

CONTRATO DE TRASPASO

Roche R&D Center (China) Ltd. ("CEDENTE") una corporación debidamente organizada conforme a las leyes de la República Popular China y que tiene su sede principal de negocios en Edificio 5, No. 720, Cailun Road, Shanghai, 201203, China

por la presente cede a

F. Hoffmann-La Roche AG ("CESIONARIO") una corporación debidamente organizada de acuerdo con las leyes de Suiza, y que tiene su sede principal en 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza

por una contraprestación válida y onerosa pagada al CEDENTE por el CESIONARIO, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por el presente, todos los derechos, títulos e intereses en, para y derivados de la(s) invención(es) revelada(s) en el conjunto de solicitudes de patente expuestas continuación para todos los países del mundo en virtud de la ley, contrato u otro, y cualquier Título de Patente que se pueda otorgar en lo sucesivo en todos los países del mundo, incluidas cualquier solicitud de prioridad, divisiones, renovaciones, continuaciones en su totalidad o en parte, sustituciones, conversiones, reemisiones, reexaminaciones, prolongaciones o extensiones de las mismas.

En lo que respecta al derecho, el título y el interés del CEDENTE en, para, y derivados de la(s) invención(es) revelad (s) en la(s) solicitud(es) de patente que se detallan a continuación, pueden no haber sido transferidos, por una contraprestación válida y onerosa pagada al CEDENTE por el CESIONARIO, cuyo recibo y suficiencia se reconocen en el presente documento, el CEDENTE por la presente cede, vende y transfiere al CESIONARIO, y a los sucesores y cesionarios del CESIONARIO y, para todos los países del mundo, todos los derechos, títulos e intereses del CEDENTE en, para y derivados de la(s) invención(es) descrita(s) en la(s) solicitud(es) de patente que se enumeran a continuación, incluidas las divisiones, renovaciones, continuaciones en su totalidad o en parte, sustituciones, conversiones, reemisiones, reexaminaciones, prolongaciones o extensiones de las mismas, u otras solicitudes de patentes que reivindiquen el beneficio de la fecha de presentación de la(s) siguiente(s) solicitud(es) de patente:

No caso.	País	Fecha de Presentación	No. de Serie
P3249	WO	26.09.2016	PCT/CN2016/100125

titulada

MACROCICLOS PEPTÍDICOS CONTRA ACINETOBACTER BAUMANNII

El CESIONARIO, en virtud de este Traspaso, tendrá el derecho de presentar y ser propietario de solicitudes de patentes que reivindiquen la prioridad y se basen en su totalidad o en parte en la(s) solicitud(es) de patente citada anteriormente en todos los países del mundo y de ser propietario de Títulos de Patente emitidos por las mismas. En consecuencia, el CEDENTE por el presente autoriza y solicita a las oficinas de patentes emitir cualquier Título de patente que se pueda emitir para dichas solicitudes de patente, incluidas las divisiones, renovaciones, continuaciones en todo o en parte, sustituciones, conversiones, reemisiones, reexaminaciones, prolongaciones o extensiones de las mismas, para el CESIONARIO sus sucesores y cesionarios.

El CEDENTE por la presente se compromete y acuerda con el CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios, que el CEDENTE no ejecutará ningún escrito ni realizará ningún acto en conflicto con este traspaso, y el CEDENTE acuerda además que, sin cargo alguno para dicho CESIONARIO, pero a costa del CESIONARIO, cooperará con el CESIONARIO en el procesamiento de dichos Títulos de Patentes y/o solicitudes, ejecutará, verificará, acusará recibo y entregará todos los documentos adicionales, incluidas las solicitudes de Títulos de Patente y para la reemisión de los mismos, y los instrumentos de cesión y transferencia de los mismos, y realizará dichos otros actos tal como el CESIONARIO legalmente lo pueda solicitar, para obtener o mantener los Títulos de Patente para dicha invención y mejora en cualquiera y todos los países, y otorgarle el título en dicho CESIONARIO, o sucesores y cesionarios del CESIONARIO.

Este acuerdo se registrará e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre la Venta Internacional de Bienes con fecha del 11 de abril de 1980. Los tribunales competentes de la ciudad de Basilea, Suiza, tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE

Roche R&D Center (China) Ltd.

Shanghai, Sep 29, 2016
Lugar, Fecha

Ilegible
Firmas:

CESIONARIO

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Oct 17, 2016
Lugar, Fecha

Ilegibles
Antonio Natoli Ina Gengelbach
Representante Obligatoria
de Procuración

Legalización

El Notario Público abajo firmante del Cantón de Basilea-Ciudad (Suiza), Stefan Schönberger, por medio de la presente legaliza la firma al dorso de

F. Hoffmann-La Roche AG, una Sociedad Anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), representada por

El Señor Antonio Natoli, ciudadano de y residente en Basilea (Suiza), y
La Señora Ina Gengelback, ciudadana Alemana, residente en Grenzach-Wyhlen (Alemania),

ambos debidamente autorizados para firmar documentos en los que la propiedad de la empresa está enajenada.

Firmantes y firmas conocidas personalmente.

Basilea (Suiza), este 18.º (décimo octavo) día del mes de octubre de 2016 (dos mil dieciséis).



Firma ilegible

BR 493/2016

Traducción

CERTIFICADO NOTARIAL

(2016) H.D.Z. W.Z.No.57438

Solicitante:

Roche R&D Center (China) Ltd.

Domicilio: No. 5, Carril 720, Cailun Rd Zhangjian High-Tech Park,
Shanghai

Representante Legal: ALEXANDER DAVID HARDY

Agente Encargado: ZHU Yingxian, hombre, nacido el 30 de abril de 1976,

No. de Identificación de Ciudadanía: 320525197604303012

Materia Autenticada por Notario: Firma

Esto es para certificar que ZHU Yingxian, quien es el agente encargado de Roche R&D Center (China) Ltd., colocó la firma respectiva en el anterior CONTRATO DE TRASPASO en Shanghai el 29 de septiembre de 2016 y la firma mencionada anteriormente es auténtica.

SHEN Yuming (Sello)

Notario Público

República Popular de China

Oficina del Notario Público de Shanghai Oriental

(Sello)

Octubre 9 de 2016

公 证 书

中华人民共和国上海市东方公证处

ASSIGNMENT AGREEMENT

Roche R&D Center (China) Ltd. ("ASSIGNOR") a corporation duly organized under the laws of the People's Republic of China and having its principal place of business at Building 5, No. 720, Cailun Road, Shanghai, 201203, China

acknowledges the previous transfer to

F. Hoffmann-La Roche AG ("ASSIGNEE") a corporation duly organized under the laws of Switzerland, and having its principal place of business at 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

for good and valuable consideration paid to ASSIGNOR by ASSIGNEE, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention(s) disclosed in the patent application(s) set forth below for all countries of the world by operation of law, contract, or otherwise, and any Letters Patent which may hereafter be granted on the same in all countries of the world including any application claiming priority, divisions, renewals, continuations in whole or in part, substitutions, conversions, reissues, reexaminations, prolongations or extensions thereof.

As far as the right, title, and interest of ASSIGNOR in, to, and deriving from the invention(s) disclosed in the patent application(s) set forth below may not have been transferred, for good and valuable consideration paid to ASSIGNOR by ASSIGNEE, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR hereby assigns, sells and transfers to ASSIGNEE, and to ASSIGNEE'S successors and assigns, for all countries of the world all of ASSIGNOR'S right, title and interest in, to, and deriving from the invention(s) described in the patent application(s) listed below, including any divisions, renewals, continuations in whole or in part, substitutions, conversions, reissues, reexaminations, prolongations or extensions thereof, or other patent applications claiming the benefit of the filing date of the following patent application(s):

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
P32499	WO	26.09.2016	PCT/CN2016/100125

entitled

PEPTIDE MACROCYCLES AGAINST ACINETOBACTER BAUMANNII

ASSIGNEE, by virtue of this Assignment, shall have the right to file and own patent applications that claim priority to and are based in whole or in part on the patent application(s) cited above in all countries of the world and to own Letters Patents that issue thereon. Accordingly, ASSIGNOR hereby authorizes and requests the patent offices to issue any Letters Patent which may issue for such patent applications, including any divisions, renewals, continuations in whole or in part, substitutions, conversions, reissues, reexaminations, prolongations or extensions thereof, to ASSIGNEE, its successors and assigns.

ASSIGNOR does hereby covenant and agree with ASSIGNEE, its successors and assigns, that ASSIGNOR will not execute any writing or do any act conflicting with this assignment, and ASSIGNOR further agrees that he will, without charge to said ASSIGNEE, but at ASSIGNEE'S expense, cooperate with ASSIGNEE in the prosecution of said Letters Patent and/or applications, execute, verify, acknowledge and deliver all such further papers, including applications for Letters Patent and for the reissue thereof, and instruments of assignment and transfer thereof, and will perform such other acts as ASSIGNEE lawfully may request, to obtain or maintain Letters Patent for said invention and improvement in any and all countries, and to vest title thereto in said ASSIGNEE, or ASSIGNEE'S successors and assigns.

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated April 11, 1980. The competent courts of Basel City, Switzerland shall have exclusive jurisdiction.

ASSIGNOR**Roche R&D Center (China) Ltd.**Shanghai, Sept 29, 2016

Place, Date

Yingxian Zhu 郑颖娴

Signatures

ASSIGNEE**F. Hoffmann-La Roche AG**Basel, October 17, 2016

Place, Date

Antonio Natoli Ina Gengelbach

Signatures

Antonio Natoli
Holder of procurationIna Gengelbach
Mandatory**Legalization**

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Stefan Schönberger, herewith legalizes the foregoing signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Ina Gengelbach, German citizen, residing in Grenzach-Wyhlen (Germany),

both duly entitled to sign documents wherein property of the company is alienated.

Signers and signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 18th (eighteenth) day of October 2016 (two thousand and sixteen).

Stefan Schönberger

公 证 书

(2016)沪东证外字第 57438 号

申请人：罗氏研发（中国）有限公司

住所：上海市张江高科技园区蔡伦路七二〇弄五号

法定代表人：ALEXANDER DAVID HARDY

委托代理人：朱颖先，男，一九七六年四月三十日出生

公民身份号码：320525197604303012

公证事项：签名

证明罗氏研发（中国）有限公司的委托代理人朱颖先于二〇一六年九月二十九日在上海市，在前面的《ASSIGNMENT AGREEMENT》上签名，该签名行为属实。

SHEN Yuming (Seal)

Notary Public

People's Republic of China

Notary Notary

中华人民共和国上海市东方公证处

公 证 员

沈宇明

二〇一六年十月九日



1191004019

Translation

NOTARIAL CERTIFICATE

(2016)H.D.Z.W.Z.No.57438

Applicant:

Roche R&D Center (China) Ltd.

Domicile: No. 5, Lane 720, Cailun Rd., Zhangjiang High-tech Park,
Shanghai

Legal Representative: ALEXANDER DAVID HARDY

Entrusted Agent: ZHU Yingxian, male, born on April 30, 1976, Citizen ID
No.: 320525197604303012

Notarized Matter: Signature

This is to certify that ZHU Yingxian who is the entrusted agent of Roche R&D Center (China) Ltd. affixed signature to the foregoing ASSIGNMENT AGREEMENT in Shanghai on September 29, 2016 and the aforesaid signature is genuine.

SHEN Yuming (Seal)

Notary Public

The People's Republic of China
Shanghai Oriental Notary Public Office
(Seal)

October 9, 2016

CONTRATO DE TRASPASO

Yo/Nosotros, el(los) abajo firmante(s)

Inventor(es)

Bernhard Fasching, ciudadano Austriaco,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilea
Suiza

Empleado por:

F. Hoffmann-La Roche AG

Hans Hilpert, ciudadano Suizo,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilea
Suiza

F. Hoffmann-La Roche AG

Theodor Stoll, ciudadano Suizo,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilea
Suiza

F. Hoffmann-La Roche AG

en lo sucesivo, CEDENTE(S), declaro(declaramos) por la presente que soy/somos el(los) inventor(es) de la invención titulada:

MACROCICLOS PEPTÍDICOS CONTRA ACINETOBACTER BAUMANNII

revelada en la(s) solicitud(es) de patente a ser presentada(s) en cierto países del mundo reivindicando prioridad en la(s) patente(s) o solicitud(es) de patente que se enumeran a continuación y de la(s) cual(es) no soy/somos nombrado(s) como inventor(es)

Oficina Europea de Patentes

como se describe a continuación:

No caso.	País	Fecha de Presentación	No. de Serie
P3249	EP	Octubre 27, 2015	15191743.2

El(los) CEDENTE(S) reconoce(n) la transferencia anterior a

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basilea
Suiza

en lo sucesivo, el CESIONARIO, de todos los derechos, títulos e intereses en, para y derivados de la(s) invención(es) revelada(s) por el(los) CEDENTE(s) en la(s) solicitud(es) de patente a ser presentada(s) en cierto países del mundo reivindicando prioridad en la(s) patente(s) o solicitud(es) de patente anteriormente mencionadas en virtud de la ley, contrato u otro.

En lo que respecta al derecho, el título y el interés del(de los) CEDENTE(S) en, para, y derivados de las invenciones reveladas por el(los) CEDENTE(s) en la(s) solicitud(es) de patente a ser presentada(s) en cierto países del mundo reivindicando prioridad en la(s) patente(s) o solicitud(es) de patente como se mencionan anteriormente pueden no haber sido transferidos al CESIONARIO, el(los) CEDENTE(S) por la presente CEDE(N) todos los derechos, títulos e intereses en, para y derivados de la(s) invención(es) reveladas por el(los) CEDENTE(s) en la(s) solicitud(es) de patente a ser presentada(s) en cierto países del mundo reivindicando prioridad en la(s) patente(s) o solicitud(es) de patente anteriormente mencionadas, incluido el derecho a reivindicar prioridad.

El CESIONARIO, en virtud de este traspaso, a través del mismo, tendrá el derecho exclusivo y está plenamente autorizado a solicitar, obtener y poseer patentes y solicitudes de patente en todo el mundo en su propio nombre y a sus propios costos que

- a) reivindiquen la prioridad y se basen en su totalidad o en parte en la patente o la(s) solicitud(es) de patente, anteriormente expuestas para la(s) cual(es) se reivindica prioridad y
- b) reivindiquen prioridad y se basen en su totalidad o en parte en la patente o la(s) solicitud(es) de patente a ser presentada(s) en cierto países del mundo que se basan en la(s) solicitud(es) anteriormente expuestas para la(s) cual(es) se reivindica prioridad,

para mantener cualquier patente otorgada al respecto y discontinuar cualquier patente o solicitud de patente según lo considere apropiado.

El CESIONARIO y el CEDENTE reconocen, confirman y acuerdan que el CEDENTE ha sido compensado de manera completa y adecuada por todos los derechos otorgados o cedidos al CESIONARIO a continuación.

Este acuerdo se registrará e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre la Venta Internacional de Bienes con fecha del 11 de abril de 1980. Los tribunales competentes de la ciudad de Basilea, Suiza, tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

Lugar, Fecha	Bernhard Fasching
Lugar, Fecha	<i>Ilegible</i> Hans Hilpert
Lugar, Fecha	Theodor Stoll

CESIONARIO

F. Hoffmann-La Roche AG

<u>Basilea, Octubre 19, 2016</u> Lugar, Fecha	<i>Ilegible</i> Antonio Natoli Ina Gengelbach Representante Obligatoria de Procuración
---	--

Legalización

El Notario Público abajo firmante del Cantón de Basilea-Ciudad (Suiza), Dr. Christoph Nertz, por medio de la presente legaliza la firma al dorso de

El Señor **Hans Hilpert**, ciudadano de Zürich (Suiza) y residente en Münchenstein (Suiza), y

Él certifica que la persona nombrada está empleada por F. Hoffmann-La Roche AG, una Sociedad Anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza).

Él también legaliza la firma al dorso de

F. Hoffmann-La Roche AG, una Sociedad Anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), representada por

El Señor Antonio Natoli, ciudadano de y residente en Basilea (Suiza), y
La Señora Ina Gengelback, ciudadana Alemana, residente en Grenzach-Wyhlen (Alemania),

ambos debidamente autorizados para firmar documentos en los que la propiedad de la empresa está enajenada.

Firmantes y firmas conocidas personalmente.

Basilea (Suiza), este 20.º (vigésimo) día del mes de Octubre de 2016 (dos mil dieciséis).



Firma Ilegible

BR 1379/2016

**ASSIGNMENT AGREEMENT**

I/We, the undersigned

Inventor(s)

Bernhard Fasching, an Austria citizen,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel
Switzerland

Hans Hilpert, a Swiss citizen,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel,
Switzerland

Theodor Stoll, a Swiss citizen,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel,
Switzerland

Employed by:

F. Hoffmann-La Roche AG

F. Hoffmann-La Roche AG

F. Hoffmann-La Roche AG

hereinafter ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the inventor(s) of the invention entitled:

PEPTIDE MACROCYCLES AGAINST ACINETOBACTER BAUMANNII

disclosed in patent application(s) to be filed in certain countries of the world claiming priority of the patent(s) or patent application(s) filed as listed below and for which I/we am/were not named as inventor(s)

European Patent Office
as outlined below:

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
P32499	EP	27 October 2015	15191743.2

ASSIGNOR(S) acknowledge(s) the previous transfer to

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

hereinafter ASSIGNEE, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention(s) disclosed by ASSIGNOR(S) in patent application(s) to be filed in certain countries of the world claiming priority of the patent or patent application(s) filed as listed above, by operation of law, contract, or otherwise.

As far as right, title, and interest of the ASSIGNOR(S) in, to, and deriving from the invention(s) disclosed by ASSIGNOR(S) in patent application(s) to be filed in certain countries of the world claiming priority of the patent or patent application(s) filed as listed above may not have been transferred to ASSIGNEE, ASSIGNOR(S) herewith assign(s) to ASSIGNEE all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention(s) disclosed by ASSIGNOR(S) in patent application(s) to be filed in certain countries of the world claiming priority of the patent or patent application(s) filed as listed above, including the right to claim priority.

ASSIGNEE by virtue of this assignment thereof shall have the exclusive right and is fully entitled to apply for, obtain, and own patents and patent application worldwide in its own name and at its own costs that

- a) claim priority to and are based in whole or in part on the patent or patent application(s) set forth above for which priority is claimed and
- b) claim priority to and are based in whole or in part on any patent and patent application(s) to be filed in certain countries of the world which are based on the application(s) set forth above for which priority is claimed,

to maintain any patent granted thereupon and to discontinue any patents or patent applications as it deems appropriate.

ASSIGNEE and ASSIGNOR hereby acknowledge, confirm, and agree that ASSIGNOR has been fully and adequately compensated for all rights granted or assigned to ASSIGNEE hereunder.

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated, April 11, 1980. The competent courts of Basel City, Switzerland shall have exclusive jurisdiction.

ASSIGNOR(S)

Basel, August 23, 2016

Bernhard Fasching

Basel, August 23, 2016

Hans Hilpert
Hans Hilpert

Basel, August 23, 2016

Theodor Stoll

**ASSIGNEE**

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel, October 19, 2016
Basel, Date

[Signature]
Antonio Natoli
Holder of procuration

[Signature]
Ina Gengelbach
Mandatory

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Dr. Christoph Nertz, herewith legalizes the overleaf signature of

Mister **Hans Hilpert**, citizen of Zürich (Switzerland), residing in Münchenstein (Switzerland), and

He certifies that the named person is in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland).

He also legalizes the overleaf signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Ina Gengelbach, German citizen, residing in Grenzach-Wyhlen (Germany),

both duly entitled to sign documents wherein property of the company is alienated.

All signers and signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 20th (twentieth) day of October 2016 (two thousand and sixteen).



BR 1379/2016

CONTRATO DE TRASPASO

Yo/Nosotros, el(los) abajo firmante(s)

Inventor(es)

Bernhard Fasching, ciudadano Austriaco,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilea
Suiza

Empleado por:

F. Hoffmann-La Roche AG

Hans Hilpert, ciudadano Suizo,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilea
Suiza

F. Hoffmann-La Roche AG

Theodor Stoll, ciudadano Suizo,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilea
Suiza

F. Hoffmann-La Roche AG

en lo sucesivo, CEDENTE(S), declaro(declaramos) por la presente que soy/somos el(los) inventor(es) de la invención titulada:

MACROCICLOS PEPTÍDICOS CONTRA ACINETOBACTER BAUMANNII

revelada en la(s) solicitud(es) de patente a ser presentada(s) en cierto(s) país(es) del mundo reivindicando prioridad en la(s) patente(s) o solicitud(es) de patente que se enumeran a continuación y de la(s) cual(es) no soy/somos nombrado(s) como inventor(es)

Oficina Europea de Patentes

como se describe a continuación:

No caso.	País	Fecha de Presentación	No. de Serie
P3249	EP	Octubre 27, 2015	15191743.2

El(los) CEDENTE(S) reconoce(n) la transferencia anterior a

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basilea
Suiza

en lo sucesivo, el CESIONARIO, de todos los derechos, títulos e intereses en, para y derivados de la(s) invención(es) revelada(s) por el(los) CEDENTE(s) en la(s) solicitud(es) de patente a ser presentada(s) en cierto países del mundo reivindicando prioridad en la(s) patente(s) o solicitud(es) de patente anteriormente mencionadas en virtud de la ley, contrato u otro.

En lo que respecta al derecho, el título y el interés del(de los) CEDENTE(S) en, para, y derivados de las invenciones reveladas por el(los) CEDENTE(s) en la(s) solicitud(es) de patente a ser presentada(s) en cierto países del mundo reivindicando prioridad en la(s) patente(s) o solicitud(es) de patente como se mencionan anteriormente pueden no haber sido transferidos al CESIONARIO, el(los) CEDENTE(S) por la presente CEDE(N) todos los derechos, títulos e intereses en, para y derivados de la(s) invención(es) reveladas por el(los) CEDENTE(s) en la(s) solicitud(es) de patente a ser presentada(s) en cierto países del mundo reivindicando prioridad en la(s) patente(s) o solicitud(es) de patente anteriormente mencionadas, incluido el derecho a reivindicar prioridad.

El CESIONARIO, en virtud de este traspaso, a través del mismo, tendrá el derecho exclusivo y está plenamente autorizado a solicitar, obtener y poseer patentes y solicitudes de patente en todo el mundo en su propio nombre y a sus propios costos que

- a) reivindiquen la prioridad y se basen en su totalidad o en parte en la patente o la(s) solicitud(es) de patente, anteriormente expuestas para la(s) cual(es) se reivindica prioridad y
- b) reivindiquen prioridad y se basen en su totalidad o en parte en la patente o la(s) solicitud(es) de patente a ser presentada(s) en cierto países del mundo que se basan en la(s) solicitud(es) anteriormente expuestas para la(s) cual(es) se reivindica prioridad,

para mantener cualquier patente otorgada al respecto y discontinuar cualquier patente o solicitud de patente según lo considere apropiado.

El CESIONARIO y el CEDENTE reconocen, confirman y acuerdan que el CEDENTE ha sido compensado de manera completa y adecuada por todos los derechos otorgados o cedidos al CESIONARIO a continuación.

Este acuerdo se registrará e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre la Venta Internacional de Bienes con fecha del 11 de abril de 1980. Los tribunales competentes de la ciudad de Basilea, Suiza, tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

Lugar, Fecha	Bernhard Fasching
Lugar, Fecha	Hans Hilpert
Lugar, Fecha	<i>Ilegible</i> Theodor Stoll

CESIONARIO

F. Hoffmann-La Roche AG

<u>Basilea, Octubre 13, 2016</u> Lugar, Fecha	<i>Ilegible</i> Antonio Natoli Ina Gengelbach Representante Obligatoria de Procuración
---	--

Legalización

El Notario Público abajo firmante del Cantón de Basilea-Ciudad (Suiza), Stefan Schönberger, por medio de la presente legaliza la firma al dorso de

El Señor **Bernhard Fasching**, nacido el 3 de noviembre de 1979, ciudadano Austriaco y residente en Basilea (Suiza).

Él certifica que la persona nombrada está empleada por F. Hoffmann-La Roche AG, una Sociedad Anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza).

Él también legaliza la firma al dorso de

F. Hoffmann-La Roche AG, una Sociedad Anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), representada por

El Señor Antonio Natoli, ciudadano de y residente en Basilea (Suiza), y
La Señora Ina Gengelback, ciudadana Alemana, residente en Grenzach-Wyhlen (Alemania),

ambos debidamente autorizados para firmar documentos en los que la propiedad de la empresa está enajenada.

Firmantes y firmas conocidas personalmente.

Basilea (Suiza), este 14.º (décimo cuarto) día del mes de Octubre de 2016 (dos mil dieciséis).



Firma Ilegible

BR 488/2016

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)

Bernhard Fasching, an Austria citizen,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel
Switzerland

Hans Hilpert, a Swiss citizen,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel,
Switzerland

Theodor Stoll, a Swiss citizen,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel,
Switzerland

Employed by:

F. Hoffmann-La Roche AG

F. Hoffmann-La Roche AG

F. Hoffmann-La Roche AG

hereinafter ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the inventor(s) of the invention entitled:

PEPTIDE MACROCYCLES AGAINST ACINETOBACTER BAUMANNII

disclosed in patent application(s) to be filed in certain countries of the world claiming priority of the patent(s) or patent application(s) filed as listed below and for which I/we am/were not named as inventor(s)

European Patent Office

as outlined below:

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
P32499	EP	27 October 2015	15191743.2

ASSIGNOR(S) acknowledge(s) the previous transfer to

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

hereinafter ASSIGNEE, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention(s) disclosed by ASSIGNOR(S) in patent application(s) to be filed in certain countries of the world claiming priority of the patent or patent application(s) filed as listed above, by operation of law, contract, or otherwise.

As far as right, title, and interest of the ASSIGNOR(S) in, to, and deriving from the invention(s) disclosed by ASSIGNOR(S) in patent application(s) to be filed in certain countries of the world claiming priority of the patent or patent application(s) filed as listed above may not have been transferred to ASSIGNEE, ASSIGNOR(S) herewith assign(s) to ASSIGNEE all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention(s) disclosed by ASSIGNOR(S) in patent application(s) to be filed in certain countries of the world claiming priority of the patent or patent application(s) filed as listed above, including the right to claim priority.

ASSIGNEE by virtue of this assignment thereof shall have the exclusive right and is fully entitled to apply for, obtain, and own patents and patent application worldwide in its own name and at its own costs that

- a) claim priority to and are based in whole or in part on the patent or patent application(s) set forth above for which priority is claimed and
- b) claim priority to and are based in whole or in part on any patent and patent application(s) to be filed in certain countries of the world which are based on the application(s) set forth above for which priority is claimed,

to maintain any patent granted thereupon and to discontinue any patents or patent applications as it deems appropriate.

ASSIGNEE and ASSIGNOR hereby acknowledge, confirm, and agree that ASSIGNOR has been fully and adequately compensated for all rights granted or assigned to ASSIGNEE hereunder.

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated, April 11, 1980. The competent courts of Basel City, Switzerland shall have exclusive jurisdiction.

ASSIGNOR(S)

Basel, August 23, 2016

Bernhard Fasching

Basel, August 23, 2016

Hans Hilpert

Basel, August 23, 2016

Theodor Stoll

**ASSIGNEE**

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel, October 13, 2016
Basel, Date

Antonio Natoli
Holder of procuration

Ina Gengelbach
Mandatory

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Stefan Schönberger, herewith legalizes the overleaf signature of

Mister **Theodor Stoll**, citizen of Osterfingen (Switzerland), residing in Binningen (Switzerland).

He certifies that the named person is in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland).

He also legalizes the overleaf signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Ina Gengelbach, German citizen, residing in Grenzach-Wyhlen (Germany),

both duly entitled also to sign documents wherein property of the company is alienated.

All signers and signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 14th (fourteenth) day of October 2016 (two thousand and sixteen).



BR 488/2016

CONTRATO DE TRASPASO

Yo/Nosotros, el(los) abajo firmante(s)

Inventor(es)

Bernhard Fasching, ciudadano Austriaco,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilea
Suiza

Empleado por:

F. Hoffmann-La Roche AG

Hans Hilpert, ciudadano Suizo,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilea
Suiza

F. Hoffmann-La Roche AG

Theodor Stoll, ciudadano Suizo,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilea
Suiza

F. Hoffmann-La Roche AG

en lo sucesivo, CEDENTE(S), declaro(declaramos) por la presente que soy/somos el(los) inventor(es) de la invención titulada:

MACROCICLOS PEPTÍDICOS CONTRA ACINETOBACTER BAUMANNII

revelada en la(s) solicitud(es) de patente a ser presentada(s) en cierto(s) país(es) del mundo reivindicando prioridad en la(s) patente(s) o solicitud(es) de patente que se enumeran a continuación y de la(s) cual(es) no soy/somos nombrado(s) como inventor(es)

Oficina Europea de Patentes

como se describe a continuación:

No caso.	País	Fecha de Presentación	No. de Serie
P3249	EP	Octubre 27, 2015	15191743.2

El(los) CEDENTE(S) reconoce(n) la transferencia anterior a

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basilea
Suiza

en lo sucesivo, el CESIONARIO, de todos los derechos, títulos e intereses en, para y derivados de la(s) invención(es) revelada(s) por el(los) CEDENTE(s) en la(s) solicitud(es) de patente a ser presentada(s) en cierto países del mundo reivindicando prioridad en la(s) patente(s) o solicitud(es) de patente anteriormente mencionadas en virtud de la ley, contrato u otro.

En lo que respecta al derecho, el título y el interés del(de los) CEDENTE(S) en, para, y derivados de las invenciones reveladas por el(los) CEDENTE(s) en la(s) solicitud(es) de patente a ser presentada(s) en cierto países del mundo reivindicando prioridad en la(s) patente(s) o solicitud(es) de patente como se mencionan anteriormente pueden no haber sido transferidos al CESIONARIO, el(los) CEDENTE(S) por la presente CEDE(N) todos los derechos, títulos e intereses en, para y derivados de la(s) invención(es) reveladas por el(los) CEDENTE(s) en la(s) solicitud(es) de patente a ser presentada(s) en cierto países del mundo reivindicando prioridad en la(s) patente(s) o solicitud(es) de patente anteriormente mencionadas, incluido el derecho a reivindicar prioridad.

El CESIONARIO, en virtud de este traspaso, a través del mismo, tendrá el derecho exclusivo y está plenamente autorizado a solicitar, obtener y poseer patentes y solicitudes de patente en todo el mundo en su propio nombre y a sus propios costos que

- a) reivindiquen la prioridad y se basen en su totalidad o en parte en la patente o la(s) solicitud(es) de patente, anteriormente expuestas para la(s) cual(es) se reivindica prioridad y
- b) reivindiquen prioridad y se basen en su totalidad o en parte en la patente o la(s) solicitud(es) de patente a ser presentada(s) en cierto(s) país(es) del mundo que se basan en la(s) solicitud(es) anteriormente expuestas para la(s) cual(es) se reivindica prioridad,

para mantener cualquier patente otorgada al respecto y discontinuar cualquier patente o solicitud de patente según lo considere apropiado.

El CESIONARIO y el CEDENTE reconocen, confirman y acuerdan que el CEDENTE ha sido compensado de manera completa y adecuada por todos los derechos otorgados o cedidos al CESIONARIO a continuación.

Este acuerdo se registrará e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre la Venta Internacional de Bienes con fecha del 11 de abril de 1980. Los tribunales competentes de la ciudad de Basilea, Suiza, tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

Lugar, Fecha	<i>Ilegible</i> Bernhard Fasching
Lugar, Fecha	Hans Hilpert
Lugar, Fecha	Theodor Stoll

CESIONARIO

F. Hoffmann-La Roche AG

<u>Basilea, Octubre 12, 2016</u> Lugar, Fecha	<i>Ilegible</i> Antonio Natoli Ina Gengelbach Representante Obligatoria de Procuración
---	--

Legalización

El Notario Público abajo firmante del Cantón de Basilea-Ciudad (Suiza), Stefan Schönberger, por medio de la presente legaliza la firma al dorso de

El Señor **Bernhard Fasching**, nacido el 3 de noviembre de 1979, ciudadano Austriaco y residente en Basilea (Suiza).

Él certifica que la persona nombrada está empleada por F. Hoffmann-La Roche AG, una Sociedad Anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza).

Él también legaliza la firma al dorso de

F. Hoffmann-La Roche AG, una Sociedad Anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), representada por

El Señor Antonio Natoli, ciudadano de y residente en Basilea (Suiza), y
La Señora Ina Gengelback, ciudadana Alemana, residente en Grenzach-Wyhlen (Alemania),

ambos debidamente autorizados para firmar documentos en los que la propiedad de la empresa está enajenada.

Firmantes y firmas conocidas personalmente.

Basilea (Suiza), este 13.º (décimo tercer) día del mes de Octubre de 2016 (dos mil dieciséis).



Firma Ilegible

BR 484/2016

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)

Bernhard Fasching, an Austria citizen,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel
Switzerland

Hans Hilpert, a Swiss citizen,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel,
Switzerland

Theodor Stoll, a Swiss citizen,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel,
Switzerland

Employed by:

F. Hoffmann-La Roche AG

F. Hoffmann-La Roche AG

F. Hoffmann-La Roche AG

hereinafter ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the inventor(s) of the invention entitled:

PEPTIDE MACROCYCLES AGAINST ACINETOBACTER BAUMANNII

disclosed in patent application(s) to be filed in certain countries of the world claiming priority of the patent(s) or patent application(s) filed as listed below and for which I/we am/were not named as inventor(s)

European Patent Office

as outlined below:

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
P32499	EP	27 October 2015	15191743.2

ASSIGNOR(S) acknowledge(s) the previous transfer to

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

hereinafter ASSIGNEE, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention(s) disclosed by ASSIGNOR(S) in patent application(s) to be filed in certain countries of the world claiming priority of the patent or patent application(s) filed as listed above, by operation of law, contract, or otherwise.

As far as right, title, and interest of the ASSIGNOR(S) in, to, and deriving from the invention(s) disclosed by ASSIGNOR(S) in patent application(s) to be filed in certain countries of the world claiming priority of the patent or patent application(s) filed as listed above may not have been transferred to ASSIGNEE, ASSIGNOR(S) herewith assign(s) to ASSIGNEE all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention(s) disclosed by ASSIGNOR(S) in patent application(s) to be filed in certain countries of the world claiming priority of the patent or patent application(s) filed as listed above, including the right to claim priority.

ASSIGNEE by virtue of this assignment thereof shall have the exclusive right and is fully entitled to apply for, obtain, and own patents and patent application worldwide in its own name and at its own costs that

- a) claim priority to and are based in whole or in part on the patent or patent application(s) set forth above for which priority is claimed and
- b) claim priority to and are based in whole or in part on any patent and patent application(s) to be filed in certain countries of the world which are based on the application(s) set forth above for which priority is claimed,

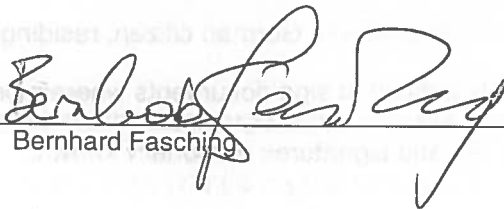
to maintain any patent granted thereupon and to discontinue any patents or patent applications as it deems appropriate.

ASSIGNEE and ASSIGNOR hereby acknowledge, confirm, and agree that ASSIGNOR has been fully and adequately compensated for all rights granted or assigned to ASSIGNEE hereunder.

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated, April 11, 1980. The competent courts of Basel City, Switzerland shall have exclusive jurisdiction.

ASSIGNOR(S)

Basel, August 23, 2016


Bernhard Fasching

Basel, August 23, 2016

Hans Hilpert

Basel, August 23, 2016

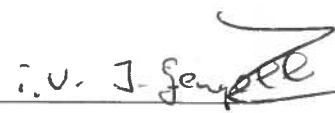
Theodor Stoll

ASSIGNEE


F. Hoffmann-La Roche AG

Basel, October 12, 2016
Basel, Date


Antonio Natoli
Holder of procuration


Ina Gengelbach
Mandatory

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Stefan Schönberger, herewith legalizes the overleaf signature of

Mister **Bernhard Fasching**, born on November 3rd, 1979, Austrian citizen, residing in Basel (Switzerland).

He certifies that the named person is in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland).

He also legalizes the overleaf signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Ina Gengelbach, German citizen, residing in Grenzach-Wyhlen (Germany),

both duly entitled to sign documents wherein property of the company is alienated.

All signers and signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 13th (thirteenth) day of October 2016 (two thousand and sixteen).



BR 484/2016

ESTE INSTRUMENTO DE TRASPASO CONFIRMATORIO (este **Instrumento**) tiene fecha del 15 de agosto de 2016 y está compuesto por y entre:

- (1) **JULIEN BEIGNET**, una persona que reside en 131 rue de la Gueslerie, 44150 Saint-Herblon, Francia (**Julien**);
- (2) **STEPHEN JACKSON**, un individuo que reside en 1292 rue de Saturne, Levis (Quebec) G6W 8H8, Canadá (**Stephen**);
- (3) **DWIGHT MACDONALD**, una persona que reside en 113 Windward Crescent, Pointe-Claire (Quebec) H9R 2H7, Canadá (**Dwight**);
- (4) **HELMUT THOMAS**, un individuo que reside en 4366 rue Michel-Ange, Sherbrooke (Quebec) J1N 1R6, Canadá (**Helmut**);
- (5) **AMAL WAHHAB**, una persona que reside en 954 Dickens Crescent, Laval (Quebec) H7W 4E1, Canadá (**Amal**, y colectivamente con Julien, Stephen, Dwight y Helmut, los **Inventores**); y
- (6) **OCERA THERAPEUTICS, INC.**, una corporación existente bajo las leyes del estado de Delaware (**Ocera**, y junto con los Inventores, las **Partes**).

CONSIDERANDOS:

- (A) **CONSIDERANDO QUE** los inventores eran anteriormente empleados de Tranzyme Pharma Inc. (anteriormente, Neokimia Inc.) (**Tranzyme Pharma**) y, en su calidad de tales, todas las invenciones, creaciones, descubrimientos, procesos o información generados, desarrollados, creados o concebidos por ellos durante el curso de su empleo se consideraron trabajos creados en el marco de su empleo y, en consecuencia, cualquier propiedad intelectual y los derechos de propiedad intelectual obtenidos, creados o derivados de ellos se convirtieron en propiedad exclusiva de Tranzyme Pharma;
- (B) **CONSIDERANDO QUE** durante el curso de su empleo, los inventores participaron en las invenciones, descubrimientos u otras actividades que finalmente dieron como resultado la propiedad intelectual que permitió la presentación de una solicitud de patente ante la Oficina Europea de Patentes

con el número EP 15191743.2 (la **Patente Europea**);

- (C) **CONSIDERANDO QUE** de conformidad con un contrato de venta, transferencia y traspaso (el **Contrato de Traspaso**) celebrado entre Tranzyme Pharma, como vendedor, transferente y cedente, y Ocera, como comprador, adquirente y cesionario, con fecha de 13 de diciembre de 2013 (la **Fecha de Traspaso**), Tranzyme Pharma vendió, transfirió y cedió a Ocera la universalidad de sus activos, propiedades, equipos, inventario y licencias y otros derechos contractuales, incluidos, entre otros, toda la propiedad intelectual y todos los derechos de propiedad intelectual que entonces tenía o poseía Tranzyme Pharma;
- (D) **CONSIDERANDO QUE**, a partir de la Fecha de Traspaso, todos los derechos asociados con la Patente Europea eran propiedad de Tranzyme Pharma y, en consecuencia, estaban destinados a ser, y de hecho, estaban cedidos a Ocera en virtud del Contrato de Traspaso;
- (E) **CONSIDERANDO QUE** de conformidad con un Contrato de transferencia y licencias de tecnología (el **Contrato de Licencia**) celebrado entre Ocera, como cedente y licenciante, y Genentech, Inc. y F. Hoffmann-La Roche Ltd. (colectivamente, el **Licenciatario**), como licenciatarios y cesionarios, fechados a partir de la Fecha de Traspaso, Ocera, *inter alia*, licenció irrevocable, perpetua y exclusivamente al Licenciatario algunos de su propiedad intelectual y sus derechos de propiedad intelectual, incluidos, entre otros, la propiedad intelectual y los derechos de propiedad intelectual subyacentes y que comprenden la Patente Europea;
- (F) **CONSIDERANDO QUE** Tranzyme Pharma se disolvió y dejó de existir el 14 de diciembre de 2015; y
- (G) **CONSIDERANDO QUE** las Partes desean celebrar este Instrumento para confirmar su entendimiento con respecto al derecho, título e interés de Ocera en y para la Patente Europea.

AHORA POR LO TANTO, teniendo en cuenta las premisas anteriores y otra contraprestación válida y onerosa, cuya recepción y suficiencia son reconocidas por las Partes, las Partes acuerdan lo siguiente.

Artículo 1

Interpretación

1.1 Género y número

Cualquier referencia en este Instrumento al género incluye todos los géneros y las palabras que importan el singular incluyen el plural y viceversa.

1.2 Ciertas frases

3.1.1. En este Instrumento (a) las palabras "incluido(a)" e "incluyen" significa "incluyendo (o que incluye) sin limitación"; (b) los términos "este Instrumento", "aquí", "por la presente", "a continuación" y expresiones similares se refieren a este Instrumento y no a ningún artículo o sección en particular.

1.3 Encabezados, etc.

La división de este Instrumento en Artículos y Secciones y la inserción de encabezados son solo para referencia conveniente y no deben afectar o ser utilizados en la construcción o interpretación de este Instrumento.

1.4 Ley Aplicable

- (a) Este Instrumento se rige y debe interpretarse, entenderse y aplicarse de conformidad con las leyes de la Provincia de Quebec, Canadá, sin tener en cuenta los principios de conflicto de leyes.
- (b) Cada una de las Partes atajará irrevocablemente y se someterá a la jurisdicción no exclusiva de los tribunales de la Provincia de Quebec en cualquier acción o procedimiento que surja de o esté relacionado con este Instrumento. Cada una de las Partes renuncia a la objeción al lugar de celebración de cualquier acción o procedimiento en dicho tribunal o cualquier argumento de que dicho tribunal proporciona un foro inconveniente.

Artículo 2

Confirmación de Traspaso

2.1 Confirmación por los Inventores

Los Inventores reconocen, acuerdan y confirman que:

- (a) en su calidad de ex empleados de Tranzyme Pharma, los Inventores, durante y como parte del curso de su empleo con Tranzyme Pharma, válidamente cedieron, transfirieron y traspasaron a Tranzyme Pharma todos sus derechos, títulos e intereses en, para o derivados de o relacionados con la propiedad intelectual y los derechos de propiedad intelectual subyacentes y comprendidos por la Patente Europea;
- (b) no tienen ningún derecho comercial, monetario o económico, título o interés en, que surja de o esté relacionado con la propiedad intelectual y los derechos de propiedad intelectual subyacentes y comprendidos por la Patente Europea;
- (c) antes de la Fecha de Traspaso, Tranzyme Pharma era el titular legal de todos los derechos, títulos e intereses de la Patente Europea;
- (d) Tranzyme Pharma cedió, transmitió y traspasó todos los derechos, títulos e intereses relacionados con la propiedad intelectual y los derechos de propiedad intelectual subyacentes y comprendidos por la Patente Europea a Ocera como parte del Contrato de Cesión, y que Ocera se convirtió en el cesionario legal de la propiedad intelectual y los derechos de propiedad intelectual subyacentes y comprendidos por la Patente Europea de conformidad con el Contrato de Traspaso, y
- (e) Ocera licenció, de manera irrevocable, perpetua y exclusiva, todos los derechos, títulos e intereses en y sobre la propiedad intelectual y los derechos de propiedad intelectual subyacentes y comprendidos por la Patente Europea al Licenciatario de conformidad con el Contrato de Licencia.

2.2 Confirmación por Ocera

Ocera reconoce, acuerda y confirma que:

- (a) Tranzyme Pharma cedió, transmitió y traspasó a Ocera, y Ocera obtuvo todos los derechos, títulos e intereses sobre y en la propiedad intelectual y los derechos de propiedad intelectual subyacentes y comprendidos por

la Patente Europea como parte del Contrato de Traspaso;

- (b) se convirtió en el titular legítimo de todos los derechos, títulos e intereses sobre la propiedad intelectual y los derechos de propiedad intelectual subyacentes y comprendidos por la Patente Europea conforme al Contrato de Traspaso; y
- (c) licenció irrevocable, perpetua y exclusivamente de todos los derechos, títulos e intereses relacionados con la propiedad intelectual y los derechos de propiedad intelectual subyacentes y comprendidos por la Patente Europea al Licenciatario de conformidad con el Contrato de Licencia.

Artículo 3

Varios

3.1. Modificaciones

Este Instrumento solo puede ser enmendado, complementado o modificado de otra manera por acuerdo escrito de todas las Partes.

3.2. Garantías Adicionales

Cada una de las Partes, de vez en cuando, hará todos esos actos y cosas y ejecutará y entregará, de vez en cuando, todos los documentos y garantías adicionales que sean razonablemente necesarios para llevar a cabo y dar cumplimiento a los términos de este Instrumento.

3.3. Divisibilidad

Si un tribunal de la jurisdicción competente determina que una disposición de este Instrumento es ilegal, inválida o inejecutable, dicha disposición se eliminará de este Instrumento y las disposiciones restantes continuarán en pleno vigor y efecto, sin modificaciones.

3.4. Contrapartes

Este instrumento puede ejecutarse en cualquier número de contrapartes

separadas (incluso por fax u otros medios electrónicos) y todas esas contrapartes firmadas constituirán juntas el mismo contrato. Para evidenciar la ejecución de una contraparte original de este Instrumento, una Parte puede enviar una copia de su firma original en la página de ejecución de este documento a las otras Partes facsímil u otro medio de transmisión electrónica grabada y dicha transmisión (incluso en formato PDF) constituirá la entrega de una copia ejecutada de este Instrumento a la Parte receptora.

3.5. Idioma Inglés

Las Partes han solicitado específicamente que este Instrumento se elabore en el idioma inglés.

Les parties aux présentes ont exigé que la présente convention soit rédigée en langue anglaise.

[Siguen las páginas de firmas]

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, las Partes han ejecutado y entregado este Instrumento a partir de la fecha escrita anteriormente.

Ilegible
Julien Beignet

Ilegible

JE SOUSSIGNE M^e Jérôme ARRONDEL
Notaire à VARADES
certifie exacte la signature de
M. Julien BEIGNET
apposée ci-contre
A VARADES
Le 2 fév 2016

A blue oval notary stamp for Jérôme Arrondel, Notaire à Varades. The stamp includes the text "Jérôme ARRONDEL", "Notaire", and the addresses "44370 LOISELLE" and "49410 MAUGES/LOIRE". A handwritten signature in blue ink is written over the stamp, and the date "Le 2 fév 2016" is written above it.

Ilegible
Stephen Jackson

CERTIFICACIÓN

Yo, el abajo firmante, Nancy Lalonde, una Comisionado de Juramentos para todos los distritos de la Provincia de Quebec, residente y domiciliado en Ilegible, en la Ciudad de Quebec en dicha Provincia, certifico y atestiguo que he verificado la identidad y capacidad de Stephen Jackson, quien firmó el Instrumento de Traspaso mencionado anteriormente el día 11 de Agosto, 2016.

Y HE FIRMADO
Ilegible

Declarado bajo juramento ante mi
en Quebec, en Agosto 11, 2016.

Ilegible
Comisionado de Juramentos para Quebec
Nancy Lalonde



Ilegible
Dwight Macdonald

CERTIFICACIÓN

Yo, el abajo firmante, Immacula Bien-Aimé, una Comisionado de Juramentos para todos los distritos de la Provincia de Quebec, residente y domiciliado en Ilegible, en la Ciudad de Lachine en dicha Provincia, certifico y atestiguo que he verificado la identidad y capacidad de Dwight Macdonald, quien firmó el Instrumento de Traspaso mencionado anteriormente el día 11 de Agosto, 2016.

Y HE FIRMADO
Ilegible

Declarado bajo juramento ante mi
en St-Laurent, en Agosto 11, 2016.

Ilegible
Comisionado de Juramentos para Quebec
Immacula Bien-Aimé



Ilegible
Helmut Thomas

CERTIFICACIÓN

Yo, el abajo firmante, Immacula Bien-Aimé, una Comisionado de Juramentos para todos los distritos de la Provincia de Quebec, residente y domiciliado en ____
Ilegible, en la Ciudad de Lachine en dicha Provincia, certifico y atestiguo que he verificado la identidad y capacidad de Helmut Thomas, quien firmó el Instrumento de Traspaso mencionado anteriormente el día 11 de Agosto, 2016.

Y HE FIRMADO

Ilegible

Declarado bajo juramento ante mi
en St-Laurent, en Agosto 11, 2016.

Ilegible
Comisionado de Juramentos para Quebec
Immacula Bien-Aimé



Ilegible
Amal Wahhab

CERTIFICACIÓN

Yo, el abajo firmante, Immacula Bien-Aimé, una Comisionado de Juramentos para todos los distritos de la Provincia de Quebec, residente y domiciliado en ____
Ilegible, en la Ciudad de Lachine en dicha Provincia, certifico y atestiguo que he verificado la identidad y capacidad de Amal Wahhab, quien firmó el Instrumento de Traspaso mencionado anteriormente el día 11 de Agosto, 2016.

Y HE FIRMADO

Ilegible

Declarado bajo juramento ante mi
en St-Laurent, en Agosto 11, 2016.

Ilegible
Comisionado de Juramentos para Quebec
Immacula Bien-Aimé



OCERA THERAPEUTICS, INC.

Por: _____
Nombre: Gaurav Aggarwal
Título: Director de Negocios

_____ Agosto 15, 2016
(Fecha)

CIUDAD DE _____ Palo Alto
ESTADO DE _____ California
PAÍS _____ EE.UU.

CERTIFICACIÓN

En este 15 día de Agosto, 2016, ante mí vino personalmente el mencionado anteriormente _____ (firma en nombre de Ocera Therapeutics, Inc.) a quien conozco personalmente o quien me proporcionó en base de evidencia satisfactoria de que es la misma persona que ejecutó el Instrumento de Traspaso Confirmatorio anterior, y quien me reconoció que él/ella ejecutó el mismo por su propia voluntad para el uso y el propósito establecidos en él.



_____ Ilegible
NOTARIA PÚBLICA

_____ Alisa b. Sosnick

Nombre Impreso del Notario
Estado de California en general
Mi Comisión Expira:

Personalmente Conocido _____ o I.D. Producida _____
Tipo de Identificación Producida LD

THIS CONFIRMATORY ASSIGNMENT INSTRUMENT (this **Instrument**) is dated as of August 15, 2016 and is made by and among:

- (1) **JULIEN BEIGNET**, an individual residing at 131 rue de la Gueslerie, 44150 Saint-Herblon, France (**Julien**);
- (2) **STEPHEN JACKSON**, an individual residing at 1292 rue de Saturne, Lévis (Québec) G6W 8H8, Canada (**Stephen**);
- (3) **DWIGHT MACDONALD**, an individual residing at 113 Windward Crescent, Pointe-Claire (Québec) H9R 2H7, Canada (**Dwight**);
- (4) **HELMUT THOMAS**, an individual residing at 4366 rue Michel-Ange, Sherbrooke (Québec) J1N 1R6, Canada (**Helmut**);
- (5) **AMAL WAHHAB**, an individual residing at 954 Dickens Crescent, Laval (Québec) H7W 4E1, Canada (**Amal**, and collectively with Julien, Stephen, Dwight and Helmut, the **Inventors**); and
- (6) **OCERA THERAPEUTICS, INC.**, a corporation existing under the laws of the State of Delaware (**Ocera**, and together with the Inventors, the **Parties**).

RECITALS:

- (A) **WHEREAS** the Inventors were formerly employees of Tranzyme Pharma Inc. (formerly Neokimia Inc.) (**Tranzyme Pharma**) and, in their capacity as such, all inventions, creations, discoveries, processes or information generated, developed, created or conceived by them during the course of their employment were considered work created within the framework of their employment and, consequently, any intellectual property and intellectual property rights obtained, created or derived therefrom became the exclusive property of Tranzyme Pharma;
- (B) **WHEREAS** during the course of their employment, the Inventors participated in the inventions, discoveries or other activities which ultimately resulted in the intellectual property that permitted the filing of an application for a patent with the European Patent Office bearing number EP 15191743.2 (the **European Patent**);
- (C) **WHEREAS** pursuant to a sale, transfer and assignment agreement (the **Assignment Agreement**) entered into between Tranzyme Pharma, as seller, transferor and assignor, and Ocera, as purchaser, transferee and assignee, dated December 13, 2013 (the **Assignment Date**), Tranzyme Pharma sold, transferred and assigned to Ocera the universality of its assets, property, equipment, inventory and licensing and other contractual rights, including without limitation, all intellectual property and intellectual property rights then held or owned by Tranzyme Pharma;
- (D) **WHEREAS**, as of the Assignment Date, all rights associated with the European Patent were owned and held by Tranzyme Pharma and, consequently, were intended to be and were in fact and in law assigned to Ocera under the Assignment Agreement;
- (E) **WHEREAS** pursuant to a technology transfer and license agreement (the **License Agreement**) entered into among Ocera, as transferor and licensor, and Genentech, Inc. and F. Hoffmann-La Roche Ltd. (collectively, the **Licensee**), as licensees and transferees, dated as of the Assignment Date, Ocera, *inter alia*, irrevocably, perpetually and exclusively licensed to the Licensee certain of its intellectual property and intellectual property rights, including without limitation, the intellectual property and intellectual property rights underlying and comprising the European Patent;
- (F) **WHEREAS** Tranzyme Pharma was dissolved and ceased to exist on December 14, 2015; and

- (G) **WHEREAS** the Parties wish to enter into this Instrument to confirm their understanding in respect of Ocera's right, title and interest in and to the European Patent.

NOW THEREFORE, in consideration of the foregoing premises and other good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are acknowledged by the Parties, the Parties agree as follows.

Article 1

Interpretation

1.1 Gender and Number

Any reference in this Instrument to gender includes all genders and words importing the singular include the plural and *vice versa*.

1.2 Certain Phrases

In this Instrument (a) the words "including" and "includes" mean "including (or includes) without limitation"; (b) the terms "this Instrument", "hereof", "herein", "hereby", "hereunder" and similar expressions refer to this Instrument and not to any particular Article or Section.

1.3 Headings, Etc.

The division of this Instrument into Articles and Sections and the insertion of headings are for convenient reference only and are not to affect or be used in the construction or interpretation of this Instrument.

1.4 Governing Law

- (a) This Instrument is governed by and is to be interpreted, construed and enforced in accordance with the laws of the Province of Quebec, Canada, without regard to conflict of law principles.
- (b) Each of the Parties irrevocably attorns and submits to non-exclusive jurisdiction of the courts of the Province of Quebec in any action or proceeding arising out of or relating to this Instrument. Each of the Parties waives objection to the venue of any action or proceeding in such court or any argument that such court provides an inconvenient forum.

Article 2

Confirmation of Assignment

2.1 Confirmation by the Inventors

The Inventors hereby acknowledge, agree and confirm that:

- (a) in their capacity as former employees of Tranzyme Pharma, the Inventors, during and as part of the course of their employment for Tranzyme Pharma, validly assigned, transferred and conveyed to Tranzyme Pharma all of their right, title and interest in, to or arising from or relating to the intellectual property and the intellectual property rights underlying and comprising the European Patent;
- (b) they have no, and will not now or in the future claim any, commercial, monetary or economic rights, title or interest in, to or arising from or relating to the intellectual property and the intellectual property rights underlying and comprising the European Patent;

- (c) prior to the Assignment Date, Tranzyme Pharma was the lawful holder of all right, title and interest in and to the European Patent;
- (d) Tranzyme Pharma assigned, conveyed and transferred all right, title and interest in and to the intellectual property and the intellectual property rights underlying and comprising the European Patent to Ocera as part of the Assignment Agreement, and that Ocera became the lawful assignee of the intellectual property and the intellectual property rights underlying and comprising the European Patent pursuant to the Assignment Agreement; and
- (e) Ocera irrevocably, perpetually and exclusively licensed all right, title and interest in and to the intellectual property and the intellectual property rights underlying and comprising the European Patent to the Licensee pursuant to the License Agreement.

2.2 Confirmation by Ocera

Ocera hereby acknowledges, agrees and confirms that:

- (a) Tranzyme Pharma assigned, conveyed and transferred to Ocera, and Ocera obtained, all right, title and interest in and to the intellectual property and the intellectual property rights underlying and comprising the European Patent as part of the Assignment Agreement;
- (b) it became the lawful holder of all right, title and interest in and to the intellectual property and the intellectual property rights underlying and comprising the European Patent pursuant to the Assignment Agreement; and
- (c) it irrevocably, perpetually and exclusively licensed all right, title and interest in and to the intellectual property and the intellectual property rights underlying and comprising the European Patent to the Licensee pursuant to the License Agreement.

Article 3 Miscellaneous

3.1 Amendments

This Instrument may only be amended, supplemented or otherwise modified by written agreement of all of the Parties.

3.2 Further Assurances

Each of the Parties shall, from time to time, do all such acts and things and execute and deliver, from time to time, all such further documents and assurances as may be reasonably necessary to carry out and give effect to the terms of this Instrument.

3.3 Severability

If a provision of this Instrument is determined by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid or unenforceable, that provision is to be severed from this Instrument and the remaining provisions will continue in full force and effect, without amendment.

3.4 Counterparts

This Instrument may be executed in any number of separate counterparts (including by facsimile or other electronic means) and all such signed counterparts will together constitute one and the same agreement. To evidence its execution of an original counterpart of this Instrument, a Party may send a copy of its original signature on the execution page hereof to the other Parties

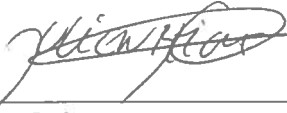
by facsimile or other means of recorded electronic transmission and such transmission (including in PDF form) shall constitute delivery of an executed copy of this Instrument to the receiving Party.

3.5 English Language

The Parties have specifically requested this Instrument to be drawn up in the English language.
Les parties aux présentes ont exigé que la présente convention soit rédigée en langue anglaise.

[Signature pages follow]

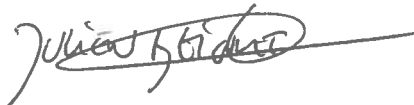
IN WITNESS WHEREOF the Parties have executed and delivered this Instrument as of the date first written above.


Julien Beignet

Je soussigné JULIEN BEIGNET déclare que la signature ci-dessus
est conforme et déclare avoir mon entière capacité.

FAIT à : VARADES, 44 370, FRANCE

Le deux Août Deux Mille Seize (2/08/2016)



JE SOUSSIGNE MOI ARRONDEL Jérôme
Notaire à VARADES
certifie exacte la signature de
M. Julien BEIGNET
apposée ci-contre
A VARADES

Le 2 août 2016



Stephen Jackson
Stephen Jackson

CERTIFICATION

I, the undersigned, Nancy Lalonde, a Commissioner for Oaths for all the districts of the Province of Quebec, residing and domiciled at 2828, boul. Laurier, bur. 1500, at the City of Quebec, in the said Province, do certify and attest that I have verified the identity and capacity of Stephen Jackson, who signed the aforesaid Confirmatory Assignment Instrument on the 11th day of August, 2016.

AND I HAVE SIGNED:

Nancy Lalonde

Solemnly declared before me
in Quebec, on August 11, 2016

Nancy Lalonde
Commissioner of Oaths for Quebec
Nancy Lalonde





Dwight Macdonald

I, the undersigned, Immacule Bien-Aimé, a Commissioner for Oaths for all the districts of the Province of Quebec, residing and domiciled at 536 Duvoist, at the City of Lachine, in the said Province, do certify and attest that I have verified the identity and capacity of Dwight MacDonald, who signed the aforesaid Confirmatory Assignment Instrument on the 11th day of August, 2016.

AND I HAVE SIGNED:



Solemnly declared before me
in St-Lavrent, on 11th of August, 2016



Commissioner of Oaths for Quebec

Immacule Bien-Aimé




Helmut Thomas

CERTIFICATION

I, the undersigned, Immacula Bien-Aimé, a Commissioner for Oaths for all the districts of the Province of Quebec, residing and domiciled at 536 Drevost, at the City of Lachute, in the said Province, do certify and attest that I have verified the identity and capacity of Helmut Thomas, who signed the aforesaid Confirmatory Assignment Instrument on the 11th day of August, 2016.

AND I HAVE SIGNED:



Solemnly declared before me
in St-Laurent, on 11th of August, 2016



Commissioner of Oaths for Quebec
Immacula Bien-Aimé



Amal Wahhab
Amal Wahhab

CERTIFICATION

I, the undersigned, Immacule Ben-Aïme, a Commissioner for Oaths for all the districts of the Province of Quebec, residing and domiciled at 536 Marost, at the City of Lachine, in the said Province, do certify and attest that I have verified the identity and capacity of Amal Wahhab, who signed the aforesaid Confirmatory Assignment Instrument on the 11th day of August, 2016.

AND I HAVE SIGNED:

Immacule Ben-Aïme

Solemnly declared before me
in St-Laurent, on 11th of August, 2016

Immacule Ben-Aïme
Commissioner of Oaths for Quebec
Immacule Ben-Aïme



OCERA THERAPEUTICS, INC.

Per:

Name:

Title:

Gaurav Aggarwal
Chief Business Officer

(Date)

CITY OF

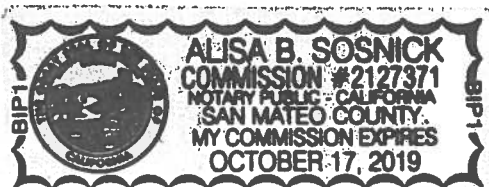
STATE OF

COUNTRY OF

August 15, 2016
Palo Alto
California
USA

CERTIFICATION

On this 15 day of August, 2016, before me personally came the above named Gaurav Aggarwal (signing on behalf of Ocera Therapeutics, Inc.) who is personally known by me or provided to me on the basis of satisfactory evidence to be the same individual who executed the foregoing Confirmatory Assignment Instrument, and who acknowledged to me that he/she executed the same of his/her own free will for the use and purposes therein set forth.



NOTARY PUBLIC

Alisa B. Sosnick
Print Name of Notary
State of California at Large
My Commission Expires:

Personally Known _____ or Produced I.D. ☒
Type of Identification Produced DL

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "MACROCICLOS PEPTÍDICOS CONTRA ACINETOBACTER BAUMANNII".-Clase C07K 5/02.-Expediente número NC2017/0013708.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 5 de abril de 2019.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **2115** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CESIÓN DEL DERECHO.**

En primer lugar, el Señor Examinador requiere presentar la cesión del derecho por parte de los inventores al solicitante o al causante.

En respuesta a dicho requerimiento emitido por el Examinador, me permito allegar a ese Despacho copia del documento de cesión de derechos que acredita el traspaso de los derechos sobre la patente de la referencia, de parte de sus inventores al solicitante. En consecuencia, junto con el presente memorial se adjuntan dichos documentos.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Ahora bien, en segundo lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se describen a continuación:

- En las **reivindicaciones 1, 2 y 3** actualmente presentadas se han limitado las definiciones de los radicales R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 y L^8 del compuesto reclamado. Asimismo, en la reivindicación independiente (1) se han definido los radicales R^{20} y R^{22} , y los términos heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo. Esta modificación presenta sustento en las páginas 6, 7 y 13 de la solicitud PCT.
- En la **reivindicación 4** actualmente presentada se ha limitado la definición de los radicales R^9 y R^{19} , de acuerdo con la modificación realizada en la reivindicación 1.
- La **reivindicación 11** actualmente presentada ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 11 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a macrociclos peptídicos contra *Acinetobacter baumannii*, objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4.2. Objeciones al Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a las objeciones al capítulo reivindicatorio, el Señor Examinador afirma lo siguiente:

- *"Las reivindicaciones 1 a 3 no son concisas porque las definiciones de $R1$ - $R8$, $R11$ - $R16$ y $R20$ - $R25$ involucran una elevada variabilidad estructural, por ejemplo, el radical $R1$ puede ser un heteroarilo de tamaño indeterminado que puede estar sustituido por varios cicloalquilos de 7 carbonos; por otro lado, los radicales $R2$, $R4$, $R6$, $R7$ y $R8$ pueden ser desde un hidrógeno hasta un cicloalquilo $C7$ y $R11$ a $R16$ pueden ser desde un hidrógeno hasta un heteroarilo de tamaño indeterminado que puede a su vez estar sustituido por haloalquilo de 7 carbonos, no hay evidencia que con tales modificaciones se pueda mantener la acción terapéutica. De igual forma, estas reivindicaciones incluyen radicales no limitados apropiadamente, debido al uso de términos funcionales como "heteroarilo", "heterocicloalquilo", "arilo" y "cicloalquilo", para los cuales no se incluye una limitación apropiada del tamaño de los anillos y del tipo y cantidad de heteroátomos."*

Con respecto a la objeción presentada, me permito indicar que, tal y como se menciona en el numeral 4.1 del presente memorial, en la reivindicación 1 se ha limitado la definición de los radicales R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 y L^8 a aquellos que se encuentran debidamente sustentados en la descripción. Asimismo, se ha definido los términos heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo de acuerdo a las enseñanzas de la memoria descriptiva.

Ahora bien, con respecto al radical R^3 , me permito mencionar que éste es plenamente conciso y claro para la persona normalmente versada en la materia, quien al revisar el Ejemplo 161 en donde R^3 es propionamida y el Ejemplo 253 en donde este radical es n-butilo, entendería el alcance de la definición actual de R^3 . Por lo anterior, me permito indicar que la definición de R^3 es conciso y presenta pleno sustento en la descripción.

Finalmente, con respecto al término cicloalquilo, me permito indicar que éste si incluye una limitación apropiada del tamaño de los anillos. De esta forma, por favor tenga en cuenta que en la reivindicación 1 dicho término se define como **cicloalquilo C₃₋₇**. Adicionalmente, éste radical se encuentra plenamente definido en la página 6 de la solicitud PCT.

Presentados estos argumentos, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea dada por superada.

- *"La reivindicación 1 no es clara porque no especifica a que corresponden los radicales R20 y R22."*

A este respecto, me permito indicar que dichos radicales han sido especificados en la reivindicación 1, tal y como se describe en la sección anterior.

Teniendo en cuenta dicha modificación, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea dada por superada.

- *"La reivindicación 3 no es clara porque especifica que R1 puede ser un heterocicloalquilo parcialmente insaturado, sin embargo, esta característica no había sido divulgada en la reivindicación independiente. Se sugiere retirarla. Por otro lado, esta reivindicación incluye el subíndice "p" pero no hay ningún radical que lo contenga."*

Con respecto a la objeción presentada, me permito indicar que en la reivindicación 1 se ha definido el término heterocicloalquilo de la siguiente manera:

"denota un sistema de anillo monovalente saturado o parcialmente insaturado mono o bicíclico de 3 a 9 átomos del anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono."

En este sentido, la expresión objetada es clara a luz de la modificación realizada.

Por otra parte, me permito indicar que el subíndice p ha sido eliminado del capítulo reivindicatorio modificado.

Teniendo en cuenta lo anterior, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

- *"Las reivindicaciones 4, 5 y 6 no son claras porque incluyen para los radicales R⁹ y R¹⁹ (Reiv. 4) el grupo "haloalcoxi C₁₋₇", pero este no se encuentra divulgado en la reivindicación 1 de la cual es dependiente."*

Sobre esta objeción, me permito llamar la atención del Examinador al hecho de que los radicales R⁹ y R¹⁹ en reivindicación 4 se han limitado conforme con las modificaciones realizadas en la reivindicación 1. En ese sentido, R⁹ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₇.

Por lo anterior, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea dada por superada.

- *"La reivindicación 11 define a los compuestos de la siguiente solicitud a partir de su proceso de fabricación, lo cual solo es permitido si no hay otra manera de definirlos, pero este no es el caso, por lo cual no es aceptable, se sugiere retirarla."*

A este respecto, me permito indicar que la reivindicación 11 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado. Por lo tanto, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea dada por superada.

En vista de todo lo discutido anteriormente, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar macrociclos peptídicos contra *Acinetobacter baumannii*. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad y concisión presentadas por el Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado, presentado junto con el presente memorial es totalmente claro, conciso y cuenta con pleno soporte en la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

6. Anexo al presente memorial, me permito presentar una copia de:

- Las **páginas 601 a 636** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **11 reivindicaciones**.
- Documentos de cesión de derecho por parte de los inventores al solicitante.

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

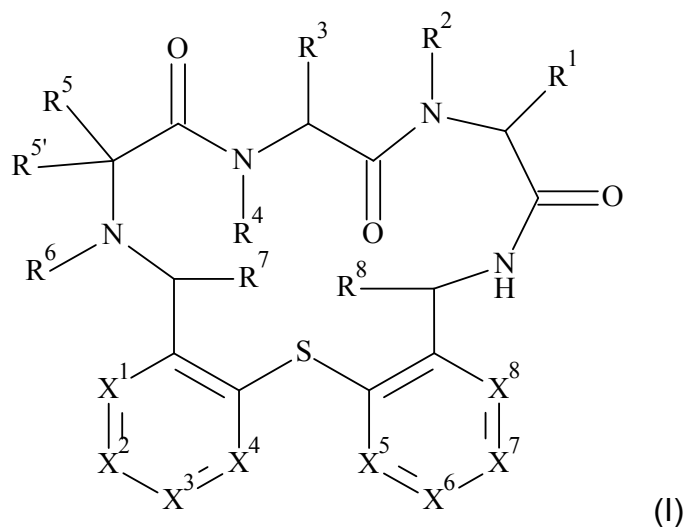
T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde:

X^1 es $C-L^1-R^{11}$ o N,

X^2 es $C-L^2-R^{12}$ o N,

X^3 es $C-L^3-R^{13}$ o N,

X^4 es $C-L^4-R^{14}$ o N, con la salvedad de que no más de tres de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N;

X^5 es $C-L^5-R^{15}$ o N,

X^6 es $C-L^6-R^{16}$ o N,

X^7 es $C-L^7-R^{17}$ o N,

X^8 es $C-L^8-R^{18}$ o N, con la salvedad de que no más de tres de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 sean N;

R^1 es $-(CH_2)_m$ -heteroarilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquilo C_{1-7} ;

R^2 , R^4 y R^6 se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno y alquilo C_{1-7} ;

R^3 es alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_n-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^{20}R^{21}$ o $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_o-NH-C(NH)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-OR^{26}$, $-(CH_2)_o$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-(CH_2)_o$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_o$ -heteroarilo, $-(CH_2)_o$ -arilo, en donde cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} o arilo;

$R^{5'}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno y alquilo C_{1-7} ;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquil $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, hidroxialcoxi C_{1-7} , halo-alcoxi C_{1-7} , $-B(OH)_2$, benciloxi-propinilo ($-C\equiv C-CH_2-O$ -bencilo), cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde heteroarilo está opcionalmente sustituido con un haloalquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ;

R^{17} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquil $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, hidroxialcoxi C_{1-7} , halo-alcoxi C_{1-7} , $B(OH)_2$, benciloxi-prop-1-ino, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un $-NR^{24}R^{25}$, en donde arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre la lista de halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , hidroxialcoxi C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-7} , $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido con alquilo C_{1-7} ;

R^{18} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquil $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre la lista de halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquil $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_r-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_r-OH$, $-CO-NH-(CH_2)_r$ -heterocicloalquilo, $-CO-OH$, $-O-C_{1-7}$ -hidroxialquilo, $-O-(CH_2)_r$ -

CO-OH, -SO₂-alquilo C₁₋₇, -SO₂-NR²⁴R²⁵, heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido con alquilo C₁₋₇;

R²⁰ y R²² se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ y -C(=NH)-NH₂;

R²¹ y R²³ se seleccionan cada uno individualmente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₇;

R²⁴ y R²⁵ se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, y cicloalquilo C₃₋₇;

R²⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o bencilo;

L¹, L², L³, L⁴, L⁵, L⁶, L⁷ y L⁸ se seleccionan cada uno individualmente entre un enlace simple y -CH₂-;

m es 1, 2, 3, o 4;

nes 1, 2, 3, o 4;

oes 0, 1, 2, 3, o 4;

ques 1, 2, 3, o 4;

r es 1, 2, 3, o 4;

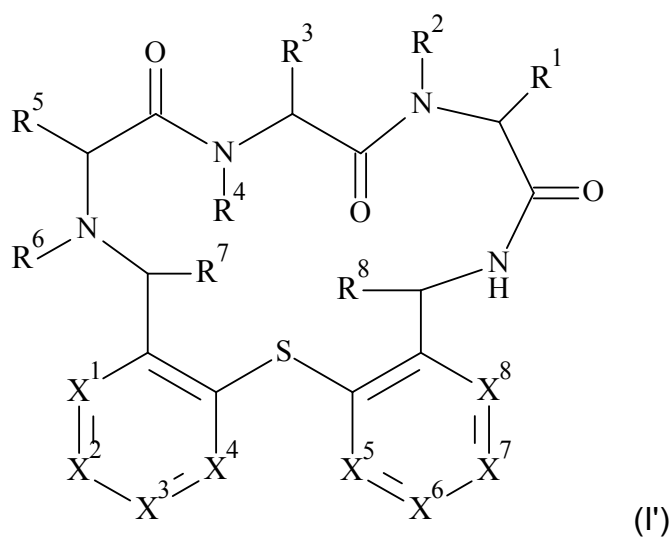
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

cada aparición de "heterocicloalquilo" denota un sistema de anillo monovalente saturado o parcialmente insaturado mono- o bicíclico de 3 a 9 átomos en el anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono;

cada aparición de "heteroarilo" denota un sistema de anillo monovalente heterocíclico aromático mono- o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo los átomos restantes del anillo carbono; y

cada aparición de "arilo" denota un sistema de anillo monovalente carbocíclico aromático mono o bicíclico que comprende de 6 a 10 átomos de anillo de carbono.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene una estructura de fórmula (I')



en donde:

X^1 es $C-L^1-R^{11}$ o N,

X^2 es $C-L^2-R^{12}$ o N,

X^3 es $C-L^3-R^{13}$ o N,

X^4 es $C-L^4-R^{14}$ o N, con la salvedad de que no más de tres de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N;

X^5 es $C-L^5-R^{15}$ o N,

X^6 es $C-L^6-R^{16}$ o N,

X^7 es $C-L^7-R^{17}$ o N,

X^8 es $C-L^8-R^{18}$ o N, con la salvedad de que no más de tres de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 sean N;

R^1 es $-(CH_2)_m$ -heteroarilo, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquilo C_{1-7} ;

R^2 , R^4 y R^6 se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno, y alquilo C_{1-7} ;

R^3 es $-(CH_2)_n-NR^{20}R^{21}$;

R^5 es alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-(CH_2)_o$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_o$ -heteroarilo, $-(CH_2)_o$ -arilo, en donde cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno y alquilo C_{1-7} ;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, hidroxialcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R^{20} y R^{22} se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} y $-C(=NH)-NH_2$;

R^{21} y R^{23} se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno y alquilo C_{1-7} ;

R^{24} y R^{25} se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , y cicloalquilo C_{3-7} ;

L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 y L^8 se seleccionan cada uno individualmente entre un enlace simple y $-CH_2$;

m, n, y o se seleccionan cada uno independientemente entre 1, 2, 3 y 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde:

X^1 es CR^{11} o N,

X^2 es CR^{12} o N,

X^3 es CR^{13} o N,

X^4 es CR^{14} o N, con la salvedad de que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N;

X^5 es CR^{15} o N,

X^6 es CR^{16} o N,

X^7 es CR^{17} o N,

X^8 es CR^{18} o N, con la salvedad de que no más de dos de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 sean N;

R^1 es $-(CH_2)_m$ -heteroarilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo o , alquilo C_{1-7} ;

R^2 , R^4 y R^6 se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno, y alquilo C_{1-7} ;

R^3 es alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_n-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^{20}R^{21}$ o $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$,

$-(CH_2)_o-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_o-NH-C(NH)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-NR^{22}R^{23}$,

$-(CH_2)_o-NH-C(O)-OR^{26}$, $-(CH_2)_o$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_o$ -heteroarilo, $-(CH_2)_o$ -arilo, en donde cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} o arilo;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno y alquilo C_{1-7} ;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquil $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, hidroxialcoxi C_{1-7} , halo-alcoxi C_{1-7} , $-B(OH)_2$, benciloxi-propinilo, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde heteroarilo está opcionalmente sustituido con un haloalquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ;

R^{17} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquil $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, hidroxialcoxi C_{1-7} , halo-alcoxi C_{1-7} , $-B(OH)_2$, benciloxi-propinilo, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un $-NR^{24}R^{25}$, en donde arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres

sustituyentes seleccionados entre la lista de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, hidroxí, alcoxi C₁₋₇, -NR²⁴R²⁵, -SO₂-alquilo C₁₋₇, -SO₂-NR²⁴R²⁵, heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido con alquilo C₁₋₇;

R¹⁸ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxí, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇, -NR²⁴R²⁵, alquil C₁₋₇-NR²⁴R²⁵, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre la lista de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxí, alcoxi C₁₋₇, -NR²⁴R²⁵, alquil C₁₋₇-NR²⁴R²⁵, -CO-NH-(CH₂)_r-NR²⁴R²⁵, -CO-NH-(CH₂)_r-OH, -CO-NH-(CH₂)_r-heterocicloalquilo, -CO-OH, -O-C₁₋₇-hidroxialquilo, -O-(CH₂)_r-CO-OH, -SO₂-alquilo C₁₋₇, -SO₂-NR²⁴R²⁵, heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido con alquilo C₁₋₇;

R²⁰ y R²² se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ y -C(=NH)-NH₂;

R²¹ y R²³ se seleccionan cada uno individualmente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₇;

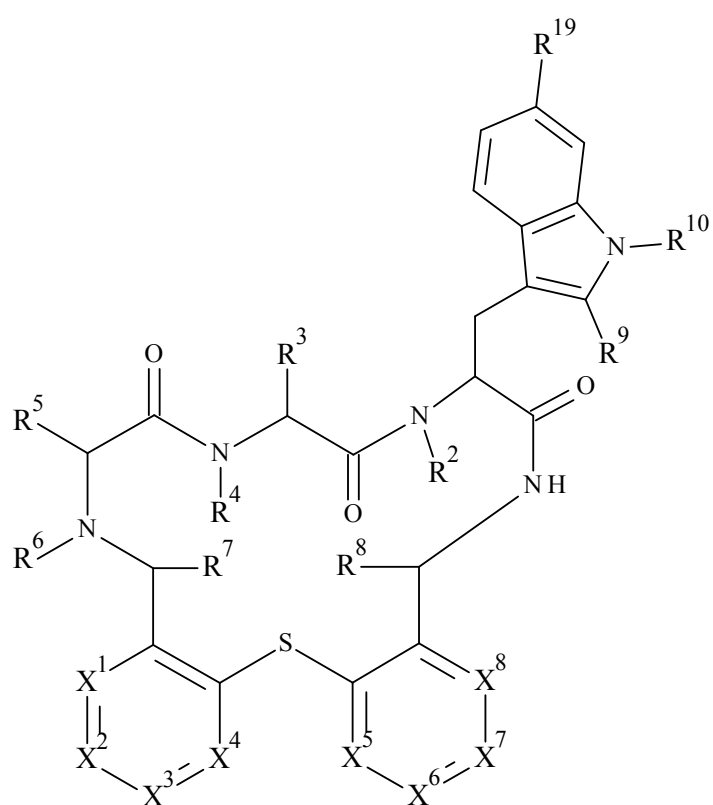
R²⁴ y R²⁵ se seleccionan cada uno de forma individual entre hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, y cicloalquilo C₃₋₇;

R²⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o bencilo;

m, n, o, q y r se seleccionan cada uno individualmente entre 1, 2, 3 y 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto tiene una estructura de fórmula (Ia)



(Ia)

en donde:

X¹ a X⁸, y R² a R⁸ son como se describen en el presente documento;

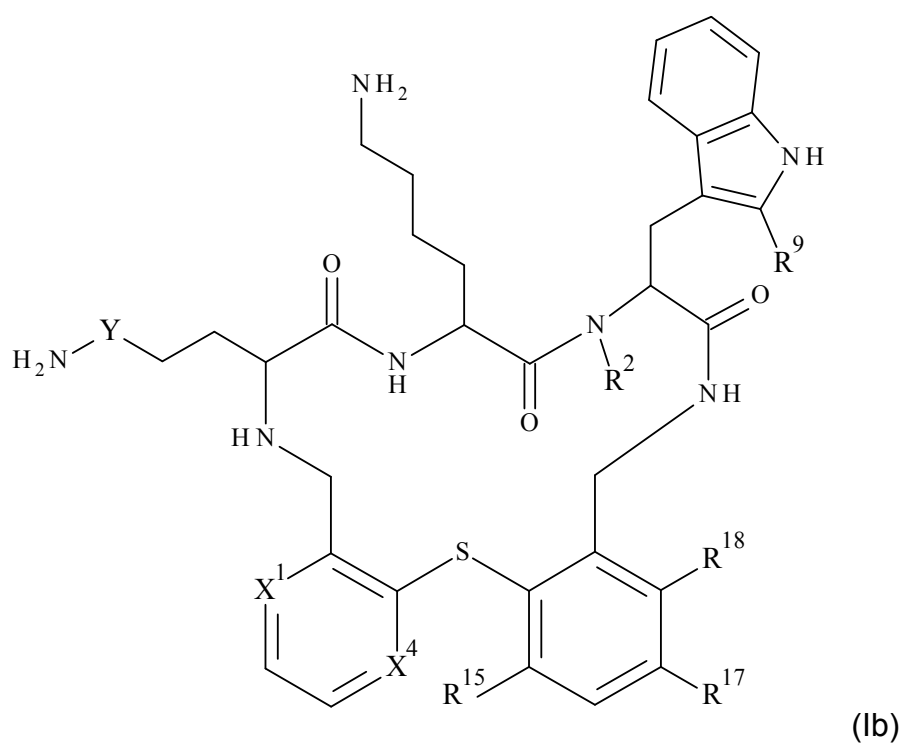
R⁹ es hidrógeno, halo, o alquilo C₁₋₇;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R¹⁹ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₇;

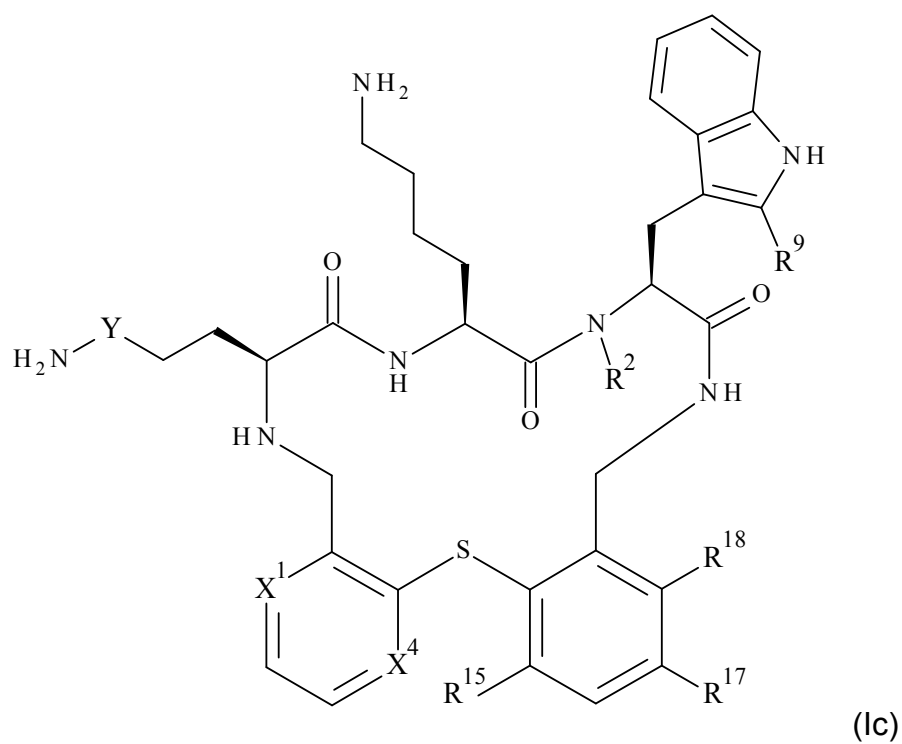
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el compuesto tiene una estructura de fórmula (Ib)



en donde X^1 , X^4 , R^2 , R^{15} , R^{17} , R^{18} y R^9 son como se definen en el presente documento e Y es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CO}-$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el compuesto tiene una estructura de fórmula (lc)



en donde X^1 , X^4 , R^2 , R^{15} , R^{17} , R^{18} y R^9 son como se definen en el presente documento e Y es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CO}-$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde

X^1 es CR^{11} ;

X^2 es CR^{12} ;

X^3 es CR^{13} ;

X^4 es N;

X^5 es CR^{15} ;

X^6 es CR^{16} o X^6 es N;

R^1 es $-(\text{CH}_2)_m$ -indolilo, en donde indolilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquilo C_{1-7} ;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^3 es 3-amino-propilo o 4-amino-butilo;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es $-(\text{CH}_2)_o$ - $\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ o piperidinilo;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno;

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^{11} es hidrógeno o halo;

R^{12} es hidrógeno o halo;

R^{13} es hidrógeno;

R^{14} es hidrógeno;

R^{15} es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-7} o halo-alquilo C_{1-7} ;

R^{16} es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-7} o halo-alquilo C_{1-7} ;

R^{17} es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} o arilo;

R^{18} es hidrógeno, halo o halo-alquilo C_{1-7} ;

R^{19} es hidrógeno o halo;

R^{20} es hidrógeno;

R^{21} es hidrógeno;

R^{22} es hidrógeno, alquilo C_{1-7} y $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$;

R^{23} es hidrógeno;

m es 1;

n es 3 o 4; y

o es 1, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 4 en donde

X¹ es CH o C-halo;

X² es CH o C-halo;

X³ es CH;

X⁴ es CH o N;

X⁵ es CH, C-halo, C-alquilo C₁₋₇ o C-haloalquilo C₁₋₇;

X⁶ es N, CH, C-halo, C-alquilo C₁₋₇ o C-haloalquilo C₁₋₇;

X⁷ es CH, C-halo, C-alquilo C₁₋₇, C-haloalquilo C₁₋₇, C-alcoxi C₁₋₇ o C-arilo;

X⁸ es CH, C-halo o C-haloalquilo C₁₋₇;

R¹ es indolilmetilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre cloro y metilo;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³ es 3-amino-propilo o 4-amino-butilo;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es 3-amino-propilo, 4-metilamino-butilo, guanidinil-metilo o piperidinilo;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R¹⁹ es hidrógeno o halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 seleccionado entre el grupo que consiste en:

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15,18-Bis-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-18-piperidin-4-il-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

N-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-ilmetil]-guanidina;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-5-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-5,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-4-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-5-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(6-cloro-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(6-cloro-1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-13-metil-12-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(6-cloro-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(6-cloro-1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(9S,12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-9,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6,7-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-7-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,7-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-7-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-7-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,7-difluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-4-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-22-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,23-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-difluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-18-(4-metilamino-butil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16,25-dimetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-cloro-22-fluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-fluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,13-dimetil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(9S,12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-9,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-metoxi-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-5,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-terc-butil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-metoxi-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-isopropil-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-fluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-bromo-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-25-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-piridin-3-ilmetil-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-fenil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-bromo-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-bromo-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-bromo-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23,25-bis-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-morfolin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11,16-dimetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11-isopropil-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-11-hidroximetil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11-isobutil-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23--hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(2-metoxi-piridin-4-il)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-7,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-metil-piridin-4-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-11-((S)-1-hidroxi-etil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11,11,16-trimetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-naftalen-2-ilmetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-(6-amino-piridin-3-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-7,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-7,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-5,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-naftalen-1-ilmetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

ácido {(7S,10S,13S)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-13-[(1H-indol-3-il)metil]-12-metil-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidropirido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzotiatetraazacicloheptadecin-18-il}borónico;

(12S,15S,18S)-15-(3-amino-propil)-18-bifenil-4-ilmetil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-19-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(2-amino-etoximetil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-11,14-Bis-(2-amino-etoximetil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(2-amino-etoximetil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-5,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-5,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11R,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-24-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-24-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11R,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-24-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

2-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-acetamida;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-fenil-4-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-pirrolidin-1-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-quinolin-2-ilmetil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(12S,15S,18S)-15,18-bis-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(2-metoxi-piridin-4-il)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23 exaen-11-il]-propionamida;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(5-cloro-1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-morfolin-4-il-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

éster bencílico del ácido {3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propilcarbámico;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-6-(2-cloro-fenil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-piridin-3-il-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-piridin-4-il-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-

triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-

triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-metil-piridin-4-il)-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-

triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-

propionamida;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-pirazin-2-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-

triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-morfolin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-

triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridazin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-

triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridin-2-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-

triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-

triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-1,4-dicloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;

(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-3-cloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-fenil-25-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-12-metil-18-(trifluorometil)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[3,4-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-1-cloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[3,4-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-cloro-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

3-[(11S,14S,17S)-14-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;

3-[(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-fenil-25-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-14-il]-propionamida;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-piridin-2-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-cloro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(6-hidroxi-piridin-3-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tiatetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-5-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-23-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-23-(2-metil-piridin-4-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-metoxi-piridin-4-il)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(4-metanosulfonil-fenil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-(3-amino-pirrolidin-1-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-5-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-fluoro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-(6-metilpiridin-3-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-3-cloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;

[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-ilmetil]-urea;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-23-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-cloro-piridin-4-il)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-fluoro-piridin-4-il)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-23-carbonitrilo;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-(3-benciloxi-prop-1-inil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-fenil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-9-metil-2-morfolino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;

(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-9-metil-4-morfolino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[3,4-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;

(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-(piridin-3-il)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;

(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-(piridin-4-il)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;

(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-bromo-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-morfolino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(7S,10S,13S)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidro-12-metil-13-[(2-metil-1H-indol-3-il)metil]-18-[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-piridinil]pirido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzotietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-morfolino-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-(2-metoxipiridin-4-il)-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-23-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-

tríciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-23-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-

tríciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-23-piridin-3-il-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-

tríciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2,6-difluoropiridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-

tríciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3(8),4,6,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-

tríciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-N-metil-propionamida;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-

tríciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-il]-benzonitrilo;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-(2-metil-piridin-4-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-

tríciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-pirimidin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-

tríciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-

tríciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-23-il]-bencenosulfonamida;

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-23-(4-aminometil-fenil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-(2-metoxipiridin-4-il)-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-morfolino-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-24-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-24-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-22-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-(2-fluoropiridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-(2-amino-piridin-4-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-il]-bencenosulfonamida;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-22-(4-metanosulfonil-fenil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-3-fluoro-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-imidazol-1-il-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-(6-amino-piridin-3-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-23-il]-piridin-2-carbonitrilo;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-(6-hidroxi-piridin-3-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-22-(2-fluoro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11-il]-propionamida;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(1H-pirrol-3-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-23-carbonitrilo;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(4-metanosulfonil-fenil)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-il]-bencenosulfonamida;

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-3-bromo-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-17-(dimetilamino)-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-17-(piridin-3-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

ácido 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-benzoico;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

ácido {4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-fenoxi}-acético;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-22-(4-aminometil-fenil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-22-[3-(2-amino-etil)-fenil]-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-(4-piperazin-1-il-fenil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,2-hexaeno-12,15,18-triona;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-

triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-(4-piperidin-4-il-fenil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-14-(4-metilamino-butil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

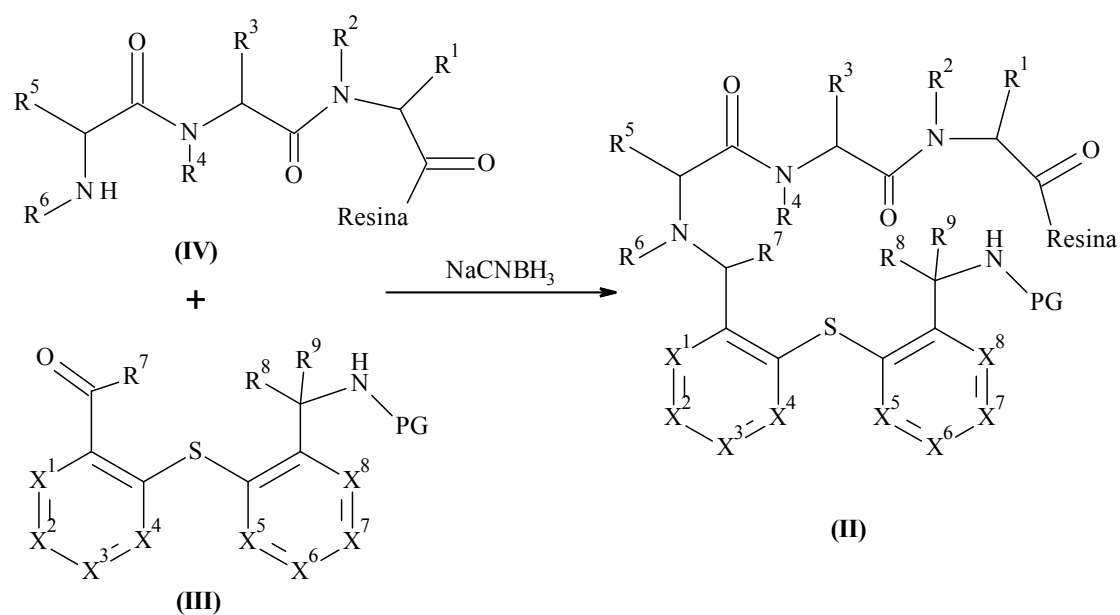
(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-11-(3-hidroxi-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propil)-14-butil-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

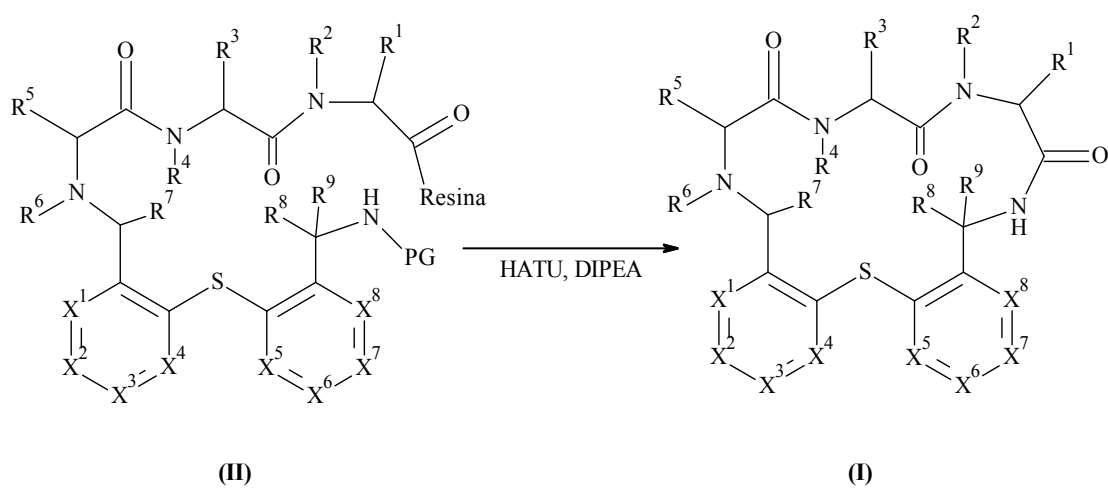
y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10.** Un proceso para la fabricación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) usando cianoborohidruro de sodio (NaCNBH_3) para proporcionar un compuesto de fórmula (II);



b) escindir el grupo protector (PG) y la resina del compuesto de fórmula (II);



c) seguido de ciclación del compuesto escindido de fórmula (II) usando HATU y base de Hünig.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

CONTRATO DE TRASPASO

Yo/Nosotros, el(los) abajo firmante(s)

Inventor(es)

- 1. Alexander Alanine, ciudadano Británico,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basilea, Suiza
- 2. Konrad Bleicher, ciudadano Alemán,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basilea, Suiza
- 3. Sabine Kolczewski, ciudadana Alemán,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basilea, Suiza
- 4. Carsten Kroll, ciudadano Alemán,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basilea, Suiza
- 5. Adrian Schaeublin, ciudadano Suizo,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basilea, Suiza
- 6. Claudia Zampaloni, ciudadana Italiana,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basilea, Suiza

Empleado por:

- F. Hoffmann-La Roche AG
- F. Hoffmann-La Roche AG
- F. Hoffmann-La Roche AG
- F. Hoffmann-La Roche AG
- F. Hoffmann-La Roche AG
- F. Hoffmann-La Roche AG

en lo sucesivo, CEDENTE(S), declaro(declaramos) por la presente que soy/somos el(los) inventor(es) conjunto(s) junto con

Inventor(es)

- Julien BEIGNET
- Stephen JACKSON
- Dwight MACDONALD
- Helmut THOMAS
- Amal WAHHAB

Empleado por:

- Tranzyme Pharma, Inc.
- Tranzyme Pharma, Inc.
- Tranzyme Pharma, Inc.
- Tranzyme Pharma, Inc.
- Tranzyme Pharma, Inc.

en lo sucesivo CO-INVENTOR(ES) de la invención titulada:

MACROCICLOS PEPTÍDICOS CONTRA ACINETOBACTER BAUMANNII

para la cual una(s) solicitud(es) de prioridad fue(fueron) presentada con la

Oficina de Patentes

Oficina Europea de Patentes

como se describe a continuación:

No caso.	País	Fecha de Presentación	No. de Serie
P3249	EP	Octubre 27, 2015	15191743.2

El(los) CEDENTE(S) reconoce(n) la transferencia anterior a

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124 4070
Basilea
Suiza

en lo sucesivo, el CESIONARIO, de todos los derechos, títulos e intereses en, para y derivados de las invenciones reveladas en la(s) solicitud(es) de prioridad expuesta(s) anteriormente en virtud de la ley, contrato u otro.

En lo que respecta al derecho, el título y el interés del(de los) CEDENTE(S) en, para, y derivados de las invenciones reveladas en la(s) solicitud(es) de patente expuesta(s) anteriormente, pueden no haber sido transferidos al CESIONARIO, el(los) CEDENTE(S) por la presente CEDE(N) todos los derechos, títulos e intereses en, para y derivados de la invención y de la(s) solicitud(es) de prioridad anterior(es), incluido el derecho a reivindicar prioridad.

El traspaso de los derechos del(de los) CO-INVENTOR(ES) está sujeto a un contrato de traspaso por separado. El(los) CEDENTE(S) aprueba(n) explícitamente ese traspaso.

El CESIONARIO, en virtud de este traspaso, a través del mismo, tendrá el derecho exclusivo y está plenamente autorizado a reivindicar la prioridad de la(s) solicitud(es) de prioridad expuestas anteriormente, para solicitar, obtener y poseer patentes en todo el mundo en su propio nombre y a sus propios costos que reivindicuen la prioridad y se basen en su totalidad o en parte en la(s) solicitud(es) de prioridad, para mantener cualquier patente otorgada al respecto y descontinuar cualquier patente o solicitud de patente según lo considere apropiado.

El CESIONARIO y el CEDENTE reconocen, confirman y acuerdan que el CEDENTE ha sido compensado de manera completa y adecuada por todos los derechos otorgados o cedidos al CESIONARIO a continuación.

Este acuerdo se registrará e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre la Venta Internacional de Bienes con fecha del 11 de abril de 1980. Los tribunales competentes de la ciudad de Basilea, Suiza, tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

<u>Basilea, 19/05/2016</u>	<u>Ilegible</u>
Lugar, Fecha	Alexander Alanine
<u>Basilea, 23/05/2016</u>	<u>Ilegible</u>
Lugar, Fecha	Konrad Bleicher
<u>Basilea, 24/05/2016</u>	<u>Ilegible</u>
Lugar, Fecha	Sabine Kolczewski
<u>Basilea, 23/05/2016</u>	<u>Ilegible</u>
Lugar, Fecha	Carsten Kroll
<u>Basilea, 23/05/2016</u>	<u>Ilegible</u>
Lugar, Fecha	Adrian Schaeublin
<u>Basilea, 27/05/2016</u>	<u>Ilegible</u>
Lugar, Fecha	Claudia Zampaloni

CESIONARIO

F. Hoffmann-La Roche AG

<u>Basilea, Mayo 30, 2016</u>	<u>Ilegible</u>
Lugar, Fecha	Antonio Natoli Ina Gengelbach
	Representante Obligatoria
	de Procuración

Legalización

El Notario Público abajo firmante del Cantón de Basilea-Ciudad (Suiza), Dr. Cristoph Nertz, por medio de la presente legaliza la firma al dorso de

F. Hoffmann-La Roche AG, una Sociedad Anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), provista por

El Señor **Alexander Alanine**, ciudadano Británico y residente en Brinckheim (Francia),

El Señor **Konrad Bleicher**, ciudadano Alemán y residente en Freiburg (Alemania),
La Señora **Sabine Kolczewski**, ciudadana Alemana y residente en Lörrach (Alemania),

El Señor **Carsten Kroll**, ciudadano Alemán y residente en Basilea (Alemania),

El Señor **Adrian Schaeublin**, ciudadano de Bennwil y residente en Hölstein (Suiza)

La Señora **Claudia Zampaloni**, ciudadana Italiana, residente en Basilea

Él certifica que las personas nombradas están empleadas por F. Hoffmann-La Roche AG, una Sociedad por Acciones con domicilio legal en Basilea (Suiza).

Él también legaliza la firma al dorso de

F. Hoffmann-La Roche AG, una Sociedad Anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), representada por

El Señor Antonio Natoli, ciudadano de y residente en Basilea (Suiza), y

La Señora Ina Gengelback, ciudadana Alemana, residente en Grenzach-Wyhlen (Alemania),

ambos debidamente autorizados para firmar documentos en los que la propiedad de la empresa está enajenada.

Firmantes y firmas conocidas personalmente.

Basilea (Suiza), este 3.º (tercer) día del mes de junio de 2016 (dos mil dieciséis).



Firma Ilegible

BR 647/2016

**ASSIGNMENT AGREEMENT**

I/We, the undersigned

Inventor(s)

1. Alexander Alanine, a British citizen,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel, Switzerland
2. Konrad Bleicher, a German citizen,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel, Switzerland
3. Sabine Kolczewski, a German citizen,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel, Switzerland
4. Carsten Kroll, a German citizen,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel, Switzerland
5. Adrian Schaeublin, a Swiss citizen,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel, Switzerland
6. Claudia Zampaloni, an Italian citizen,
c/o F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel, Switzerland

Employed by:

F. Hoffmann-La Roche AG
F. Hoffmann-La Roche AG
F. Hoffmann-La Roche AG
F. Hoffmann-La Roche AG
F. Hoffmann-La Roche AG
F. Hoffmann-La Roche AG

hereinafter ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are joint inventor(s) together with

Inventor(s)

Julien BEIGNET
Stephen JACKSON
Dwight MACDONALD
Helmut THOMAS
Amal WAHHAB

Employed by:

Tranzyme Pharma, Inc.
Tranzyme Pharma, Inc.
Tranzyme Pharma, Inc.
Tranzyme Pharma, Inc.
Tranzyme Pharma, Inc.

hereinafter CO-INVENTOR(S)

of the invention entitled:

PEPTIDE MACROCYCLES AGAINST ACINETOBACTER BAUMANNII

for which (a) priority application(s) was (were) filed with the

Patent Office

European Patent Office

as outlined below:

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
P32499	EP	27 October 2015	15191743.2

ASSIGNOR(S) acknowledge(s) the previous transfer to

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

hereinafter ASSIGNEE, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the inventions disclosed in the priority application(s) set forth above by operation of law, contract, or otherwise.

As far as right, title, and interest of the ASSIGNOR(S) in, to, and deriving from the inventions disclosed in the patent application(s) set forth above may not have been transferred to ASSIGNEE, ASSIGNOR(S) herewith assign(s) to ASSIGNEE all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention and to the above priority application(s), including the right to claim priority.

The assignment of the rights of the CO-INVENTOR(S) is subject to a separate assignment agreement. ASSIGNOR(S) explicitly approve(s) that assignment.

ASSIGNEE by virtue of this assignment thereof shall have the exclusive right and is fully entitled to claim priority of the priority application(s) set forth above, to apply for, obtain, and own patents worldwide in its own name and at its own costs that claim priority to and are based in whole or in part on the priority application(s), to maintain any patent granted thereupon and to discontinue any patents or patent applications as it deems appropriate.

ASSIGNEE and ASSIGNOR hereby acknowledge, confirm, and agree that ASSIGNOR has been fully and adequately compensated for all rights granted or assigned to ASSIGNEE hereunder.

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated April 11, 1980. The competent courts of Basel City, Switzerland shall have exclusive jurisdiction.

ASSIGNOR(S)

Basel, 19/05/2016

Place, Date

Alexander Alanine

Alexander Alanine

Basel, 23/05/2016

Place, Date

Konrad Bleicher

Konrad Bleicher

Basel, 24.5.2016

Place, Date

Sabine Kolczewski

Sabine Kolczewski

BASEL, 23.05.2016

Place, Date

Carsten Kroll

Carsten Kroll

BASEL, 23/05/2016

Place, Date

ADRIAN SCHAEUBLIN

Adrian Schaeublin

BASEL, 27.05.2016

Place, Date

Claudia Zampaloni

Claudia Zampaloni

ASSIGNEE

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel May 30, 2016

Place, Date

Antonio Natoli

Antonio Natoli
Holder of procuration

Ina Gengelbach

Ina Gengelbach
Mandatory

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Dr. Christoph Nertz, herewith legalizes the overleaf signatures of

Mister **Alexander Alanine**, British citizen, residing in Brinckheim (France),

Mister **Konrad Bleicher**, German citizen, residing in Freiburg (Germany),

Miss **Sabine Kolczewski**, German citizen, residing in Lörrach (Germany),

Mister **Carsten Kroll**, German citizen, residing in Basel (Germany),

Mister **Adrian Schaeublin**, citizen of Bennwil and residing in Hölstein (Switzerland),

Miss **Claudia Zampaloni**, Italian citizen, residing in Basel.

He certifies that the named persons are in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland).

He also legalizes the overleaf signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Ina Gengelbach, German citizen, residing in Grenzach-Wyhlen (Germany),

both duly entitled to sign documents wherein property of the company is alienated.

Signers and signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 3rd (third) day of June 2016 (two thousand and sixteen)



BR 647/2016

Declaración de Inventores

Yo/Nosotros, el(los) abajo firmante(s)

Inventor(es)

Taishan HU, ciudadano Chino,
c/o Roche R&D Center (China) Ltd.
Edificio 5, No. 720, Cailun Road
Shanghai, 201203, China

Empleado por:

Roche R&D Center (China) Ltd.

Hong SHEN, ciudadano Americano,
c/o Roche R&D Center (China) Ltd.
Edificio 5, No. 720, Cailun Road
Shanghai, 201203, China

Roche R&D Center (China) Ltd.

en lo sucesivo, INVENTOR(ES), declaro(declaramos) por la presente que soy/somos el(los) único(s) inventor(es) de la invención titulada:

MACROCICLOS PEPTÍDICOS CONTRA ACINETOBACTER BAUMANNII

para la cual una(s) solicitud(es) de prioridad fue(fueron) presentada(s) con la

Oficina de Patentes

Oficina de Estado de Propiedad Intelectual de la República Popular de China

como se describe a continuación:

No caso.	País	Fecha de Presentación	No. de Serie
P3249	WO	26.09.2016	PCT/CN2016/100125

El(los) INVENTOR(ES) reconoce(n) y confirma(n) que

Roche R&D Center (China) Ltd.
Edificio 5, No. 720, Cailun Road
Shanghai, 201203,
China

en lo sucesivo, el EMPLEADOR, es propietario de todos los derechos, títulos e intereses en, para y derivados de las invenciones reveladas en la(s) solicitud(es) de prioridad expuesta(s) anteriormente y que yo/nosotros estoy(estamos) de acuerdo con las estipulaciones provistas en el “Acuerdo de Confidencialidad y PI” en vista del “Servicio de Invención” entre el EMPLEADOR y yo(nosotros).

En lo que respecta al derecho, el título y el interés del(de los) INVENTOR(ES) en, para, y derivados de las invenciones reveladas en la(s) solicitud(es) de patente expuesta(s) anteriormente, pueden no haber sido propiedad del EMPLEADOR, el(los) INVENTOR(ES) por la presente CEDE(N) al EMPLEADOR todos los derechos, títulos e intereses en, para y derivados de la invención y de la(s) solicitud(es) de prioridad anterior(es), incluido el derecho a reivindicar prioridad.

El EMPLEADOR, en virtud de este traspaso, a través del mismo, tendrá el derecho exclusivo y está plenamente autorizado a reivindicar la prioridad de la(s) solicitud(es) de prioridad expuesta(s) anteriormente, para solicitar, obtener y ser propietario de patentes en todo el mundo en su propio nombre y a sus propios costos que reivindiquen la prioridad y se basen en su totalidad o en parte en la(s) solicitud(es) de prioridad, para mantener cualquier patente otorgada al respecto y discontinuar cualquier patente o solicitud de patente según lo considere apropiado.

INVENTOR(ES)

Shanghai, 2016/9/29
Lugar, Fecha

Ilegible
Taishan HU

Shanghai, 2016/9/29
Lugar, Fecha

Ilegible
Hong SHEN

EMPLEADOR

F. Hoffmann-La Roche AG

Shanghai, 2016/9/29
Lugar, Fecha

Ilegible

Traducción

CERTIFICADO NOTARIAL

(2016) H.D.Z. W.Z.No.57434

Solicitante:

HU Taishan, hombre, nacido el 5 de marzo de 1973

No. de Identificación de Ciudadanía: 220104197303052611

HONG SHEN, varón, nacido el 16 de septiembre de 1974,

Pasaporte Estadounidense: 488870999

Roche R&D Center (China) Ltd.

Domicilio: No. 5, Carril 720, Cailun Rd Zhangjian High-Tech Park,

Shanghai

Representante Legal: ALEXANDER DAVID HARDY

Agente Encargado: ZHU Yingxian, hombre, nacido el 30 de abril de 1976,

No. de Identificación de Ciudadanía: 320525197604303012

Materia Autenticada por Notario: Firma

Esto es para certificar que HU Taishan, HONG SHEN y ZHU Yingxian, quien es el agente encargado de Roche R&D Center (China) Ltd., colocaron las firmas respectivas en la Declaración de Inventores anterior en Shanghai el 29 de septiembre de 2016 y las firmas mencionadas anteriormente son auténticas.

SHEN Yuming (Sello)

Notario Público

República Popular de China

Oficina del Notario Público de Shanghai Oriental

(Sello)

Octubre 9 de 2016

公 证 书

中华人民共和国上海市东方公证处

Declaration of Inventors

I/We, the undersigned

Inventor(s)

Taishan HU, a Chinese citizen,
c/o Roche R&D Center (China) Ltd.
Building 5, No. 720, Cailun Road
Shanghai, 201203, China

Employed by:

Roche R&D Center (China) Ltd

Hong SHEN, an US citizen,
c/o Roche R&D Center (China) Ltd.
Building 5, No. 720, Cailun Road
Shanghai, 201203, China

Roche R&D Center (China) Ltd

hereinafter INVENTOR(S), herewith declare that I am/we are the sole inventor(s)

of the invention entitled:

PEPTIDE MACROCYCLES AGAINST ACINETOBACTER BAUMANNII

for which (a) priority application(s) was (were) filed with the

Patent Office

State Intellectual Property Office of the People's Republic of China

as outlined below:

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
P32499	WO	26.09.2016	PCT/CN2016/100125

INVENTOR(S) acknowledge(s) and confirm(s) that

Roche R&D Center (China) Ltd.
Building 5, No. 720, Cailun Road
Shanghai, 201203
China

hereinafter EMPLOYER, owns all right, title, and interest in, to and deriving from the inventions disclosed in the priority application(s) set forth above and that I/we agree to the provisions provided in the "Confidentiality and IP Agreement" regarding "Service Invention" between me/us and EMPLOYER.

As far as right, title, and interest of the INVENTOR(S) in, to, and deriving from the inventions disclosed in the patent application(s) set forth above may not have been owned by EMPLOYER, INVENTOR(S) herewith assign(s) to EMPLOYER all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention and to the above priority application(s), including the right to claim priority.

EMPLOYER by virtue of this assignment thereof shall have the exclusive right and is fully entitled to claim priority of the priority application(s) set forth above, to apply for, obtain, and own patents worldwide in its own name and at its own costs that claim priority to and are based in whole or in part on the priority application(s), to maintain any patent granted thereupon and to discontinue any patents or patent applications as it deems appropriate.

INVENTOR(S)

Shanghai, 2016/9/29
Place, Date

Taishan Hu 胡泰山
Taishan HU

Shanghai, Sept. 29, 2016
Place, Date

Hong SHEN
Hong SHEN

EMPLOYER

Roche R&D Center (China) Ltd.

Shanghai, Sept. 29, 2016
Place, Date

Yiguo Zhang 张毅国
Yiguo ZHANG

公 证 书

(2016)沪东证外字第 57434 号

申请人：胡泰山，男，一九七三年三月五日出生

公民身份号码：220104197303052611

HONG SHEN，男，一九七四年九月十六日出生

美国护照号码：488870999

罗氏研发（中国）有限公司

住所：上海市张江高科技园区蔡伦路七二〇弄五号

法定代表人：ALEXANDER DAVID HARDY

委托代理人：朱颖先，男，一九七六年四月三十日出生

公民身份号码：320525197604303012

公证事项：签名

兹证明胡泰山、HONG SHEN、罗氏研发（中国）有限公司的
委托代理人朱颖先于二〇一六年九月二十九日在上海市，分别
在前面的《Declaration of Inventors》上签名，上述签名行
为均属实。

中华人民共和国上海市东方公证处

公 证 员

沈宇明



1191003993

Translation

NOTARIAL CERTIFICATE

(2016)H.D.Z.W.Z.No.57434

Applicant:

HU Taishan, male, born on March 5, 1973

Citizen ID No.: 220104197303052611

HONG SHEN, male, born on September 16, 1974

American Passport No.: 488870999

Roche R&D Center (China) Ltd.

Domicile: No. 5, Lane 720, Cailun Rd., Zhangjiang High-tech Park, Shanghai

Legal Representative: ALEXANDER DAVID HARDY

Entrusted Agent: ZHU Yingxian, male, born on April 30, 1976, Citizen ID No.: 320525197604303012

Notarized Matter: Signature

This is to certify that HU Taishan, HONG SHEN, and ZHU Yingxian who is the entrusted agent of Roche R&D Center (China) Ltd., affixed respective signatures to the foregoing Declaration of Inventors in Shanghai on September 29, 2016 and the aforesaid signatures are genuine.

SHEN Yuming (Seal)

Notary Public

The People's Republic of China

Shanghai Oriental Notary Public Office

(Seal)

October 9, 2016

CONTRATO DE TRASPASO

Ocera Therapeutics, Inc. ("CEDENTE") una corporación debidamente organizada conforme a las leyes de los Estados Unidos de América y que tiene su sede principal de negocios en 525 University Avenue, Oficina 610, Palo Alto, CA 94301, Estados Unidos de América

por la presente cede a

F. Hoffmann-La Roche AG ("CESIONARIO") una corporación debidamente organizada de acuerdo con las leyes de Suiza, y que tiene su sede principal en 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza

por una contraprestación válida y onerosa pagada al CEDENTE por el CESIONARIO, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por el presente, todos los derechos, títulos e intereses en, para y derivados de la(s) invención(es) revelada(s) en el conjunto de solicitudes de patente expuestas continuación para todos los países del mundo en virtud de la ley, contrato u otro, y cualquier Título de Patente que se pueda otorgar en lo sucesivo en todos los países del mundo, incluidas cualquier solicitud de prioridad, divisiones, renovaciones, continuaciones en su totalidad o en parte, sustituciones, conversiones, reemisiones, reexaminaciones, prolongaciones o extensiones de las mismas.

En lo que respecta al derecho, el título y el interés del CEDENTE en, para, y derivados de la(s) invención(es) revelad (s) en la(s) solicitud(es) de patente que se detallan a continuación, pueden no haber sido transferidos, por una contraprestación válida y onerosa pagada al CEDENTE por el CESIONARIO, cuyo recibo y suficiencia se reconocen en el presente documento, el CEDENTE por la presente cede, vende y transfiere al CESIONARIO, y a los sucesores y cesionarios del CESIONARIO y, para todos los países del mundo, todos los derechos, títulos e intereses del CEDENTE en, para y derivados de la(s) invención(es) descrita(s) en la(s) solicitud(es) de patente que se enumeran a continuación, incluidas las divisiones, renovaciones, continuaciones en su totalidad o en parte, sustituciones, conversiones, reemisiones, reexaminaciones, prolongaciones o extensiones de las mismas, u otras solicitudes de patentes que reivindiquen el beneficio de la fecha de presentación de la(s) siguiente(s) solicitud(es) de patente:

No caso.	País	Fecha de Presentación	No. de Serie
P3249	EP	Octubre 27, 2015	15191743.2

titulada

MACROCICLOS PEPTÍDICOS CONTRA ACINETOBACTER BAUMANNII

El CESIONARIO, en virtud de ete Traspaso, tendrá el derecho de presentar y ser propietario de solicitudes de patentes que reivindiquen la prioridad y se basen en su totalidad o en parte en la(s) solicitud(es) de patente citada anteriormente en todos los países del mundo y de ser propietario de Títulos de Patente emitidos por las mismas. En consecuencia, el CEDENTE por el presente autoriza y solicita a las oficinas de patentes emitir cualquier Título de patente que se pueda emitir para dichas solicitudes de patente, incluidas las divisiones, renovaciones, continuaciones en todo o en parte, sustituciones, conversiones, reemisiones, reexaminaciones, prolongaciones o extensiones de las mismas, para el CESIONARIO sus sucesores y cesionarios.

El CEDENTE por la presente se compromete y acuerda con el CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios, que el CEDENTE no ejecutará ningún escrito ni realizará ningún acto en conflicto con este traspaso, y el CEDENTE acuerda además que, sin cargo alguno para dicho CESIONARIO, pero a costa del CESIONARO, cooperará con el CESIONARIO en el procesamiento de dichos Títulos de Patentes y/o solicitudes, ejecutará, verificará, acusará recibo y entregará todos los documentos adicionales, incluidas las solicitudes de Títulos de Patente y para la reemisión de los mismos, y los instrumentos de cesión y transferencia de los mismos, y realizará dichos otros actos tal como el CESIONARIO legalmente lo pueda solicitar, para obtener o mantener los Títulos de Patente para dicha invención y mejora en cualquiera y todos los países, y otorgarle el título en dicho CESIONARIO, o sucesores y cesionarios del CESIONARIO.

Este acuerdo se registrá e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre la Venta Internacional de Bienes con fecha del 11 de abril de 1980. Los tribunales competentes de la ciudad de Basilea, Suiza, tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE

Ocera Therapeutics, Inc.

Palo Alto, CA, Sep 15, 2016
Lugar, Fecha

Ilegible
Firmas: *Ilegibles*

CESIONARIO

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Sep 28, 2016
Lugar, Fecha

Ilegible
Antonio Natoli Ina Gengelbach
Representante Obligatoria
de Procuración

Legalización

El Notario Público abajo firmante del Cantón de Basilea-Ciudad (Suiza), Dr. Christoph Nertz, por medio de la presente legaliza la firma al dorso de

F. Hoffmann-La Roche AG, una Sociedad por Acciones con domicilio legal en Basilea (Suiza), representada por

El Señor Antonio Natoli, ciudadano de y residente en Basilea (Suiza), y
La Señora Ina Gengelback, ciudadana Alemana, residente en Grenzach-Wyhlen (Alemania),

ambos debidamente autorizados para firmar documentos en los que la propiedad de la empresa está enajenada.

Firmantes y firmas conocidas personalmente.

Basilea (Suiza), este 5.º (quinto) día del mes de octubre de 2016 (dos mil dieciséis).



Firma Ilegible

BR 1323/2016

RECONOCIMIENTO

Un notario público u otro funcionario que complete este certificado verifica solo la identidad de la persona que firmó el documento al que se adjunta este certificado, y no la veracidad, exactitud o validez de ese documento.

Estado de California
Condado de San Mateo

El Septiembre 15, 2016 delante de mí, Alisa b. Sosnick, Notaria Público (*inserte el nombre y el título del oficial*) apareció personalmente Gaurav Aggarwal, quien me demostró en base a la evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está(n) suscrito(s) al instrumento adjunto y me reconoció que él/ella/ellos ejecutaron el mismo en su/sus capacidad(es) autorizada(s), y que, mediante su firma(s) en el instrumento, la(s) persona(s), o la entidad en cuyo nombre la(s) persona(s) actuó(aron), ejecutó(aron) el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es verdadero y correcto.

Atestigua mi firma y sello oficial

Firma: (ilegible)

(Sello)





ASSIGNMENT AGREEMENT

Ocera Therapeutics, Inc. ("ASSIGNOR") a corporation duly organized under the laws of United States of America and having its principal place of business at 525 University Avenue, Suite 610, Palo Alto, CA 94301, United States of America

hereby assigns to

F. Hoffmann-La Roche AG ("ASSIGNEE") a corporation duly organized under the laws of Switzerland, and having its principal place of business at 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

for good and valuable consideration paid to ASSIGNOR by ASSIGNEE, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention(s) disclosed in the patent application(s) set forth below for all countries of the world by operation of law, contract, or otherwise, and any Letters Patent which may hereafter be granted on the same in all countries of the world including any application claiming priority, divisions, renewals, continuations in whole or in part, substitutions, conversions, reissues, reexaminations, prolongations or extensions thereof.

As far as the right, title, and interest of ASSIGNOR in, to, and deriving from the invention(s) disclosed in the patent application(s) set forth below may not have been transferred, for good and valuable consideration paid to ASSIGNOR by ASIGNEE, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR hereby assigns, sells and transfers to ASSIGNEE, and to ASSIGNEE'S successors and assigns, for all countries of the world all of ASSIGNOR'S right, title and interest in, to, and deriving from the invention(s) described in the patent application(s) listed below, including any divisions, renewals, continuations in whole or in part, substitutions, conversions, reissues, reexaminations, prolongations or extensions thereof, or other patent applications claiming the benefit of the filing date of the following patent application(s):

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
P32499	EP	27 October 2015	15191743.2

entitled

PEPTIDE MACROCYCLES AGAINST ACINETOBACTER BAUMANNII

ASSIGNEE, by virtue of this Assignment, shall have the right to file and own patent applications that claim priority to and are based in whole or in part on the patent application(s) cited above in all countries of the world and to own Letters Patents that issue thereon. Accordingly, ASSIGNOR hereby authorizes and requests the patent offices to issue any Letters Patent which may issue for such patent applications, including any divisions, renewals, continuations in whole or in part, substitutions, conversions, reissues, reexaminations, prolongations or extensions thereof, to ASSIGNEE, its successors and assigns.

ASSIGNOR does hereby covenant and agree with ASSIGNEE, its successors and assigns, that ASSIGNOR will not execute any writing or do any act conflicting with this assignment, and ASSIGNOR further agrees that he will, without charge to said ASSIGNEE, but at ASSIGNEE'S expense, cooperate with ASSIGNEE in the prosecution of said Letters Patent and/or applications, execute, verify, acknowledge and deliver all such further papers, including applications for Letters Patent and for the reissue thereof, and instruments of assignment and transfer thereof, and will perform such other acts as ASSIGNEE lawfully may request, to obtain or maintain Letters Patent for said invention and improvement in any and all countries, and to vest title thereto in said ASSIGNEE, or ASSIGNEE'S successors and assigns.

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated April 11, 1980. The competent courts of Basel City, Switzerland shall have exclusive jurisdiction.

ASSIGNOR**Ocera Therapeutics, Inc.**Palo Alto, CA Sep 15, 2016

Place, Date

Signatures


Gaurav Agarwal
Chief Business Officer**ASSIGNEE****F. Hoffmann-La Roche AG**Basel, September 28, 2016

Place, Date

Signatures


Antonio Natoli
Holder of procuration
Ina Gengelbach
Mandatory

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Dr. Christoph Nertz, herewith legalizes the overleaf signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Ina Gengelbach, German citizen, residing in Grenzach-Wyhlen (Germany),

both duly entitled to sign documents wherein property of the company is alienated.

Signers and signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 5th (fifth) day of October 2016 (two thousand and sixteen).



BR 1323/2016

ACKNOWLEDGMENT

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California
County of San Mateo)

On September 15, 2016 before me, Alisa B. Sosnick, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Gaurav Aggarwal,
who 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.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing
paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature Alisa B. Sosnick (Seal)

