas).

Esta característica técnica especial por tanto no es la misma o correspondiente a todos los compuestos en la aplicación como se requiere por la Norma 13(2) del TCP. Se considera entonces que la presente aplicación contiene las siguientes 6 invenciones no unitarias:

Invención 1: Las reivindicaciones 5-7, 23, 42-55 y las reivindicaciones 1-4, 9-10, 20, 57-84 y 86 (todas las partes). Compuestos que tienen sistemas orto-conectados correspondientes a la parte A de (Continúa...)


GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

(Viene...)

la fórmula (I) con cadenas conectantes de carbono ($Z=C$ y la 2a y 5a sub-estructuras de A).

Invencción 2: La reivindicación 2 y las reivindicaciones 1-4, 9-10, 20, 57-84 y 86 (todas las partes). Compuestos que tienen sistemas orto-conectados correspondientes a la parte A de la fórmula (I) con $Z=N$.

Invencción 3: Reivindicaciones 1, 10, 20, 57-84 y 86 (todas las partes). Compuestos que tienen sistemas orto-conectados correspondientes a la parte A de la fórmula (I) con cadenas conectantes de NCO y NSO₂ (6ª y 7ª sub-estructuras de A).

Invencción 4: Reivindicaciones 11-19, 21-22, 24-41 y 56. Reivindicaciones 1, 10, 20, 57-84 (todas las partes). Compuestos que tienen sistemas puenteados correspondientes a la parte A de la fórmula (I) (8ª y 9ª sub-estructuras de A).

Invencción 5: Reivindicación 85. Compuestos que tienen un sistema abierto correspondientes a la parte A de la fórmula (I).

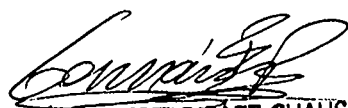
Invencción 6: reivindicación 86 (en parte). Todos los demás compuestos posibles a través de la estructura A en la reivindicación 86. Obviamente, la invención 6 podría ser subdividida en más invenciones debido a su alcance genérico.

De ahí que la aplicación no cumple con los requerimientos de "unidad de la invención" como se define en las Normas 13.1 y 13.2 del TCP. De acuerdo con esto, el reporte de búsqueda parcial ha sido esbozado para la primera invención (reivindicaciones 2-9, 23, 42-55 y 86, y parcialmente para las reivindicaciones 1, 10, 20, 57-84).

Re Item V.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 03/037327 A (F. HOFFMAN-LA-ROCHE AG) Mayo 8 de 2003 (2003-05-08).
D2: WO 2005/033099 A (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD; GOPALAN, BALASUBRAMANIAN; JOSHI, HEMANT,) Abril 14 de 2005 (2005-04-14)
D3: JP 2004 002367 A (TANABE SEIYAKU CO) Enero 8 de 2004 (2004-01-08)
D4: JIAANG W-T ET AL: "Novedosos componentes de isoindolina para la potente y selectiva inhibición de propil-dipeptidasa DPP8" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 15, No. 3, febrero 1 de 2005 (Continúa...)


GERMAN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

(Viene...)

- (2005-02-01), páginas 687-691, XP004719993 ISSN: 0960-894X.
- D5: WO 2007/110436 A (MERCK & CO INC [US]; EDMONDSON SCOTT D [US]; MASTRACCHIO ANTHONY [US];) diciembre 23 de 2004 (2004-12-23).
- D6: DE 36 07 194 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) Septiembre 10 de 1987 (1987-09-10).
- D7: PETTIBONE D J ET AL: "Heterogeneidad de [3H] enlaces de neurotensina: estudios con *dynorphin*, L-156,903 y *levocabastine*". BRAIN RESEARCH. 9 AGOSTO DE 1988, vol. 457, no. 2, 9 agosto de 1988 (1988-08-09), páginas 212-218, XP002411558 ISSN: 0006-8993.
- D8: ASAKAWA MASUMI ET AL: "Encendiendo" y "apagando" la expresión de quiralidad en rotaxanos péptidos". JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. Marzo 27 de 2002, vol. 124, no. 12, marzo 27 de 2002 (2001-03-27), páginas 2939-2950, XP002411559 ISSN: 0002-7863.
- D9: WO 01/81337 A (FERING BV [NL]; EVANS MICHAEL [GB]; ASHWORTH DOREEN MARY [GB]). Mayo 1 de 2003 (2003-05-01).
- D10: WO 01/81337 A (FERING BV [NL]; EVANS DAVID MICHAEL [GB]; PITT GARY ROBERT WILLIAM [G]) Noviembre 1 de 2001 (2001-11-01).
- D11: WO 2005/021536 A2 (SANOFI SYNTHELABO [FR]; ARANYI PETER [HU]; BATA IMRE [HU]; BATORI SAND). Marzo 10 de 2005 (2005-03-10).
- D12: US 2004/106802 A1 (SANKARANARAYANAN ALANGUDI [IN]). Junio 3 de 2004 (2004-06-03).

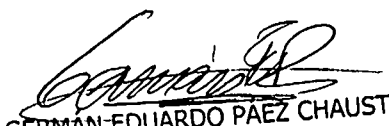
Invención I:

V-1. Innovación (Artículo 33(2) TCP):

D1 revela compuestos de pirrolidina-2-carbonitrilo como inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV), los cuales están enlazados a través de una cadena que contiene un acetil-amino (B en la presente aplicación) a heterociclos tricíclicos (R5 o R6 de acuerdo con la nomenclatura en D1) que se superponen a aquellos en la presente aplicación si Y contiene heteroátomos y/o E y G son anillos de heteroarilos. Sin embargo, la reivindicación 6 específicamente revela compuestos conteniendo anillos de carbazol (ver también el ejemplo 16 en la página 50) que difieren de la fórmula presente debido al nitrógeno. El presente tema se considera como una selección de D1.

Otros documentos que citan la pirrolidina-2-carbonitrilo como inhibidores de DPP-IV son D2 y D5, que difieren de la presente aplicación en la posición de anclaje del tri-ciclo (ver reivindicación 1 de D1 y D5).

D3 revela carbociclos tricíclicos o heterociclos (R2) como inhibidores de DPP-IV. No hay un ejemplo de un carbociclo tricíclico en la aplicación, y por lo tanto la presente (Continúa...)


GERMÁN-EDUARDO PAEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

(Viene...)

...aplicación concierne a una selección de D3 con un carbociclo. Los ejemplos más cercanos son los compuestos 1a -58 y 59 en la página 55 y 3-49 en la página 99.

D12 revela compuestos de tricicloalquilo como inhibidores DPP-IV (ver reivindicación 1). Como no se revela ningún ejemplo ni especificación de la posición de anclaje de la unidad de triciclo-alquilo, los presente compuestos pueden ser considerados como una selección de D12.

La presente aplicación cumple por tanto con los requerimientos del artículo 33(1) y (2) TCP, porque el tema reclamado es nuevo.

V-2. Etapa inventiva (Artículo 33(3)TCP):

La presente aplicación reclama a los pirrolidina-2-carbonitrilos como inhibidores de DPP-IV, los cuales están conectados por medio de diferentes cadenas conteniendo acetilamino a un sistema multicíclico con orto-conectores entre los diferentes miembros de los anillos del sistema y un átomo de carbono en la posición de anclaje.

D1 puede ser considerado como el estado del arte anterior más cercano. La diferencia de los compuestos presentes con el ejemplo más cercano, 16 en la página 50, puede verse en el ciclo central. La solución ofrecida por el solicitante puede, sin embargo, no ser considerada como involucrando una etapa inventiva porque el reemplazo de del anillo central de pirrolidina en el ejemplo 16 de D1 por muchos otros carbociclos o heterociclos (Y=heteroátomo) sería una solución obvia al problema planteado en vista de D3 o D12, de donde la persona conocedora sabría ya que los tri-ciclos hetero- o carbociclos son inhibidores de DPP-IV (reivindicación 1). Aún más, D1 cita como ejemplo el 8H-indeno[1,2-d]thiazolyl como equivalente al carbazolyl (página 4, líneas 24-34) y por tanto este reemplazo pudo haber sido también obvio.

Sin embargo, si el solicitante pudiere presentar un efecto inesperado y/o una actividad que indicara una etapa inventiva, el alcance de las reivindicaciones debería ser tal que representara una generalización razonable sobre los ejemplos provistos, y tal que substancialmente todos los compuestos que cayeran dentro de su alcance sean de hecho soluciones al problema técnico subyacente a la invención. A este respecto debe notarse que la mayoría de los compuestos reclamados no pueden ser considerados como modificaciones obvias o equivalentes de los ejemplos que han sido dados en la descripción si se tiene en cuenta el problema técnico subyacente a la invención, especialmente si la generalización hace parte de la estructura central de la característica distintiva. El examen de los ejemplos indica especialmente que para todos los ejemplos en funcionamiento Y es un enlace, una cadena de carbono, NR4 o CONR4, y se encuentran pruebas de las cadenas de carbono y CONR4 (ver página 499).

Aún más, el término "opcionalmente sustituido" en las reivindicaciones parece amplio y abierto, (Continúa...)

(Viene...)

comprendiendo por tanto temas que probablemente no resolverían el problema técnico relevante.

La presente solicitud no puede, por tanto, ser reconocida como involucrando una etapa inventiva en el sentido del Artículo 33(3) TCP.

Invención II:

V-3. Innovación (Artículo 33(2) TCP):

D1, D6 y D7 Revela compuestos que caen dentro de la fórmula general (I) donde $Z=N$, correspondiente a la segunda invención, por tanto el presente tema no es innovador. D1 revela en el ejemplo 16 (página 50) un derivado de carbazol contemplado en la presente reivindicación 2 para su uso en enfermedades asociadas con DPP IV.

D6 revela en la reivindicación 1 fenotiazinas y sus correspondientes derivados de sulfóxido y sulfona, contemplados dentro de la presente reivindicación 2 donde R es Ala-Pro o Gly-Pro.

D7 revela el compuesto L-156,903 en la página 213, contemplado dentro del presente tema. La invención II no puede ser considerada como innovación en el sentido del Artículo 33(2) TCP.

V-4. Etapa inventiva (Artículo 33(3) TCP):

D1 puede ser considerado como el más cercano estado del arte anterior a los presentes compuestos y revela generalmente en la reivindicación 1 pirrolidinas y tiazolidinas enlazados por medio de una cadena que contiene aminos a un heterociclo tricíclico (ver definición de R5 y R6) como moduladores de DPP IV. En particular, D1 revela un compuesto (ejemplo 16 (página 50)) contemplado dentro de los presentes compuestos. El uso de otro heterociclo tricíclico no coincidente específicamente con el ejemplo habría podido ser una por tanto una solución obvia al problema de encontrar otros moduladores de DPP IV. Una persona experta hubiera esperado que otros heterociclos tricíclicos presentaran la misma actividad para la cual ya había sido revelada y no se puede reconocer ninguna etapa inventiva en el sentido del Artículo 33(3) del TCP.

Sin embargo, si el solicitante pudiere presentar un efecto inesperado y/o una actividad que indicara una etapa inventiva, el alcance de las reivindicaciones debería ser tal que representara una generalización razonable sobre los ejemplos provistos, y tal que substancialmente todos los compuestos que cayeran dentro de su alcance sean de hecho soluciones al problema técnico subyacente a la invención. A este respecto debe notarse que la mayoría de los compuestos reclamados no pueden ser considerados como modificaciones obvias o equivalentes de los ejemplos que han sido dados en la descripción si se tiene en cuenta el problema técnico subyacente a la invención, especialmente si la generalización hace parte de la estructura central de la característica distintiva. El examen de los ejemplos indica especialmente que para todos los ejemplos en funcionamiento Y es una cadena CH_2CH_2 y los anillos E y G son benceno (ver (Continúa...))

(Viene...)

...los compuestos 5, 6 y 9 en las páginas 299 y 300 y las pruebas en la página 499). Aún más, el término "opcionalmente sustituido" en las reivindicaciones parece amplio y abierto, comprendiendo por tanto temas que probablemente no resolverían el problema técnico relevante.

En consecuencia, en la etapa presente el problema técnico subyacente a la aplicación es reformulado en la provisión de más compuestos orgánicos para los cuales no puede reconocerse ninguna etapa inventiva.

El presente tema no puede ser reconocido como involucrando una etapa inventiva en el sentido del Artículo 33(3) TCP.

Invencción III:

V-5. Innovación (Artículo 33(2) TCP):

Los compuestos de la invención III son innovadores. Los ejemplos más cercanos (i.e. el ejemplo 16 en la página 50 de D1) difieren de los presentes compuestos en la ausencia de carbonilo o del grupo sulfonilo en el tri-ciclo. El presente tema puede ser considerado como innovador en el sentido del Artículo 33(2) del TCP.

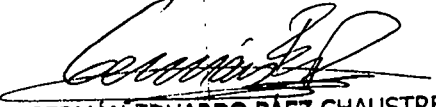
V-6. Etapa inventiva (Artículo 33(3)TCP):

D1 puede ser considerado como el más cercano estado del arte anterior a los presentes compuestos y revela generalmente en la reivindicación 1 pirrolidinas y tiazolidinas enlazados por medio de una cadena que contiene aminos a un heterociclo tricíclico (ver definición de R5 y R6) como moduladores de DPP IV. El ejemplo más cercano de D1 es el ejemplo 16 (página 50). Puede considerarse que el problema por resolver es la provisión de más otros derivados tricíclicos como moduladores de DPP IV. La solución provista por el solicitante, la introducción de unidades de carbonilo y sulfonilo para formar el tri-ciclo no fue anticipada en el estado del arte anterior, y por tanto dicha solución puede ser considerada como involucrando una etapa inventiva en el sentido del Artículo 33(3) del TCP.

Sin embargo, el alcance de las reivindicaciones debería ser tal que represente una generalización razonable sobre los ejemplos provistos, y tal que substancialmente todos los compuestos que cayeran dentro de su alcance sean de hecho soluciones al problema técnico subyacente a la invención. A este respecto debe notarse que la mayoría de los compuestos reclamados no pueden ser considerados como modificaciones obvias o equivalentes de los ejemplos que han sido dados en la descripción si se tiene en cuenta el problema técnico subyacente a la invención, especialmente si la generalización hace parte de la estructura central de la característica distintiva. El examen de los ejemplos indica especialmente que para todos los ejemplos en funcionamiento los anillos E y G son benceno (ver los compuestos 1000-1017 en las páginas 428-430) y no se han incluido pruebas de actividad para estos compuestos (ver página 499). Aún más, el término "opcionalmente sustituido" en las reivindicaciones parece amplio y abierto.

(Continúa...)

Formulario (PCT/ISA/237) (Hoja aparte) (Hoja 7) (EPO-Abril de 2005)


GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

(Viene...)

comprendiendo por tanto temas que probablemente no resolverían el problema técnico relevante.

En consecuencia, en la etapa presente el problema técnico subyacente a la aplicación es reformulado en la provisión de más compuestos orgánicos para los cuales no puede reconocerse ninguna etapa inventiva.

El presente tema no puede ser reconocido como involucrando una etapa inventiva en el sentido del Artículo 33(3) TCP.

Invencción IV:

V-7. Innovación (Artículo 33(2) TCP):

Los compuestos presentes son novedosos sobre el estado del arte anterior en el sentido del Artículo 33 (2) del TCP. Los compuestos más cercanos difieren en la naturaleza de la unidad puenteada A. Se encuentran revelados los derivados de adamantano (ver i.e. estructura (1) de D11, página 3) o los sistemas puenteados mono-nitrogenados (estructuras (2)-(5)).

V-8. Etapa inventiva (Artículo 33(3)TCP):

D11, que es el estado del arte anterior más cercano, revela compuestos puenteados en ausencia de un átomo de nitrógeno y la posición del puente (ver estructuras (2)-(5) en la página 3).

Puede considerarse que el problema por resolver es la provisión de más derivados puenteados como moduladores de DPP IV. La solución ofrecida por el solicitante, el uso de piperazinas puenteadas, no fue anticipada en el estado del arte anterior y por tanto dicha solución puede ser considerada como involucrando una etapa inventiva en el sentido del Artículo 33(3) del TCP.

Invencción V:

V-9. Innovación (Artículo 33(2) TCP):

Los presentes compuestos no pueden ser considerados como innovadores en el sentido del Artículo 33(2) del TCP porque el compuesto 5 en D8 (página 2941) cae dentro del presente tema.

V-10. Etapa inventiva (Artículo 33(3)TCP):

D9, que puede ser considerado como el estado del arte anterior más cercano a los presentes compuestos, revela compuestos 841 y 842 como moduladores de DPP IV diferenciándose de los presentes en la presencia de una unidad de bencilo en lugar del ciclo-heterociclo (E o G) del presente. El problema por resolver habría podido ser la provisión de más compuestos como moduladores de DPP IV. La solución ofrecida por el solicitante, utilizando los derivados del ciclo bis se considera como obvia de cara a otros compuestos en D9, i.e. el compuesto 809, el cual posee (Continúa...)

(Viene...)

Un ciclohexano en R4 convirtiendo al bencilo y al ciclohexano en grupos equivalentes. Otros grupos aryl-heteroarilo han sido reveladas para moléculas de otra forma idénticas como aquellas en D9, i.e., la Tabla 5 en las páginas 37-38 de D10. Una persona experta hubiera sabido que las aminas sustituidas por bis se encuentran activas desde los compuestos 841 y 842 y hubiera sido obvio para él o ella reemplazar los grupos de bencilo de estos compuestos por cualquiera de los otros grupos en esa posición.

Sin embargo, si el solicitante pudiere presentar un efecto inesperado y/o una actividad que indicara una etapa inventiva, el alcance de las reivindicaciones debería ser tal que representara una generalización razonable sobre los ejemplos provistos, y tal que substancialmente todos los compuestos que cayeran dentro de su alcance sean de hecho soluciones al problema técnico subyacente a la invención. A este respecto debe notarse que la mayoría de los compuestos reclamados no pueden ser considerados como modificaciones obvias o equivalentes de los ejemplos que han sido dados en la descripción si se tiene en cuenta el problema técnico subyacente a la invención, especialmente si la generalización hace parte de la estructura central de la característica distintiva. El examen de los ejemplos indica especialmente que para todos los ejemplos en funcionamiento, la unidad abierta A corresponde a un grupo difenilmetilo para-sustituido y R3 es un tetrazol (ver páginas 445-447 y 451-452) y no se han incluido pruebas de actividad para estos compuestos (ver página 499). Aún más, el término "opcionalmente sustituido" en las reivindicaciones parece amplio y abierto, comprendiendo por tanto temas que probablemente no resolverían el problema técnico relevante. En consecuencia, en la etapa presente el problema técnico subyacente a la aplicación es reformulado en la provisión de más compuestos orgánicos para los cuales no puede reconocerse ninguna etapa inventiva.

La presente aplicación no puede ser reconocida como involucrando una etapa inventiva en el sentido del Artículo 33(3) TCP.

Invención VI:

Compuestos con unidades tricíclicas comprendidas por un anillo central de fenilo y dos miembros de carbono de 5-7 orto-conectados o hetero anillos de 5-6 miembros.

V-11. Innovación (Artículo 33(2) TCP):

Los presentes compuestos son innovadores sobre el estado del arte anterior. Los compuestos más cercanos, i.e. Ejemplo 16 en la página 50 de D1 difieren en el anillo central del sistema tricíclico.

V-12. Etapa inventiva (Artículo 33(3) TCP):

D1 es también el más cercano estado del arte al presente tema. La diferencia con D1 no está asociada con ningún efecto especial y por tanto el problema por resolver puede ser (Continúa...)

(Viene...)

...proveer más compuestos con actividad inhibitoria de DPP IV. La solución provista por el solicitante no ha sido sugerida por el estado del arte anterior y por lo tanto dicha solución puede ser considerada como involucrando una etapa inventiva en el sentido del Artículo 33(3) del TCP. Sin embargo, en la etapa presente no se han evidenciado compuestos que hayan resuelto el problema relevante, los compuestos en las páginas 452-455 no se encuentran dentro de los compuestos probados (ver página 499) y por tanto en la etapa presente el problema técnico subyacente a la aplicación es reformulado como la provisión de más compuestos orgánicos, para lo cual no puede reconocerse una etapa inventiva.

Aún más, el término "opcionalmente sustituido" en las reivindicaciones parece amplio y abierto, comprendiendo por tanto temas que probablemente no resolverían el problema técnico relevante.

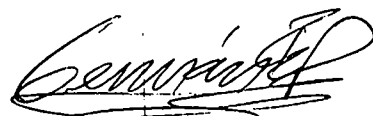
El presente tema no puede ser reconocido como involucrando una etapa inventiva en el sentido del Artículo 33(3) TCP.

Invenciones I-VI:

V-13. Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) TCP):

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 60-76 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los estados contratantes de TCP. La patentabilidad puede depender también de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable los temas de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para ser usado por primera vez en tratamientos médicos y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un tratamiento médico.

Las reivindicaciones 1-59 y 77-86 cumplen con los requisitos del Artículo 33(4) del TCP respecto de su aplicabilidad industrial.



GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE

Traductor e Intérprete Oficial

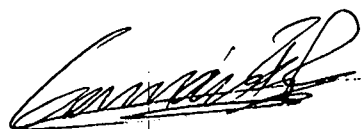
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

Traducción de la anotación en inglés:

Por favor tenga en cuenta que los trabajos citados de literatura distinta a patentes tales como documentos científicos o técnicos o similares pueden estar sujetos a la protección de derechos de autor y/o a cualquier otra protección sobre trabajos escritos como sea apropiado con base en las leyes aplicables. Los textos protegidos no pueden ser copiados o utilizados en publicaciones electrónicas o impresas, ni redistribuidos sin el permiso expreso del poseedor de los derechos.

XS CPRTENFRDE

BNSDOCID: <XS 2006100103CF_I_>



GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTE
TCP
REPORTE INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA
(Artículo 18 y Normas 43 y 44 del TCP)

Referencia de radicación por el solicitante o su agente 1491-3 TCP	PARA ACCIÓN ULTERIOR Ver formulario PCT/ISA/220 así como donde sea aplicable, el punto 5 más abajo	
Solicitud internacional No. PCT / US2006 / 015200	Fecha de radicación internacional (d/m/a) 21.04.2006	Fecha de Prioridad más pronta (d/m/a) 22.04.2005
Solicitante: ALANTOS PHARMACEUTICALS, INC.		
Este reporte internacional de búsqueda ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Búsqueda y es transmitido al solicitante de acuerdo con el Artículo 18. Se envía una copia a la Oficina Internacional. Este reporte internacional de búsqueda está compuesto por un total de 8 hojas. ☒ También viene acompañado de una copia de cada documento del estado del arte anterior citado en este reporte.		
1. Base del reporte a. Con respecto al idioma, esta opinión ha sido establecida sobre la base de: ☒ La solicitud internacional en el idioma en que fue radicada ☐ Una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de la traducción suministrada para fines de la búsqueda internacional (Normas 12.3)(a) y 23.1(b). b. Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácido revelada en la solicitud internacional, ver Casilla No. I. 2. ☐ Se encontró que no era posible buscar sobre algunas reivindicaciones (Ver Casilla No. II). 3. ☒ Hace falta Unidad en la Invención (Ver Casilla No. III). 4. Con respecto al título, ☒ el texto se aprueba tal como fue sometido por el solicitante. ☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad literalmente como sigue: 5. Con respecto al abstract, ☒ el texto se aprueba tal como fue sometido por el solicitante. ☐ el texto ha sido establecido, según la Norma 38.2(b) por esta Autoridad como aparece en la Casilla No. IV. El solicitante podrá, en el término de un mes a partir de la fecha de envío de este reporte de búsqueda internacional, enviar comentarios a esta Autoridad. 6. Con respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que deberán ser publicados junto con el abstract es la figura No. _____ ☐ como sugiere el solicitante ☐ como haya escogido esta Autoridad, porque el solicitante no indicó una figura. ☐ como haya escogido esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor la invención b. ☐ ninguna de las figuras deberá publicarse junto con el abstract		


GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

REPORTE INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

Solicitud internacional No. PCT / US2006 / 015200					
A. CLASIFICACIÓN DEL ASUNTO					
INV.	C07D403/12 C07D495/04	C07D207/16 C07D487/08	C07D413/12 A61K31/4155	C07D401/12 A61K31/4162	C07D413/10 A61P3/10
De acuerdo con la clasificación internacional de patentes (IPC) o tanto clasificación nacional e IPC					
B. CAMPOS BUSCADOS					
Mínima documentación buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación) C07D A61K A61P					
Documentación buscada diferente a la documentación mínima al punto que dichos documentos se han incluido en los campos buscados.					
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base y términos de búsqueda empleados, donde sea útil). EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data					
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS COMO RELEVANTES:					
Categoría	Cita del documento con la indicación de los pasajes relevantes, donde fuere conveniente				Relevante a la reivindicación No.
X	WO 03/037327 A (F. HOFFMANN-LA-ROCHE AG) Mayo 8 de 2003 (2003-05-08) Reivindicaciones 6, 7 y ejemplo 16 en la página 50				1-86
A	WO 2005/033099 A (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD; GOPALAN, BALASUBRAMANIAN; JOSHI, HEMANT,) Abril 14 de 2005 (2005-04-14) Reivindicación 1 y ejemplos				1-86
X	JP 2004 002367 A (TANABE SEIYAKU CO) Enero 8 de 2004 (2004-01-08) Reivindicación 1				1-7, 9, 10, 20, 57-76
X Se enumeran más documentos en la continuación de la Casilla C.			X Ver familia de patentes adjunto.		
* Categorías especiales de los documentos citados: "A" Documento que define el estado general del arte que no se considera de particular relevancia. "E" documento previo pero publicada en o después de la fecha internacional de radicación "L" documento que puede arrojar dudas sobre la reivindicación prioritaria o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación o razón especial (como se especifique) "O" documento que se refiere a divulgación oral, exhibición u otro medio "P" documento publicado con anterioridad a la fecha internacional de radicación pero después de la fecha de prioridad reclamada			"T" documento posterior publicado luego de la fecha internacional de radicación o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la aplicación, pero que se cita para comprender el principio o teoría subyacentes al invento "X" documento de particular relevancia; el invento reclamado no puede considerarse como novedad o no puede ser considerado como involucrando una invención cuando el documento se toma por aparte "Y" documento de particular relevancia; el invento reclamado no puede considerarse como invención cuando el documento se combine con uno o más de tales documentos, siendo dicha combinación obvia para un experto en el tema "&" el documento hace parte de la misma familia de patentes		
Fecha de terminación de la búsqueda internacional:			Fecha de envío del reporte internacional de búsqueda:		
Diciembre 15 de 2006			04/01/2007		
Nombre y dirección de correspondencia de ISA/ Oficina Europea de Patentes, 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 SAHAGUN KRAUSE, H		


GERMAN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

REPORTE INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

Solicitud internacional No.
PCT / US2006 / 015200

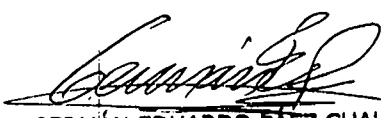
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS COMO RELEVANTES:

Categoría	Cita del documento con la indicación de los pasajes relevantes, donde fuere conveniente	Relevante a la reivindicación No.
A	JIANG W-T ET AL: "Novedosos compuestos de isoindolina para un potente y selectiva inhibición de prolil-dipeptidasa DPP8" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 15, no. 3, febrero 1 de 2005 (2005-02-01), páginas 687-691, XP004719993 ISSN: 0960-894X Página 688; figura 1.	1-86
A	WO 2004/110436 A (MERCK & CO INC [US]; EDMONSON SCOTT D [US]; MASTRACCHIO ANTHONY [US];) Diciembre 23 de 2004 (2004-12-23) Reivindicación 1	1-86
X	DE 36 07 194 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) Septiembre 10 de 1987 (1987-09-10) Reivindicación 1 y ejemplos 2-5	1-4
X	PETTIBONE D J ET AL: "Heterogeneidad de enlaces [3H]neurotensin: estudios con dynorphin, L-156, 903 y levocabastine". BRAIN RESEARCH. Agosto 9 de 1988, vol. 457, no. 2, Agosto 9 de 1988 (1988-08-09), páginas 212-218, XP002411558 ISSN: 0006-8993 Compuesto L-156,903 en la página 213	1-4
X	ASAKAWA MASUMI ET AL: "Encendiendo" y "apagando" la expresión de quiralidad en rotaxanos péptidos" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. Marzo 27 de 2002 (2002-03-27), páginas 2939-2950, XP002411559 ISSN: 0002-7863 Página 2941; compuesto 5	85
X	WO 03/035057 A (FERRING BV [NL]; EVANS DAVID MICHAEL) [GB]; ASHWORTH DOREEN MARY [GB]) Mayo 1 de 2003 (2003-05-01) Compuestos 836-837 en la página 61 y 841-842 en la página 60.	85
A	WO 01/81337 A (FERRING BV [NL]; EVANS DAVID MICHAEL) [GB]; PITT GARY ROBERT WILLIAM [G] Noviembre 1 de 2001 (2001-11-01) Tabla 5 en las páginas 37-38.-/-	85


GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

REPORTE INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

Solicitud internacional No. PCT / US2006 / 015200		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS COMO RELEVANTES:		
Categoría	Cita del documento con la indicación de los pasajes relevantes, donde fuere conveniente	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 2005/021536 A2 (SANOFI SYNTHELABO [FR]; ARANYI PETER [HU]; BATA IMRE [HU]; BATORI SAND) Marzo 10 de 2005 (2005-03-10) Página 2 – página 4	1, 11-19
X	US 2004/106802 A1 (SANKARANARAYANAN ALANGUDI [IN]) Junio 3 de 2004 (2004-06-03) Reivindicación 1	1-86



GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

REPORTE INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

Solicitud internacional No.
PCT / US2006 / 015200

Casilla II Observaciones en donde ciertas reivindicaciones fueron declaradas como no encontradas (continuación del punto 2 de la primera hoja)

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

1. ☐ Reivindicaciones Nos.
Porque se relacionan con temas no requeridos para ser buscados por esta Autoridad, a saber:
2. ☐ Reivindicaciones Nos.
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos hasta tal alcance que no se puede realizar una Búsqueda Internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones Nos.
porque son reivindicaciones dependientes y no han sido esbozadas de acuerdo con la segunda y tercera oraciones de la Norma 6.4(a).

Casilla III Observaciones en donde falta unidad de la invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad Internacional de Búsqueda encontró múltiples innovaciones en la presente aplicación internacional, como sigue:

Ver hoja adicional

1. ☒ Como todas las tarifas adicionales de búsqueda requeridas fueron pagadas oportunamente por el solicitante, este Reporte Internacional de Búsqueda comprende todas las reivindicaciones sobre las que se podía buscar.
2. ☐ Como todas las reivindicaciones sobre las que se podía realizar la búsqueda fueron realizadas sin esfuerzo que justifique una tarifa adicional, esta Autoridad no solicita el pago de ninguna tarifa adicional.
3. ☐ Como solamente algunas de las tarifas adicionales de búsqueda requeridas fueron pagadas oportunamente por el solicitante, este Reporte Internacional de Búsqueda comprende solamente aquellas reivindicaciones por las cuales se pagaron dichas tarifas, específicamente las reivindicaciones Nos:
4. ☐ Ninguna de las tarifas adicionales de búsqueda fue pagada oportunamente por el solicitante. En consecuencia, este Reporte Internacional de Búsqueda se restringe a la innovación mencionada mencionada primero en las reivindicaciones; está cubierta por las reivindicaciones Nos.:

Reclamo en protesta

- ☐ Las tarifas adicionales de búsqueda estaban junto con el reclamo del solicitante.
☐ No había reclamo que acompañara el pago de tarifas adicionales de búsqueda

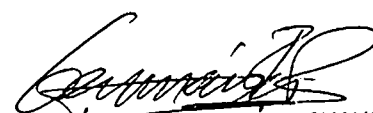
Formulario PCT/ISA/210 (continuación de la primera hoja(2)) (Enero de 2004)


GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

INFORMACIÓN ADICIONAL – CONTINÚA DE PCT/ISA/210

Esta Autoridad Internacional de Búsqueda encontró múltiples (grupos de) innovaciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. Reivindicaciones: 5-7, 23, 42-55, y reivindicaciones 1-4, 9-10, 20, 57-84 y 86 (todas las partes).
Compuestos conteniendo sistemas orto-conectados correspondientes a la parte A de la fórmula (I) con cadenas enlazantes de carbono ($Z=C$ y las sub-estructuras 2ª y 5ª de A).
2. Reivindicaciones: 2 y reivindicaciones 1-4, 9-10, 20, 57-84 y 86 (todas las partes).
Compuestos conteniendo sistemas orto-conectados correspondientes a la parte A de la fórmula (I) con ($Z=N$)
3. Reivindicaciones: 1, 10, 20, 57-84 y 86 (todas las partes).
Compuestos conteniendo sistemas orto-conectados correspondientes a la parte A de la fórmula (I) con cadenas enlazantes de NCO y NSO2.
4. Reivindicaciones: 11-19, 21-22, 24-41 y 56. Reivindicaciones 1, 10, 20, 57-84, (todas las partes).
Compuestos conteniendo sistemas puenteados correspondientes a la parte A de la fórmula (I) (sub-estructuras 8ª y 9ª de A).
5. Reivindicación: 85
Compuestos conteniendo un sistema abierto correspondiente a la parte A de la fórmula (I).
6. Reivindicación: 86 (parte)
Otros anillos tri-cíclicos no contemplados por las innovaciones 1-4.


GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

REPORTE INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

Información de miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional No.
PCT / US2006 / 015200

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO 03037327	A	08-05-2003	BR	0213539	A	19-10-2004
			CA	2463709	A1	08-05-2003
			HR	20040344	A2	28-02-2005
			HU	0402107	A2	28-02-2005
			JP	2005511557	T	28-04-2005
			KR	20050037486	A	22-04-2005
			MA	26342	A1	01-10-2004
			MX	PA04003759	A	23-07-2004
			NO	20041709	A	23-04-2004
			NZ	531942	A	29-09-2006
			US	2003130281	A1	10-07-2003
WO 2005033099	A	14-04-2005	NINGUNO			
JP 2004002367	A	08-01-2004	NINGUNO			
WO 2004110436	A	23-12-2004	AU	2004247068	A1	23-12-2004
			CA	2526770	A1	23-12-2004
			CN	1798556	A	05-07-2006
			EP	1635818	A1	22-03-2006
DE 3607194	A1	10-09-1987	NINGUNO			
WO 03035057	A	01-05-2003	CA	2464254	A1	01-05-2003
			CN	1571667	A	26-01-2005
			EP	1446116	A1	18-08-2004
			HU	0401738	A2	28-12-2004
			JP	2005511541	T	28-04-2005
			MX	PA04003829	A	16-07-2004
			NO	20042080	A	16-07-2004
			NZ	532048	A	29-10-2004
			US	2005043299	A1	24-02-2005
			ZA	200402501	A	13-01-2005
WO 0181337	A	01-11-2001	AT	279408	T	15-10-2004
			AU	784007	B2	12-01-2006
			AU	5053701	A	07-11-2001
			BR	0110021	A	21-01-2003
			CA	2407662	A1	01-11-2001
			CN	1426409	A	25-06-2003
			CZ	20023512	A3	12-03-2003
			DE	60106422	D1	18-11-2004
			DE	60106422	T2	09-02-2006
			EE	200200603	A	15-04-2004
			EP	1280797	A1	05-02-2003
			ES	2231474	T3	16-05-2005
			HK	1051043	A1	1305-2005
			HR	20020813	A2	31-12-2004
			HU	0300563	A2	28-07-2003
			JP	2003531204	T	21-10-2003
			MX	PA02010490	A	10-03-2003
			NO	20025118	A	24-10-2002
			NZ	522436	A	26-09-2003
			PL	357724	A1	26-07-2004
			PT	1280797	T	31-01-2005
			RU	2280035	C2	20-07-2006
			SK	15292002	A3	01-04-2003
			UA	73166	C2	15-01-2003


GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

REPORTE INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

Información de miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional No.
PCT / US2006 / 015200

930

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO 0181337	A		US	2004082497	A1	29-04-2004
			ZA	200208523	A	25-08-2003
WO 2005021536	A2	10-03-2005	AU	2004268832	A1	10-03-2005
			BR	PI0413973	A	31-10-2006
			CA	2537123	A1	10-03-2005
			CN	1845921	A	11-10-2006
			EP	1664031	A2	07-06-2006
			MX	PA06002345	A	19-05-2006
US 2004106802	A1	03-06-2004	US	2003225102	A1	04-12-2003

Formulario PCT/ISA/210 (Anexo familia de Patentes) (Abril de 2005)



GERMÁN EDUARDO PÁEZ CHAUSTRE

Traductor e Intérprete Oficial

Resolución 0632 de 1997
Ministerio de Justicia

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 1491-3 PCT	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/US2006/015200	International filing date (<i>day/month/year</i>) 21 April 2006 (21.04.2006)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 22 April 2005 (22.04.2005)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).
2. This REPORT consists of a total of 15 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

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

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☒ | Box No. II | Priority |
| ☒ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☒ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Date of issuance of this report 23 October 2007 (23.10.2007)
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Beate Giffo-Schmitt e-mail: pt03.pct@wipo.int

923
a32

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTE
TCP
REPORTE INTERNACIONAL PRELIMINAR SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo I del Tratado de Cooperación de Patente)

(TCP Norma 44bis)

Referencia de radicación por el solicitante o su agente 1491-3 TCP	PARA ACCIÓN ULTERIOR Ver ítem 4 más abajo	
Solicitud internacional No. PCT/US2006/015200	Fecha de solicitud internacional (d/m/a) Abril 21 de 2006 (21.04.2006)	Fecha prioritaria (d/m/a) Abril 22 de 2005 (22.04.2005)
Clasificación internacional de patente (8ª edición a menos que se indique una edición anterior) Ver la información pertinente en el formulario PCT/ISA/237		
Solicitante ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.		

1. El presente Reporte Internacional Preliminar Sobre Patentabilidad (Capítulo I) ha sido expedido por la Oficina Internacional en nombre de la Autoridad Internacional de Búsqueda bajo la norma 44 bis.1(a).

2. El presente REPORTE está compuesto por un total de 15 hojas, incluyendo esta hoja de portada.

En las hojas adjuntas, toda referencia a la opinión escrita de la Autoridad Internacional de Búsqueda deberá ser entendida como una referencia al Reporte Internacional Preliminar Sobre Patentabilidad (Capítulo I).

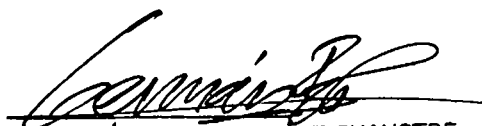
3. El presente reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes asuntos:

- | | | |
|-------------------------------------|------------------|--|
| ☒ | Casilla No. I | Base del reporte |
| ☒ | Casilla No. II | Prioridad |
| ☒ | Casilla No. III | No establecimiento de opinión con respecto a innovación, etapa inventiva y aplicabilidad industrial. |
| ☒ | Casilla No. IV | Falta de unidad de la invención |
| ☒ | Casilla No. V | Declaración razonada bajo el artículo 35(2) con respecto a innovación, etapa inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustenten cada declaración. |
| ☐ | Casilla No. VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Casilla No. VII | Ciertos defectos en la solicitud internacional |
| ☐ | Casilla No. VIII | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional |

4. La Oficina Internacional comunicará este reporte a las oficinas designadas de acuerdo con las normas 44bis.3(c) y 93bis.1, pero no antes del vencimiento de 30 meses a partir de la fecha prioritaria (Norma 44bis.2), excepto si el solicitante realiza una solicitud expresa bajo el artículo 23(2).

	Fecha de expedición del presente reporte: 23 de octubre de 2007 (23.10.2007)
La Oficina Internacional de la WIPO 34 Chemin des Colombettes 1211 Geneva, Switzerland	Funcionario autorizado Beate Giffo-Schmitt
No. de fax: +41 22 338 82 70	e-mail: pt03.pct@wipo.int

Formulario PCT/IB/373 (Enero de 2004)


GERMÁN EDUARDO PÉREZ CHAUSTRE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución 0632 de 1997
 Ministerio de Justicia

933

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 924

2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SERRANO CASTILLO JUAN MANUEL
Apoderado(a) y/o Representante de
ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING INC

REFERENCIA	Radicación No.	7 110223
	Solicitud internacional	PCT/US2006/015200
	Fecha inicio fase nacional	22/11/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	6911
	Folios	1

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

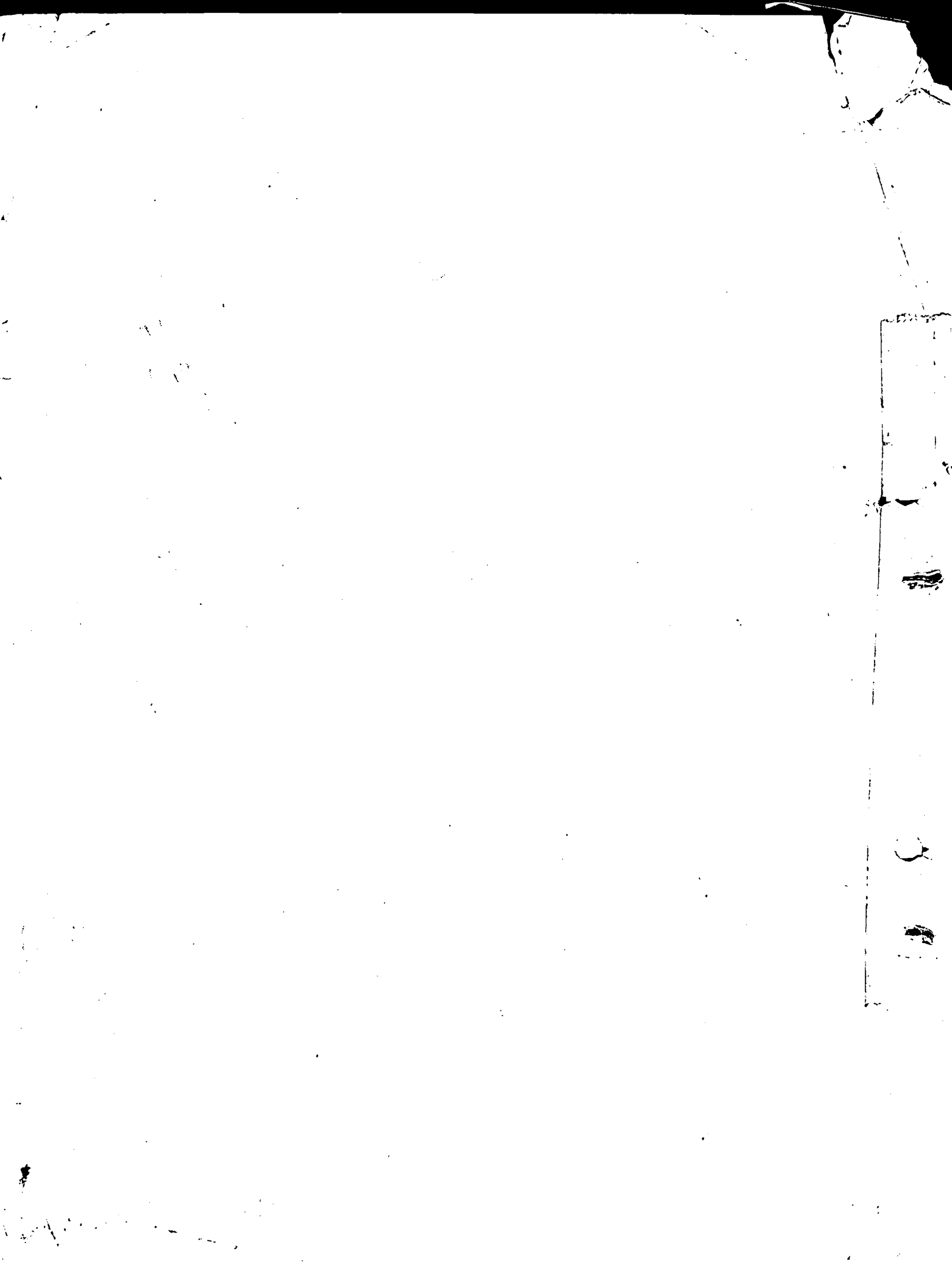
Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

23 OCT. 2008

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

adpall



934



DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-110223

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **599** DE

FECHA **31 DE DICIEMBRE DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **30 DE MARZO DE 2009**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO _____ X _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 May 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/035057 A1(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/40**,
C07D 207/16, 277/04, 295/18, 207/10, 417/12, 401/12,
409/12, 403/12, 405/12, A61K 31/426, 31/427, 31/53,
31/54, A61P 31/10Southampton SO17 2HX (GB). **ASHWORTH, Doreen, Mary** [GB/GB]; 10 The Glades, Locks Heath, Southampton SO31 6UY (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB02/04764

(74) Agent: **BATES, Philip, Ian**; Reddie & Grose, 16 Theobalds Road, London WC1X 8PL (GB).

(22) International Filing Date: 23 October 2002 (23.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0125445.7 23 October 2001 (23.10.2001) GB(71) Applicant (for all designated States except US): **FERRING B.V.** [NL/NL]; Polaris Avenue 144, NL-2132 JX Hoofddorp (NL).

(72) Inventors; and

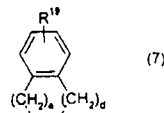
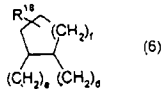
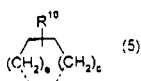
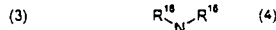
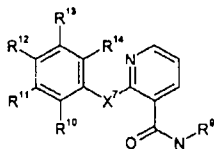
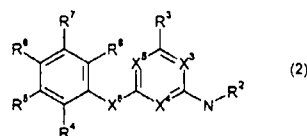
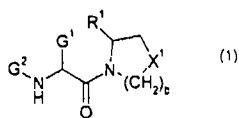
(75) Inventors/Applicants (for US only): **EVANS, David, Michael** [GB/GB]; 114 Adelaide Road, St. Denys,

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

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

[Continued on next page]

(54) Title: INHIBITORS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV



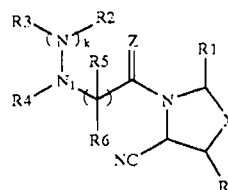
(57) Abstract: Novel compounds that are inhibitors of one or most post-proline cleaving proteases, e.g. dipeptidyl peptidase IV, according to general formula (1). R¹ is H or CN, X¹ is O, S, CH₂, CHF, CF₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂ or CH(CN), and b is 1 or 2. G¹ is H or a group according to the formula -CH₂-X²-(CH₂)_a-G² and G² is H or a group according to the formula -CH₂-(CH₂)_a-G³, provided that one of G¹ and G² is H and the other is not H. X² is O, S, or CH₂, and a is 0, 1 or 2, provided that when a is 1 then X₂ is CH₂. G³ is a group according to one of general formulae 2-4, where the variables have meaning given in the description. The compounds are useful in the treatment of i.a. type 2 diabetes and impaired glucose tolerance.



US 20040106802A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication**
Sankaranarayanan(10) **Pub. No.: US 2004/0106802 A1**(43) **Pub. Date: Jun. 3, 2004**(54) **NOVEL COMPOUNDS AND THERAPEUTIC
USES THEREOF**(57) **ABSTRACT**(75) Inventor: **Alangudi Sankaranarayanan,**
Ahmedabad (IN)

The invention discloses a novel series of compound represented by general formula (I),

Correspondence Address:
SUGHRUE MION, PLLC
2100 PENNSYLVANIA AVENUE, N.W.
SUITE 800
WASHINGTON, DC 20037 (US)(73) Assignee: **TORRENT PHARMACEUTICALS
LTD.**(21) Appl. No.: **10/721,272**(22) Filed: **Nov. 26, 2003****Related U.S. Application Data**(63) Continuation-in-part of application No. 10/408,276,
filed on Apr. 8, 2003.(60) Provisional application No. 60/370,224, filed on Apr.
8, 2002.**Publication Classification**(51) Int. Cl.⁷ **C07D 277/04; C07D 263/02;**
C07D 233/02(52) U.S. Cl. **548/200; 548/215; 548/311.1;**
548/335.5; 548/530; 548/517

its derivatives, analogs, tautomeric forms, stereoisomers, polymorphs, pharmaceutically acceptable salts, solvates wherein X, n, k, z, R1, R2, R3, R4, R5 and R6 are as defined in the specification that are useful in (i) normalizing elevated blood glucose levels in diabetes, (ii) treating disorders related to glucose intolerance and (iii) for scavenging free radicals of mammals. The invention also discloses pharmaceutically acceptable composition comprising these compounds, method for preparation of the compounds as defined above and method of treating mammals including human beings by administering an effective amount of said compounds to a subject in need thereof. The invention further discloses use of these compounds in the manufacture of a medicament useful for treatment of different disease conditions as stated above.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Abogado
GERMAN CASTILLO GRAU

ASUNTO	Radicación	07 110 223
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	
	Folios	7

08327

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☒
		Cap. II	☐
No. Solicitud Internacional PCT/US2006/015200			
Fecha de Presentación Internacional 21/Abril/2006			

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 10 a 687	como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones:	Folios 688 a 755	como se radicó inicialmente
Prioridad:	60674151 22 de Abril de 2005	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque:
Esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486).
Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Análogos a la pirrolidina y a la tiazolidina que contienen compuestos y composiciones farmacéuticas inhibidoras de la DDP-IV, métodos para prepararlos y métodos de inhibición de la DDP-IV que utilizan compuestos y composiciones farmacéuticas de pirrolidina y tiazolidina inhibidores de la DDP-IV"

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad es obtener compuestos para inhibir la dipeptidilpeptidasa IV, y métodos para tratar la diabetes tipo 2 .

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos del tipo formula I (derivados de pirrolidina y tiazolidina).

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D471/04

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 60 – 76 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- En las cláusulas 1, 85 se definen las características de la estructura Markush de la fórmula general (I) y se incluyen términos que no son concisos evocando una estructura general que no permite una interpretación inequívoca del grado de complejidad que presenta la fórmula una vez se producen las correspondientes sustituciones sobre la misma. Se sugiere representar una razonable generalización de los ejemplos en la presentación de la fórmula I.
- 2- Las reivindicaciones 7 no es concisa cuando incluye los compuestos: **“esteroismeros” o “diasteroismeros” o “sales” o “polimorfos”** Al realizar la lectura del capítulo reivindicatorio, se encuentra que las frases resultan imprecisas, dado que no especifican con exactitud el(los) compuesto(s) a los cuales se refiere con dichos términos, se sugiere aclarar cuáles son los *esteroismeros diasteroismeros sales o polimorfos* que desea reivindicar.
- 3- La reivindicación 20 no es concisa pues los compuestos descritos allí son los mismos que en la reivindicación 1, sin que aporte ninguna característica técnica adicional al que ya se conocía en la reivindicación 1
- 4- La reivindicación 21 no es concisa pues los compuestos descritos allí son los mismos que en la reivindicación 11, sin que aporte ninguna característica técnica adicional al que ya se conocía en la reivindicación 11
- 5- La reivindicación 57 no es concisa pues los compuestos descritos allí son los mismos que en la reivindicación 1, sin que aporte ninguna característica técnica adicional al que ya se conocía en la reivindicación 1.
- 6- Debe existir dependencia a alguna de las reivindicaciones de las cláusulas 26 -56. Se sugiere crear la dependencia correspondiente.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

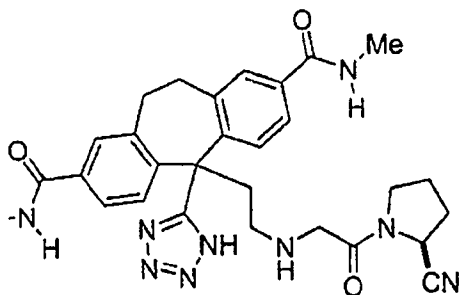
La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 3 Grupos Inventivos.

El artículo 35 de la Decisión 486 establece que la solicitud debe comprender un grupo de invenciones relacionadas entre sí por medio de un concepto común, característico e inventivo denominado concepto unificador. En consideración a la disposición normativa es oportuno señalar que la materia reivindicada tal y como se presenta en los folios 689 a 755 contempla varios grupos inventivos que no guardan

un concepto común, a saber:

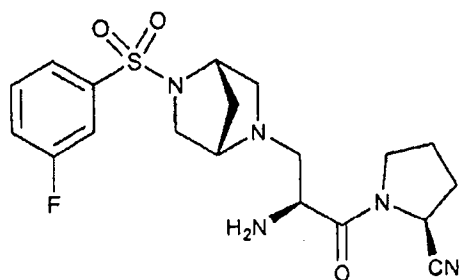
Grupo Inventivo 1.

Análogos a la pirrolidina que tienen un triciclo que presentan las fórmulas estructurales:



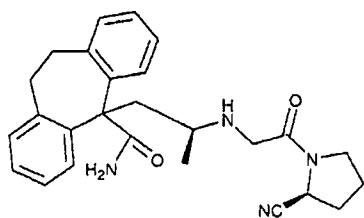
Grupo Inventivo 2.

Análogos a la pirrolidina que presentan grupo piperidin cetona unido sulfihidrilo en las fórmulas estructurales:



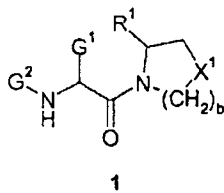
Grupo Inventivo 3.

Análogos a la pirrolidina que presentan las fórmulas estructurales:

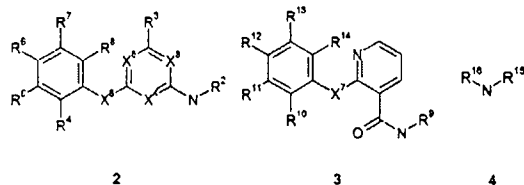


Por medio del análisis *a priori* y *a posteriori* de la unidad de invención fue posible evidenciar la inexistencia de un concepto común que unifique la vasta gama de fórmulas estructurales reivindicadas en virtud de la variabilidad de la estructura general (I).

El estado del arte relacionado en el documento **WO03035057** publicado en la fecha 01/04/2003 relaciona compuestos que presentan la estructura química y funcional (I):



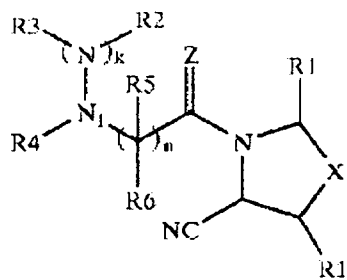
En donde
en donde: G1 es - CH2-X2- (CH2) -G3
G2 es H, o G2 es - CH2- (CH2) a-G3 y G1 es H
G3 se selecciona de un grupo según la fórmula general 2, de un grupo según la fórmula general 3, y de un grupo según la fórmula general 4;



Donde:
en donde: a es 0.1. o 2
X1 se selecciona de CH2, S, CF2, CHF, CH (CH3), (CH3) 2, CH (CN) y O;
X2 se selecciona de CH2, de O y de S, a condición de que si a es 1 entonces X2 es CH2;
Son X3, X4 y X5 seleccionado de N y del CH, a condición de que por lo menos dos de X3, X4 y X5 son N;
X6 se selecciona de O y del NH;
R1 se selecciona de H y de CN;
R2 se selecciona de H y del alquil
R3 se selecciona de H, Cl, OH, O-alquil, NH2, NH-alquil y de N (alquil) 2;
Son R4, R5, R6, R7 y R8 seleccionado independientemente de H, Br, Cl, F, CF3, alquil, Acilo, OH, 0 alquiles, NH2, NH-alquil, N (alquil) 2, NO2, NH-Acilo, CO2H, CO2-alkyl, CONH2, CONH-alquil, CON (alquil) 2 y CN.

Dentro de La reivindicación 2 se encuentran los derivados de las fórmulas Markush que corresponden al grupo inventivo 2 que corresponde a derivados de la pirrolidina

Por su parte, el documento **WO0121577** publicado en la fecha 03/06/2004, hace referencia a análogos a la pirrolidina con actividad como inhibidor de la DDP -IV que presentan la fórmula estructural:



derivados de la pirrolidina que presentan triciclos

En consecuencia, en virtud de las enseñanzas técnicas que revelan en conjunto las publicaciones del estado del arte es posible anticipar los elementos técnicos de la estructura general de fórmula (I), la que se presenta como elemento unificador del grupo de compuestos reivindicados, por lo que por medio del presente concepto técnico se requiere al señor solicitante para que agrupe la invención de forma que cumpla con las disposiciones normativas del artículo 25 de la Decisión 486 sobre unidad de invención, a fin de que el concepto común cumpla con los presupuestos de novedad y altura inventiva.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la

Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: 22 de Abril de 2005

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2004064778	3-AMINO-4-PHENYLBUTANOIC ACID DERIVATIVES AS DIPEPTIDYL PEPTIDASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF DIABETES	5/Agosto/2004
D2	WO03037327	N-SUBSTITUTED PYRROLIDIN DERIVATIVES AS DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITORS	8/Mayo/2003

D1:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040805&CC=WO&NR=2004064778A2&KC=A2
D2:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20030508&CC=WO&NR=03037327A1&KC=A1.

El documento D1 divulga (Pág. 15, 16) compuestos derivados de la pirrolidina unidos a grupo ceto usados como inhibidores de la DP IV.

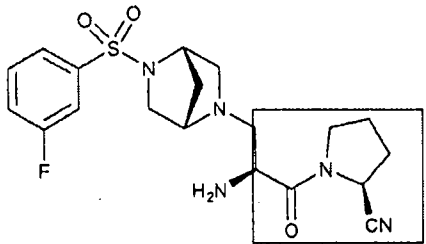
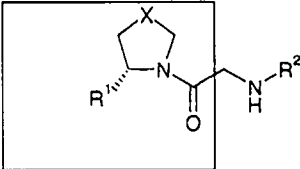
El documento D2 divulga (ejemplos, pág. 91 y 92) divulga derivados de pirrolidina 2 carbonitrilo usados como inhibidores de la DP IV.

6. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

El segundo grupo inventivo 2 que corresponde a compuestos de formula I de estructura A-B-D donde:

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la Técnica:

Características esenciales	D2
Compuesto formula I: (Grupo inventivo 2) 	 R1 es H o CN X es H, S o alquilo

Comparando las características esenciales del grupo inventivo 2 con lo divulgado en el documento D2 se considera novedosa por cuanto la sección de la molécula correspondiente al grupo denominado A dentro de la invención (anillo con dos átomos de nitrógeno unido a benceno mediante un grupo SO2), no habían sido divulgadas previamente en D2, por lo que se considera novedosa

Nivel Inventivo (Art18 D486)

El segundo grupo inventivo 2 corresponde a compuestos de formula I de estructura A-B-D.

El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención, divulga derivados de pirrolidina 2 carbonitrilo usados como inhibidores de la DP IV

Los compuestos reivindicados difieren de los de D1 en que tienen la sección de la molécula correspondiente al grupo denominado A dentro de la invención (anillo con dos átomos de nitrógeno unido a benceno mediante un grupo SO2).

No existe evidencia técnica que demuestre un efecto inesperado derivado de la diferencia estructural debido a la inclusión del grupo denominado A dentro de la invención (anillo con dos átomos de nitrógeno unido a benceno mediante un grupo SO2), teniendo en cuenta que los compuestos descritos en D2 presentaban actividad inhibidora de la DP IV.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención no parece haberse resuelto ya que lo que se pretende es proporcionar compuestos alternativos para inhibir la dipeptidilpeptidasa IV, pero ya eran conocidos en D2, compuestos para inhibir la dipeptidilpeptidasa IV por lo que se considera Obvia.

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero
No cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO03037327	Grupo inventivo 2	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
12 D MAYO 2011

CONCEPTO TÉCNICO No.1277	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202099
------------------------------------	---

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Abogado

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

ASUNTO	Radicación	07 110 223
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	
	Folios	7 1 7 6 8 0

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☒ Cap. II ☐
No. Solicitud Internacional PCT/US2006/015200			
Fecha de Presentación Internacional 21/Abril/2006			

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

- Jurídicos:

Mediante el oficio N°08327 notificado por fijación en lista de fecha 20 de Mayo de 2011, este Despacho requirió al apoderado del solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que dentro del plazo de sesenta días presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

Teniendo en cuenta que, por error involuntario, se dirigió el artículo 45 de la decisión 486 de manera equivocada al abogado German Castillo Grau en vez de al abogado Juan Manuel Serrano Castillo, es procedente revocar en su totalidad el oficio N°08327 de fecha 20 de mayo de 2011 y en su lugar efectuar un nuevo requerimiento en los siguientes términos:

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 10 a 687	como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones:	Folios 688 a 755	como se radicó inicialmente
Prioridad:	60674151 22 de Abril de 2005	

Expediente 07 110 223 1er Art 45

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque:

Esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486).

Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Análogos a la pirrolidina y a la tiazolidina que contienen compuestos y composiciones farmacéuticas inhibidoras de la DDP-IV, métodos para prepararlos y métodos de inhibición de la DDP-IV que utilizan compuestos y composiciones farmacéuticas de pirrolidina y tiazolidina inhibidores de la DDP-IV"

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de obtener compuestos para inhibir la dipeptidilpeptidasa IV, y métodos para tratar la diabetes tipo 2.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos del tipo fórmula I (derivados de pirrolidina y tiazolidina).

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D471/04

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 60 – 76 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- En las cláusulas 1, 85 se definen las características de la estructura Markush de la fórmula general (I) y se incluyen términos que no son concisos evocando una estructura general que no permite una interpretación inequívoca del grado de complejidad que presenta la fórmula una vez se producen las correspondientes sustituciones sobre la misma. Se sugiere representar una razonable generalización de los ejemplos en la presentación de la fórmula I.
- 2- Las reivindicaciones 7 no es concisa cuando incluye los compuestos: **"esteroisómeros" o "diasteroisómeros" o "sales" o "polimorfos"** Al realizar la lectura del capítulo reivindicatorio, se encuentra que las frases resultan imprecisas, dado que no especifican con exactitud el(los) compuesto(s) a los cuales se refiere con dichos términos, se sugiere aclarar cuáles son los *esteroisómeros diasteroisómeros sales o polimorfos* que desea reivindicar.
- 3- La reivindicación 20 no es concisa pues los compuestos descritos allí son los mismos que en la reivindicación 1, sin que aporte ninguna característica técnica adicional al que ya se conocía en la reivindicación 1
- 4- La reivindicación 21 no es concisa pues los compuestos descritos allí son los

mismos que en la reivindicación 11, sin que aporte ninguna característica técnica adicional al que ya se conocía en la reivindicación 11

- 5- La reivindicación 57 no es concisa pues los compuestos descritos allí son los mismos que en la reivindicación 1, sin que aporte ninguna característica técnica adicional al que ya se conocía en la reivindicación 1.
- 6- Debe existir dependencia a alguna de las reivindicaciones de las cláusulas 26-56. Se sugiere crear la dependencia correspondiente.

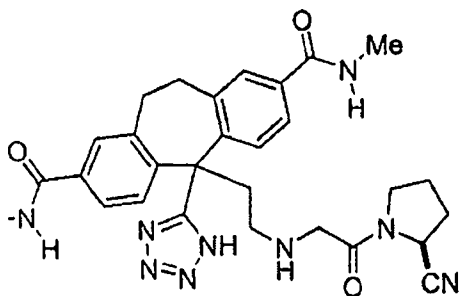
6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 4 Grupos Inventivos.

El artículo 35 de la Decisión 486 establece que la solicitud debe comprender un grupo de invenciones relacionadas entre sí por medio de un concepto común, característico e inventivo denominado concepto unificador. En consideración a la disposición normativa es oportuno señalar que la materia reivindicada tal y como se presenta en los folios 689 a 755 contempla varios grupos inventivos que no guardan un concepto común, a saber:

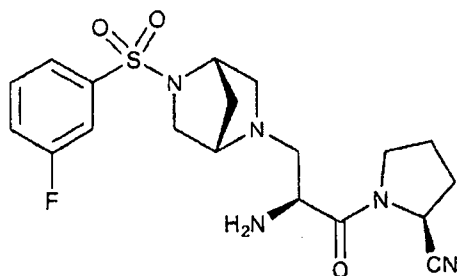
Grupo Inventivo 1.

Análogos a la pirrolidina que tienen un triciclo que presentan las fórmulas estructurales:



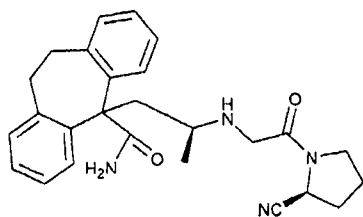
Grupo Inventivo 2.

Análogos a la pirrolidina que presentan grupo piperidin cetona unido sulfihidrido en las fórmulas estructurales:



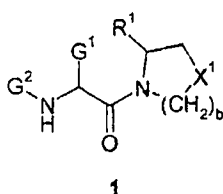
Grupo Inventivo 3.

Análogos a la pirrolidina que presentan las fórmulas estructurales:



Por medio del análisis *a priori* y *a posteriori* de la unidad de invención fue posible evidenciar la inexistencia de un concepto común que unifique la vasta gama de fórmulas estructurales reivindicadas en virtud de la variabilidad de la estructura general (I).

El estado del arte relacionado en el documento **WO03035057** publicado en la fecha 01/04/2003 relaciona compuestos que presentan la estructura química y funcional (I):

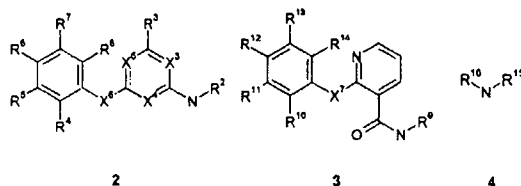


En donde

en donde: G1 es - CH₂-X₂- (CH₂) -G₃

G₂ es H, o G₂ es - CH₂- (CH₂) a-G₃ y G₁ es H

G₃ se selecciona de un grupo según la fórmula general 2, de un grupo según la fórmula general 3, y de un grupo según la fórmula general 4;



Donde:

en donde: a es 0.1 o 2

X₁ se selecciona de CH₂, S, CF₂, CHF, CH (CH₃), (CH₃)₂, CH (CN) y O;

X₂ se selecciona de CH₂, de O y de S, a condición de que si a es 1 entonces X₂ es CH₂;

Son X₃, X₄ y X₅ seleccionado de N y del CH, a condición de que por lo menos dos de X₃, X₄ y X₅ son N;

X₆ se selecciona de O y del NH;

R₁ se selecciona de H y de CN;

R₂ se selecciona de H y del alquil

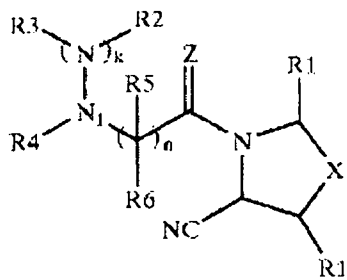
R₃ se selecciona de H, Cl, OH, O-alquil, NH₂, NH-alquil y de N (alquil)₂;

Son R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ seleccionado independientemente de H, Br, Cl, F, CF₃, alquil, Acilo, OH, 0 alquiles, NH₂, NH-alquil, N (alquil)₂, NO₂, NH-Acilo, CO₂H, CO₂-alkyl, CONH₂, CONH-alquil, CON (alquil)₂ y CN.

Dentro de La reivindicación 2 se encuentran los derivados de las fórmulas Markush que corresponden al grupo inventivo 2 que corresponde a derivados de la pirrolidina

Por su parte, el documento **WO0121577** publicado en la fecha 03/06/2004, hace

referencia a análogos a la pirrolidina con actividad como inhibidor de la DDP -IV que presentan la fórmula estructural:



Dentro de La reivindicación 1 (que revela derivados de la pirrolidina en donde R2, R3 y R4 corresponde a tríciclo) en la publicación se encuentran los derivados de las fórmulas Markush que corresponden a los grupos inventivos 1 y 3 que corresponde a derivados de la pirrolidina que presentan triciclos

En consecuencia, en virtud de las enseñanzas técnicas que revelan en conjunto las publicaciones del estado del arte es posible anticipar los elementos técnicos de la estructura general de fórmula (I), la que se presenta como elemento unificador del grupo de compuestos reivindicados, por lo que por medio del presente concepto técnico se requiere al señor solicitante para que agrupe la invención de forma que cumpla con las disposiciones normativas del artículo 25 de la Decisión 486 sobre unidad de invención, a fin de que el concepto común cumpla con los presupuestos de novedad y altura inventiva.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la

Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: 22 de Abril de 2005

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2004064778	3-amino-4-phenylbutanoic acid derivatives as dipeptidyl peptidase inhibitors for the treatment or prevention of diabetes	5/Agosto/2004
D2	WO03037327	N-substituted pyrrolidin derivatives as dipeptidyl peptidase iv inhibitors	8/Mayo/2003

D1:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040805&CC=WO&NR=2004064778A2&KC=A2

D2:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20030508&CC=WO&NR=03037327A1&KC=A1.

El documento D1 divulga (Pág. 15, 16) compuestos derivados de la pirrolidina unidos a grupo ceto usados como inhibidores de la DP IV.

El documento D2 divulga (ejemplos, pág. 91 y 92) divulga derivados de pirrolidina 2
Expediente 07 110 223 1er Art 45

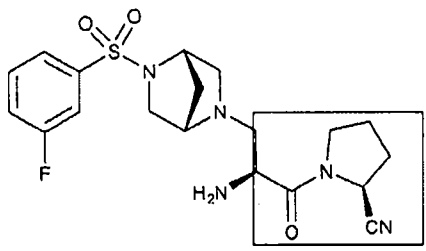
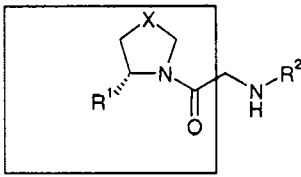
carbonitrilo usados como inhibidores de la DP IV.

6. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

El segundo grupo inventivo 2 que corresponde a compuestos de formula I de estructura A-B-D donde

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la Técnica:

Características esenciales	D2
Compuesto formula I: (Grupo inventivo 2) 	 R1 es H o CN X es H, S o alquilo

Comparando las características esenciales del grupo inventivo 2 con lo divulgado en el documento D2 se considera novedosa por cuanto la sección de la molécula correspondiente al grupo denominado A dentro de la invención (anillo con dos átomos de nitrógeno unido a benceno mediante un grupo SO2), no habían sido divulgadas previamente en D2, por lo que se considera novedosa

Nivel Inventivo (Art18 D486)

El segundo grupo inventivo 2 corresponde a compuestos de formula I de estructura A-B-D.

El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención, divulga derivados de pirrolidina 2 carbonitrilo usados como inhibidores de la DP IV

Los compuestos reivindicados difieren de los de D2 en que tienen la sección de la molécula correspondiente al grupo denominado A dentro de la invención (anillo con dos átomos de nitrógeno unido a benceno mediante un grupo SO2).

No existe evidencia técnica que demuestre un efecto inesperado derivado de la diferencia estructural debido a la inclusión del grupo denominado A dentro de la invención (anillo con dos átomos de nitrógeno unido a benceno mediante un grupo SO2), teniendo en cuenta que los compuestos descritos en D2 presentaban actividad inhibidora de la DP IV.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención no parece haberse resuelto ya que lo que se pretende es proporcionar compuestos alternativos para inhibir la dipeptidilpeptidasa IV, pero ya eran conocidos en D2, compuestos para inhibir la dipeptidilpeptidasa IV por lo que se considera Obvia.

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero

No cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

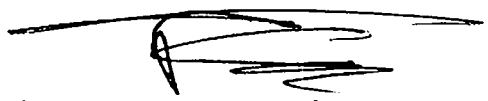
8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO03037327	Grupo inventivo 2	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
11 NOV. 2011

Elaborado por: Johanna García 
Revisado por: Consuelo Leguizamón 