

150  
1

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00000412 0000001

Folios: 29

Fecha (ACT): 2000-04-07 16:38:23

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Re: P1.-GLAXO GROUP LIMITED Y UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF  
CONSULTANTS LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención para  
"ANALOGOS DE (1R,cis)-4-(6-AMINO-9H-PURIN-9-IL)-2-  
CICLOPENTENO-1-METANOL COMO AGENTES ANTIVIRALES"  
A.61.-Expediente número 00-008.412.

1. Me refiero a la solicitud arriba nombrada de fecha 9 de Febrero de 2000 y al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado el 2 de Marzo de 2000.
2. Por medio del presente atentamente manifiesto a usted que, debidamente autorizado por mi poderdante, **excluyo** de la presente solicitud la reivindicación **25**.
3. Con respecto a la objeción del señor Examinador de acuerdo con la cual **"Las reivindicaciones 10 y 11 no son claras en la parte donde dice "y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo.", porque no se sabe a cuales "derivados" se refiere inequívocamente"**, atentamente llamo la atención del señor Examinador al hecho de que las reivindicaciones 10 y 11 no son las únicas que incluyen la expresión "Derivados farmacéuticamente aceptables del mismo". Las reivindicaciones 1 y 2 también incluyen dicha expresión, y por ende, no se entiende porque el señor Examinador solamente dirigió su atención a las reivindicaciones 10 y 11.

De otra parte, la expresión objetada por el señor Examinador se encuentra claramente definida en las páginas 18 y 19 de la descripción, como **cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, sal de un éster, u otro derivado de un**

compuesto de esta invención que, durante la administración a un receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo inhibitoriamente o residuo del mismo. Los derivados y profármacos particularmente adecuados son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención cuando estos se administran a un mamífero, esto es, permitiendo que un compuesto administrado oralmente sea absorbido más rápidamente en la sangre, o que incrementan la liberación del compuesto principal a un compartimento biológico, esto es, el cerebro o el sistema linfático, en relación con las especies principios.

De esta manera, atentamente llamo su atención al hecho de que **el término "derivado farmacéuticamente aceptable" es perfectamente claro y bien conocido para una persona versada en la materia y esta perfectamente definido dentro de la presente invención.** Dicha expresión es lo suficientemente evidente para que la persona versada en la técnica lo lleve a la práctica sin mayores inconvenientes, esto es, mediante experimentos simples y razonables. Además, es un término que es ampliamente utilizado en el campo de las Patentes. Para tal efecto, ver por ejemplo, la patente **EP 0 513 917**, de la cual se anexa copia de la carátula y parte de las reivindicaciones. El Examinador puede notar que en la reivindicación 1 se protege el compuesto de fórmula (I) y al final de dicha reivindicación se establece **"o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo"**. Es decir, derivados de los compuestos allí citados que también están dentro del alcance de la invención.

Adicionalmente, llamo la atención al hecho de que negar la protección de derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), particularmente de los compuestos específicos de las reivindicaciones 10 y 11, privaría al solicitante de protección significativa para su invención. Es extremadamente difícil, sino imposible, encontrar un término químico específico o pluralidad de términos para definir a aquellos derivados farmacéuticamente

aceptables que tengan la misma función fisiológica como la de los compuestos de fórmula (I) que sean convertibles en el cuerpo del mismo.

Así, bajo aquellas circunstancias en donde no se puede definir de manera más precisa ciertas características, sin restringir de manera indebida el alcance de la invención, debe ser completamente permisible cualquier lenguaje funcional. Por consiguiente, no sería justo que el Examinador requiera limitar el alcance de la protección disponible para esta invención a estructuras químicas específicas de Fórmula (I). De hecho, esto permitiría a un competidor potencial para que se beneficie de la invención del solicitante, sin infringir el derecho de patente, suministrando de manera simple un compuesto de fórmula (I) enmascarado temporalmente como un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

En conclusión, el **término "derivados farmacéuticamente aceptables"** no resulta muy general sí se tiene en cuenta que dicha expresión hace referencia a los derivados de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y no de compuestos diferentes. Además, son expresiones ampliamente utilizadas en los documentos de patente y son perfectamente claras para una persona versada en la materia.

De conformidad con los argumentos expuestos anteriormente solicito muy comedidamente al señor Examinador aceptar la expresión **"derivados farmacéuticamente aceptables"** dentro de las reivindicaciones.

4. En relación con las objeciones contestadas en el punto 3 de este memorial atentamente me permito manifestar los siguientes hechos:

- (a) No obstante el hecho de que el solicitante discrepa de las objeciones formuladas por el señor Examinador, tal y como se manifestó mediante los argumentos aquí expuestos, estos argumentos **fuero**n formulados de buena fe.

- (b) En virtud de la discrepancia del solicitante con las objeciones del señor Examinador de conformidad con los argumentos debidamente presentados, es deseo del solicitante insistir en que estos argumentos sean aceptados como **respuesta** a las objeciones formuladas.
- (c) En caso de que el señor Examinador considere que los argumentos desarrollados para estas objeciones no son satisfactorios, expresamente manifiesto a usted que es **deseo del solicitante continuar con el trámite de la presente solicitud de patente.**
- (d) En consecuencia, si el señor Examinador considera que no son satisfactorias las respuestas dadas por el solicitante, ruego muy comedidamente que los puntos respondidos y objeto de discrepancia por parte del señor Examinador sean notificados con ocasión del examen consagrado en el Artículo 27 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena, con el fin de que el solicitante sea requerido para hacer las modificaciones o rectificaciones a que halla lugar.
- (e) Finalmente, tratándose de aspectos relativos a las reivindicaciones, solicito de la manera más atenta, que éstas sean examinadas de acuerdo con las disposiciones del Artículo 29 de la Decisión 344. Es decir, que después de ser estudiadas nuevamente, se otorgue el privilegio de patente para las reivindicaciones aceptadas, pero que en ningún momento la discrepancia que pueda hallarse entre la respuesta del solicitante y la objeción del señor Examinador conlleve el abandono de la solicitud, por considerar, de manera impropia que no se ha dado respuesta a las objeciones técnicas formuladas.

5. Anexo me permito presentar:

- (1) Nuevas páginas 130, 132, 133 y 134 de las reivindicaciones, en las cuales:
  - (i) se ha modificado la reivindicación 22 para que proteja en primera instancia el compuesto de la invención y posteriormente su aplicación en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus;
  - (ii) Se ha cancelado la reivindicación 25. Por consiguiente se han reenumerado las reivindicaciones restantes y se ha modificado su correspondiente dependencia.
  - (iii) Se ha modificado el numeral que identifica la fórmula (VI) de la segunda estructura que aparece en la página 134<sup>3</sup> por **el numeral correcto "(V)"**. La denominación inicial de dicha estructura como fórmula (VI) fue debida a un error de transcripción.
- (2) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de la fórmula química característica del invento, para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial;
- (3) Nuevo extracto que reemplaza el originalmente presentado en el cual se ha corregido la fórmula estructural del compuesto de fórmula (I) para que dicha fórmula sea consistente con la que aparece en la reivindicación 1. La fórmula estructural indicada inicialmente en el Extracto corresponde al fórmula (II) de la reivindicación 2 y su inclusión fue debida a un error involuntario.

- 155
- (4) Copia de la carátula y parte de las reivindicaciones de la solicitud EP0 513 917; y
  - (5) Documento que acredita el traspaso que la sociedad **GLAXO GROUP LIMITED** titular de solicitud GB No. 9903090.0 hace a favor de **UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED** para que obre como cosolicitante de la patente en Colombia, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 134969 de 14 de Marzo de 2000, junto con la traducción oficial número 8071 de 15 de Marzo de 2000, también debidamente legalizada por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 031967 de 17 de Marzo de 2000 correspondientes a las legalizaciones de dicho documento de traspaso.
6. Anexo me permito acompañar poder conferido al doctor **JOSE LLOREDA CAMACHO** y/o a la doctora **AURA DUEÑAS RODRIGUEZ**, y/o al doctor **GUSTAVO TAMAYO** y/o a la doctora **ANGELA MARIA RESTREPO** y/o a la doctora **ALICIA LLOREDA**, por la **UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED**, organizada y existente de conformidad con las Leyes de Cardiff, Gales, Gran Bretaña y domiciliada en Cardiff, Gales, Gran Bretaña, para el trámite del asunto de la referencia.
7. Con el texto del documento mencionado presento, asimismo:
- (a) Certificado Notarial, expedido el 2 de Febrero de 2000, que autentica la firma del director de la **UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED**;
  - (b) Certificación de la señora Cónsul de Colombia en Londres, expedida el 22 de Febrero de 2000, por medio de la cual (a) se autentica la firma del Notario Público de Cardiff y (b) se acredita la existencia y

representación de mi poderdante en los términos de los Artículos 65 del Decreto 1400 de 1970 y 480 del Decreto - Ley 410 de 1971;

- (c) Autenticación de la firma del mencionado Cónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 134970, de 14 de marzo de 2000; y
- (d) Traducción Oficial No. 8072, de las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el número 031966 de 17 de Marzo de 2000.

8. En consecuencia, ruego a usted reconocer personería respecto de la sociedad **UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED**, toda vez que se ha allegado a esa División el poder necesario y se ha acreditado su existencia y representación dentro de los términos legales (Artículos 14 y 22 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena y Artículo 4 del Decreto 117 de 14 de Enero de 1994).

9. Finalmente, llamo su atención al hecho de que las copias debidamente certificadas de la primera solicitud de patente presentada para la solicitud de patente arriba mencionada **respecto de las cuales reclamo prioridad**, a saber la solicitud británica No. 9903090.0 de 12 de Febrero de 1999 y la solicitud estadounidense número 60/170.205 de 10 de Diciembre de 1999, no serán presentadas junto con este memorial, sino que será allegada dentro del plazo que el artículo 4D3 del Convenio de París prevé, esto es dentro de los tres meses siguientes a la fecha de presentación de la solicitud, que en este caso vence el 9 de Mayo de 2000.

10. Ruego a Usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10 784

Código 231

**NOTARIA SEXTA DE BOGOTA**

**RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL**

Bogotá, D. C.

A los MI, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

Compareció(aron)

quien(es) exhibió(aron) la(s) C. C.

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

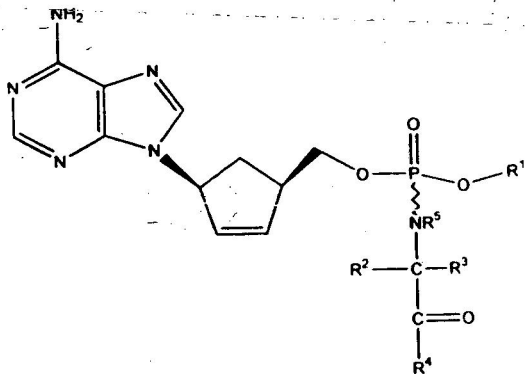
domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

**En constancia se firma esta Diligencia.**

JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C 17.159.681 de Bogotá





(I)

**JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.**

**ABOGADOS**

**CALLE 72 No. 5-83 - 6o. PISO**

**APARTADO AEREO 12304**

**TELEFAX: 212 6426 - 235 8846 - 346 1279**

**BOGOTA - COLOMBIA S.A.**

**GLAXO GROUP LIMITED Y UNIVERISTY**

**COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED**

**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

**EXPEDIENTE No. 00.008,412**

**ARTE FINAL**

154

antiviral diferente a un compuesto de fórmula (I), (II), o (III).

20. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18 ó 19, en forma de una tableta o cápsula.

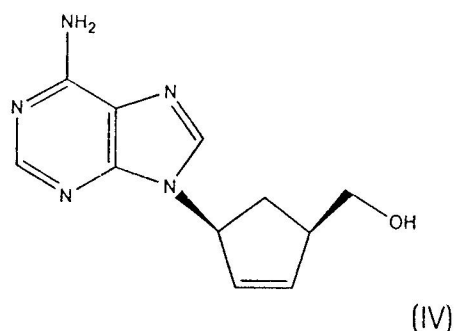
21. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18 ó 19 en forma de una solución, suspensión o jarabe.

22. Un compuesto de fórmula (I), (II), o (III) de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 -13 para ser usado en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus.

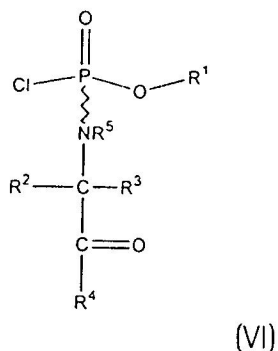
23. Un compuesto de fórmula (I), (II), o (III) de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 13 para usarse en terapia médica.

en las células por el tratamiento de dichas células con un compuesto de fórmula (I) o (II) como se define en las reivindicaciones 1 ó 8.

25. un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, dicho proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV)



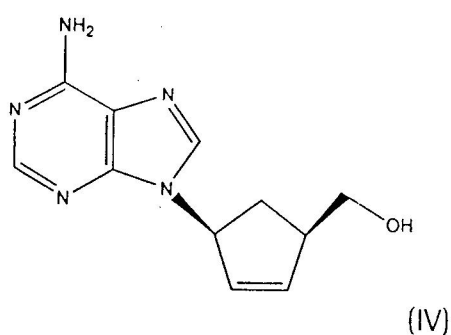
con un compuesto de fórmula (VI)



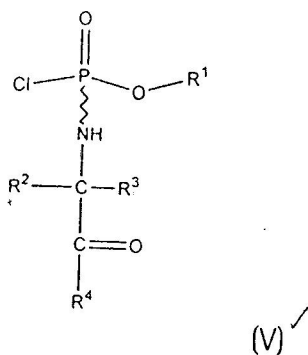
donde  $R^1 - R^5$  son como fueron definidos antes en la fórmula (I).

26. Un proceso de conformidad con la reivindicación 25, en donde el solvente para la reacción es piridina, piridina-tetrahydrofurano o acetonitrilo en presencia de clorhidrato de magnesio t-butilo.

27. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II) de conformidad con la reivindicación 2, dicho proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV)



con un compuesto de fórmula (V)



en donde  $R^1 - R^4$  son como se definieron antes en la fórmula (I).

28. Un proceso de conformidad con la reivindicación 27, en donde el solvente para la reacción es piridina, piridina-tetrahidrofurano o acetonitrilo en presencia de clorhidrato de magnesio t-butilo.

29. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (III), de conformidad con la reivindicación 9, tal proceso comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula (IV) tal como se definió antes con un agente apropiado de fosforilación.

30. Un proceso de conformidad con la reivindicación 29, en donde el agente de fosforilación es cloruro de fosforilo.

31. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 30 en donde el compuesto obtenido es en la forma de un isómero simple, una mezcla de diastómeros, o una sal.



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Publication number: **0 513 917 A1**

12

## EUROPEAN PATENT APPLICATION

Application number: **92201328.9**

Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 31/70, //(A61K31/70, 31:505)**

Date of filing: **11.05.92**

Priority: **16.05.91 GB 9110624**  
**08.10.91 GB 9121381**  
**06.11.91 GB 9123581**

Date of publication of application:  
**19.11.92 Bulletin 92/47**

Designated Contracting States:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC**  
**NL PT SE**

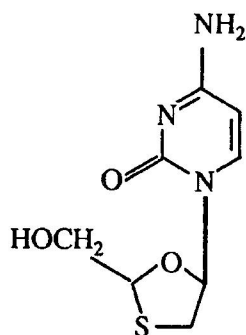
Applicant: **GLAXO GROUP LIMITED**  
**Glaxo House, Berkeley Avenue**  
**Greenford, Middlesex UB6 0NN(GB)**

Inventor: **Cameron, Janet Mary, Glaxo Group**  
**Research Limited**  
**Berkeley Avenue**  
**Greenford, Middlesex UB6 0NN(GB)**  
Inventor: **Cammack, Nicholas, Glaxo Group**  
**Research Limited**  
**Berkeley Avenue**  
**Greenford, Middlesex UB6 0NN(GB)**

Representative: **Brewer, Christopher Laurence**  
**et al**  
**Glaxo Holdings p.l.c. Glaxo House Berkeley**  
**Avenue**  
**Greenford, Middlesex UB6 0NN(GB)**

Antiviral combinations containing nucleoside analogs.

Combinations comprising a compound of formula (I)



(I)

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and an inhibitor of HIV replication, pharmaceutical formulations thereof and their use in the treatment of HIV infections.

EP 0 513 917 A1

169

EP 0 513 917 A1

medium to remove unadsorbed virus and resuspended at  $10^6$  cells/ml in RPMI 1640 growth medium. 50ml of infected cell suspension were inoculated into wells containing compound or growth medium only. 50ml of mock-infected cell suspension were inoculated into wells not containing compound. The plates were then incubated for 7 days at  $37^\circ\text{C}$  in 5%  $\text{CO}_2$ /air.

5 After incubation, 10ml of 3-[4,5-dimethyl thiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) at 7.5mg/ml were added to all wells and the plates incubated for a further 90 minutes at  $37^\circ\text{C}$ . 150ml of 10% (v/v) Triton X-100 in isopropanol were then added and the cells resuspended. After 15 minutes at room temperature the plates were analysed in a Multiskan MC (Flow Laboratories, Irvine, UK) reader at 405nm. Conversion of yellow MTT to its formazan derivative is maximum in the uninfected untreated cells, and  
10 absent in untreated infected cells.

Dose-response curves were plotted for each compound alone ( $\text{IC}_{50}\%$  values) and for reciprocal titrations of each compound at a fixed concentration of the second compound. Isobolograms of all compound combinations giving  $\text{IC}_{50}\%$  values were plotted.

15 Figures 1 to 5 are isobolograms of 3TC in combination with AZT, ddC, ddI, Ro 31-8959 and R-82150 (TIBO) respectively. If the  $\text{IC}_{50}\%$  values of compound combination lies on a line joining the  $\text{IC}_{50}\%$  values of each compound on its own, then the two compounds act additively. If the combination  $\text{IC}_{50}\%$  lie to the left of the line, the compounds are acting synergistically.

Dose response curve for 3TC in combination with AZT, ddC, ddI, Ro 31-8959 and R-82150 (TIBO) are shown in Figures 1-5 respectively.

20 No toxic effects were observed when the antiviral activities of the combinations were determined.

### EXAMPLE 3

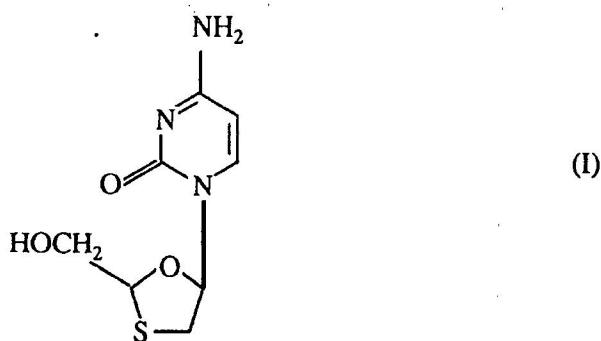
#### Cytotoxicities of Compounds Alone and in Combination.

25 In these experiments the cytotoxicities of 3TC, AZT and ddC alone and in combination (at mg/ml ratios of 1:1, 1:5 and 5:1) were compared in uninfected peripheral blood lymphocytes and an established T-lymphocyte cell line.

30 Cytotoxicity was measured using a  $^3\text{H}$ -thymidine uptake assay. Typical dose-response curves obtained for each compound or a 1:1 combination in PBL cells are shown in Figures 6 and 7.

### Claims

35 1. A combination comprising a compound of formula (I)



40 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and an inhibitor of HIV replication.

50 2. A combination as claimed in claim 1 wherein the compound of formula (I) is (2R,cis)-4-amino-1-(2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl)-1H-pyrimidin-2-one (3TC) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

55 3. A combination as claimed in claim 2 wherein the 3TC is substantially free of the corresponding (+) enantiomer of the compound of formula 1.

4. A combination as claimed in any one of claims 1 to 3 wherein the inhibitor of HIV replication is an

168

TRADUCCION OFICIAL NO. 8072

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

=====

Certificado notarial legalizando un poder otorgado por UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED escrito simultáneamente en inglés y en español, refrendado con el siguiente sello en relieve: Julian Francis Walsingham Phillips – Notario Público – Barry, Reino Unido.

=====

CERTIFICADO NOTARIAL

*gfricardiff*  
EXCMO. ALCALDE  
TRADUCTOR OFICIAL  
Cda. 8987 Ministerio de Justicia

A TODOS LOS QUE LLEGUE ESTE DOCUMENTO Yo Julián Francis Walsingham Phillips – Notario Público de los pueblos de Barry y Cardiff, debidamente admitido y juramentado por Autoridad Real, POR EL PRESENTE CERTIFICO que el PODER adjunto fue firmado y sellado hoy y otorgado como acto libre y voluntario en debida forma según la ley por NICHOLAS BEVAN BOURNE, director de la UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED allí mencionada y descrita, en mi presencia, y que la firma "N B Bourne" suscrita al pie del Documento mencionado es escritura manuscrita propia, auténtica y verdadera del mencionado NICHOLAS BEVAN BOURNE.

Certifico además que he examinado los registros de UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED y estoy convencido de que el citado

8

169

NICHOLAS BEVAN BOURNE ha sido debidamente nombrado como Director de dicha Compañía y además que de acuerdo con los estatutos de la Compañía mencionada que he visto, que como Director el citado NICHOLAS BEVAN BOURNE está debidamente autorizado para firmar el poder adjunto.

Certifico además que el mencionado NICHOLAS BEVAN BOURNE se identificó ante mí con el Pasaporte Británico número 026508509.

PARA CONSTANCIA Y TESTIMONIO DE ELLO, yo, el Notario arriba mencionado, he suscrito mi nombre y estampado el sello de mi despacho en la citada Cardiff hoy 2 de Febrero de dos mil.

Firmado:JFW

NOTARIO PUBLICO

Sello en relieve estampado sobre una lámina de papel color vino tinto: Julian Francis Walsingham Phillips – Notario Público – Barry, Reino Unido.

= = = = =

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo de esta oficina de traducciones para su confrontación, a la cual me remito.

El documento fué legalizado en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 134970 de Marzo 14 de 2000.

Derechos de traducción: \$16.000

Santafé de Bogotá, D.C., 15 de marzo de 2000

REGISTRADO  
DIRECTOR OFICIA  
J. F. Walsingham Phillips



## CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB  
 TELEPHONE 020-7637 9893 • TELEFAX 020-7637 5604  
 E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

La suscrita Primer Cónsul de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

## CERTIFICA

Que, **JULIAN FRANCIS WALSINGHAM PHILLIPS**, Notario Público de Cardiff, Gales, Gran Bretaña, autenticó la firma del documento precedente y su firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que, **UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED**, es una Sociedad constituida, organizada y existente en Cardiff, Gales, Gran Bretaña y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

Que, **NICHOLAS BEVAN BOURNE**, en su calidad de Director de la mencionada Sociedad, debidamente autorizado otorga el Documento precedente y su firma se encuentra legalizada por **JULIAN FRANCIS WALSINGHAM PHILLIPS**, Notario Público de Cardiff, Gales, Gran Bretaña.

La Primer Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de Febrero del dos mil (2000).

Certificación No.02 /0227

Derechos: U\$ 106,00 CANCELADOS

*Ana Georgina Charry*

ANA GEORGINA CHARRY  
Primer Cónsul



IH

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES  
34970  
CITA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DE EMPRESA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
2000 MAR 14  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
ATAJE DE BOGOTA D.C.  
10:09

171

## NOTARIAL CERTIFICATE

TO ALL TO WHOM these presents shall come I JULIAN FRANCIS WALSINGHAM PHILLIPS of the Towns of Barry and Cardiff NOTARY PUBLIC by Royal Authority duly admitted and sworn DO HEREBY CERTIFY that the annexed POWER OF ATTORNEY was this day signed sealed and as and for his act and deed in due form of law executed by NICHOLAS BEVAN BOURNE a director of the therein named and described UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED in my presence and that the signature "N B Bourne" subscribed at the foot of the said Document is of the own, true and proper handwriting of the said NICHOLAS BEVAN BOURNE

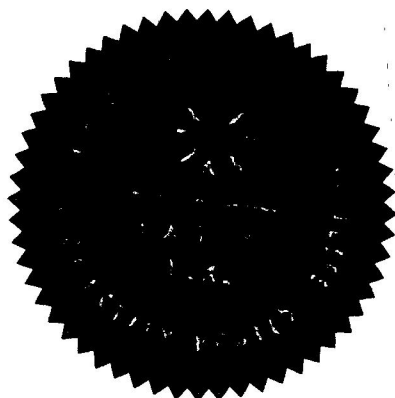
I further certify that I have examined the records of UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED and I am satisfied that the said NICHOLAS BEVAN BOURNE has been duly appointed as a Director of the said Company and that further in accordance with the Articles of Association of the said Company which I have seen that as a Director the said NICHOLAS BEVAN BOURNE is duly authorised to sign the annexed Power of Attorney

I further certify that the said NICHOLAS BEVAN BOURNE is identified to me by his British Passport number 026508509

IN FAITH AND TESTIMONY whereof I the said Notary have subscribed my name and set and affixed my seal of Office at Cardiff aforesaid this 2nd February Two thousand.



NOTARY PUBLIC



POWER OF ATTORNEY

We, the undersigned,  
University College Cardiff  
Consultants Limited, PO Box 497,  
56 Park Place, Cardiff, Wales,  
CF1 3XR, GB

Confers to JOSE LLOREDA CAMACHO,  
and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/  
or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or  
GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MA-  
RIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA

a full and sufficient power of Attorney to  
apply to the proper national officers and  
authorities for the issue of Letters Patent  
for

Analogos of (1R, cis)-4-(6-amino-  
9H-purin-9-yl)-2-cyclopentene-1-  
methanol as Antiviral Agents

to which end we empower him (them) to  
take all steps necessary before said  
authorities for the object stated, to file  
petitions, prepare descriptions, make  
protests, declarations, appeals and  
objections, pay imposts, prove workings,  
apply for certifications, receive  
documents and instruments; and do  
everything that may be required before  
administrative or judicial officers of any  
class, giving him (them) likewise power  
to substitute these presents.

Done and subscribed in

*Cardiff*

University College Cardiff  
Consultants Limited

*N. B. Bourne*

Nick Bevan Bourne, Director

PODER

Los abajo firmados,  
University College Cardiff  
Consultants Limited, PO Box 497,  
56 Park Place, Cardiff, Wales, CF1 3XR,  
Gran Bretaña

Conferimos a JOSE LLOREDA CAMACHO,  
y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA  
DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO,  
y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o  
ALICIA LLOREDA

poder especial, amplio y bastante para  
recabar de las oficinas y autoridades  
nacionales que correspondan, la  
obtención de una patente de invención  
por Analogos de (1R,cis)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-  
ciclopenteno-1-metanol como agentes antivirales.

é cuyo efecto yo (nosotros) faculto  
(amos) para dar ante dichas autoridades  
todos los pasos necesarios al objeto  
indicado, elevar solicitudes, formular  
descripciones, protestos, declaraciones,  
apelaciones y reclamos, obrar impuestos,  
justificar explotaciones, solicitar  
testimonios, recibir documentos y  
valores; y hacer cuanto fuere necesario,  
ante las autoridades administrativas o  
judiciales de cualquier orden, dándole(s)  
asimismo facultad para sustituir el  
presente.

Dado y firmado en

Cardiff

University College Cardiff  
Consultants Limited

N. B. Bourne

Nick Bevan Bourne, Director

TRADUCCION OFICIAL NO. 8071

De un documento escrito en inglés.

=====

Expediente 00.008.412

TRASPASO DE PATENTE

El suscrito, GLAXO GROUP LIMITED, una sociedad organizada y existente bajo las leyes de la Gran Bretaña solicitante de GB Serie No. 9903090.0 presentada en Febrero 12 de 1999, por el presente conciere a UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED, una sociedad organizada y existente bajo las leyes de la Gran Bretaña, el derecho a presentar como cosolicitante una solicitud de patente Colombiana por el invento denominado "Análogos de (1R,cis) -4-(6 amino-9H-purin-9-yl) -2-ciclopentene-1-metanol como agentes antivirales"

EN TESTIMONIO DE ELLO, se firma el presente documento el día 15 del mes de Febrero del año 2000.

GLAXO GROUP LIMITED.

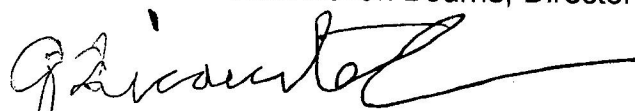
UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF

CONSULTANTS LIMITED, INC

Por su abogado: firmado ilegiblemente Por: firmado N.B. Bourne

Graham Brereton

Nick Bevan Bourne, Director

  
ORIGINAL RICHARD A. BRERETON  
TRADUCIDO  
C. 0007 Ministerio de Justicia

A continuación hay un certificado notarial escrito simultáneamente en inglés y en español con el siguiente sello en relieve estampado sobre una lámina de papel color vino tinto: Julian Francis Walsingham Phillips – Notario Público – Barry, Reino Unido.

=====

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo de esta Oficina de Traducciones para su confrontación, a la cual me remito.

El documento fué legalizado en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 134969 de Marzo 14 de 2000

Derechos de traducción: \$12.000

Bogotá, D.C., 15 de marzo de 2000

*Ricardo E. ...*  
RICARDO E. ...  
TRADUCCION OFICIAL  
C.E. 134969 Ministerio de Relaciones Exteriores

=====

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES  
031967  
CUYA FIRMA APODECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
2000 MAR 17 10:25  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.



## CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB  
 TELEPHONE 020-7637 9893 • TELEFAX 020-7637 5604  
 E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

## CERTIFICA

Que, **JOHN DAVID WOODWARD**, Notario Público de Londres, Inglaterra, autenticó la firma del Documento precedente y su firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que, **GLAXO GROUP LIMITED**, es una Sociedad constituida, organizada y existente en Greenford, Middlesex, Inglaterra y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de este país.

Que, **GRAHAM GEORGE BRERETON**, en su calidad de Apoderado de la mencionada Sociedad debidamente autorizado, otorga el Documento precedente, y su firma se encuentra autenticada por **JOHN DAVID WOODWARD**, Notario Público de Londres, Inglaterra, Gran Bretaña.

La Primer Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de Febrero del 2000.

Certificación No. 02/0226

Derechos: US\$ 106,00 CANCELADOS

**ANA GEORGINA CHARRY**  
 Primer Cónsul

IH



MINISTERIO DE RELACIONES  
 EXTERIORES  
 31969  
 LA FIRMA APARECE EN EL  
 DOCUMENTO QUE SE EMPEÑA  
 LAS FUNCIONES INDICADAS

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
 2000 MAR 10  
 JEFE DE LEGALIZACIONES  
 STAFF DE BOGOTÁ D.C.  
 A 0:09

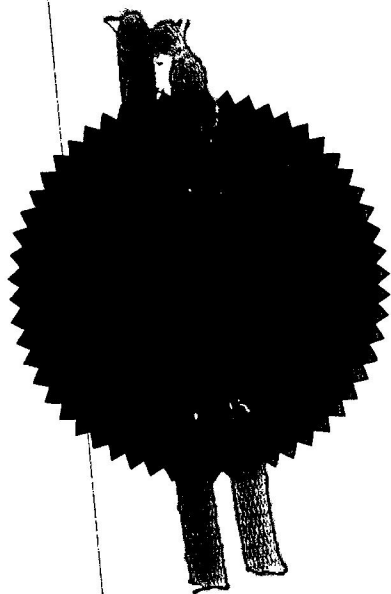
Yo, el infrascrito **JOHN DAVID WOODWARD**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

**CERTIFICO:**

**QUE** la Cesión que se adjunta fue firmada en nombre y representación de la Sociedad inglesa denominada **"GLAXO GROUP LIMITED"**, Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra, por el Señor Don **GRAHAM GEORGE BRERETON**, cuya identidad me consta, Apoderado de la aludida Sociedad;

**Y QUE** el citado Señor Don **GRAHAM GEORGE BRERETON** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 12 de julio de 1996, una copia del cual he tenido a la vista.

**Y PARA QUE CONSTE** donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy diecisiete de febrero del año dos mil.



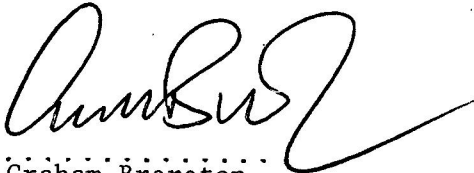
*J.D. Woodward*  
*Notary*

PATENT ASSIGNMENT

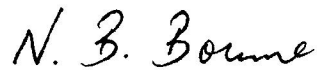
The undersigned, GLAXO GROUP LIMITED, a corporation organized and existing under the laws of Great Britain, applicant of GB Serial No.9903090.0 filed on February 12, 1999, does hereby confer to UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED, a corporation organized and existing under the laws of Great Britain, the right to file as co-applicant a Colombian patent application for the invention entitled "Analogues of (1R,cis)-4-(6 amino-9H-purin-9-yl) -2-cyclopentene-1-methanol as antiviral agents".

In witness whereof, the present document is hereby signed on the ..... day of the month of ..... the year 2000. 15 FEB 2000

by its Attorney  
GLAXO GROUP LIMITED

BY   
Graham Brereton

UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF  
CONSULTANTS  
LIMITED, INC

BY   
Nick Bevan Bourne, Director

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los días del mes de  
de 19 , comparecí personalmente ante mí.  
Notario Público,

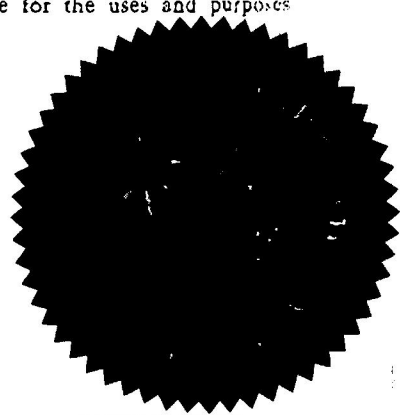
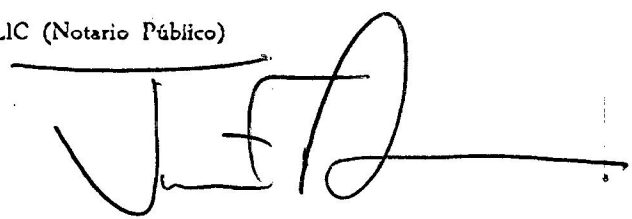
On this 11th day of February  
2002 personally appeared before me, a Notary Public,

NICHOLAS BEVAN DOORNE

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

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

NOTARY PUBLIC (Notario Público)



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los días del mes de  
de 19 , comparecí personalmente ante mí,  
Notario Público.

On this day of  
19 personally appeared before me, a Notary Public,

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

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

NOTARY PUBLIC (Notario Público)