

520 524

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

A B O G A D O S
BOGOT A - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3284270 57-1-8068700
FAX: 57-1-3284271 57-1-8068701
FAX: 57-1-3284272 57-1-8068702
FAX: 57-1-8068703 57-1-8068704
CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jllico@lloredacamacho.com

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 0000650 00000009

Fecha (MM): 2005-09-12 17:54:38

Tramite : 802 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 19

GUSTAVO TAMAYO ARANGO
ALICIA LLORED A RICAURTE
IGNACIO SANTAMARIA ESCOBAR
SANTIAGO GUTIERREZ BORDA
CARA INES GOMEZ RIOS
IRIQUE ALVAREZ POSADA
JULIO PERILLA LOZANO
TIANA CARRILLO IREGUI
JA MARIA CASTRO WEY
IVIER SOLER ROJAS
VA LUCIA RODRIGUEZ
EXANDRA ESTEBAN D'VERA
IIS FREDY SANCHEZ CASAS
IA LUCIA GONZALEZ RODRIGUEZ
MILENA PATRICIA RODADO ACOSTA
ANDRÉS HIDALGO SALAZAR
JINNA PAOLA PASTRANA ACOSTA
SILVIA MARGARITA MOTTA ROA
EDUARDO CORTES MARTINEZ
PAOLA JUDITH CARRANZA MORENO
EDGAR ARTURO LEON BENAVIDES
ANA MARIA ORJUELA PEREZ

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: **P1.-MERCK FROSST CANADA LTD.-Solicitud de Patente de Invención para**
"INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA-4 8-ARILQUINOLINAS
SUSTITUIDAS".-Clase A61.-Expediente número 00-096.650.-

1. Me refiero a mi memorial de 24 de Noviembre de 2004.
2. Por medio del presente escrito me permito informar a ese Despacho que el titular de la solicitud de patente de la referencia, esto es, la sociedad **MERCK FROSST CANADA & CO.** recientemente, ha cambiado su nombre a **MERCK FROSST CANADA LTD.**, quedando esta última como titular de la presente solicitud.
3. En consecuencia, anexos me permito presentar a usted:
 - (a) Fotocopia auténtica por el Notario Sexto del Círculo de Bogotá, del documento que acredita el Cambio de Nombre de la sociedad solicitante **MERCK FROSST CANADA & CO. a MERCK FROSST CANADA LTD.**, de 18 de Agosto de 2005, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 156713 de 8 de Septiembre de 2005 y junto con su Traducción Oficial No. 2005-09-08-520 efectuada el 8 de Septiembre de 2005 debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 157412 de 9 de Septiembre de 2005;
 - (b) Recibo No. 05 - 67,854 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificación; y
 - (c) Formulario único de modificaciones y correcciones.

4. Así mismo, por medio del presente escrito, me permito presentar a ese Despacho fotocopia, debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLOREDA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO, y/o a la doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o a al doctor ENRIQUE ALVAREZ, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **MERCK FROSST CANADA LTD.**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Canadá y domiciliada en Kirkland, Quebec, Canadá.

5. Con el texto del documento mencionado presento fotocopias, debidamente autenticadas por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de:

- (a) Certificado Notarial expedido el 18 de Agosto de 2005 que acredita la existencia y representación del solicitante;
- (b) Autenticación del anterior Certificado Notarial por el Secretario de la Chambre de notarias de Quebec, de 19 de Agosto de 2005;
- (c) Autenticación No. 899 de la firma de dicho Secretario de la Chambre de notarias de Quebec, de 22 de Agosto de 2005, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el número 156712, de fecha 8 de Septiembre de 2005; y
- (d) Fotocopia auténtica de la Traducción Oficial No. 2005-09-08-521 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 15741 de 9 de Septiembre de 2005.

6. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con los documentos de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **MERCK FROSST CANADA LTD.**, otorgados a favor de la suscrita ALICIA LLOREDA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con las copias debidamente autenticadas ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).

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

Señor SuperIntendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

FORMULARIO ÚNICO DE INSCRIPCION DE AFECTACIONES
2000-9

- ① ☒ Patente de Invención. ☐ Marca Colectiva.
☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Marca de Certificación.
☐ Diseño Industrial. ☐ Lema Comercial.
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados ☐ Nombre Comercial.
☐ Enseña Comercial.
☐ Marcas de Productos o Servicios.

- ② **SOLICITUD DE INSCRIPCION DE:**
☐ Transferencias ☐ Cambio de domicilio ☐ Prendas ☐ Modificación o limitación a reivindicaciones
☒ Cambio de Nombre ☐ Cambio de dirección ☐ Embargos

③	SOLICITANTE	Nombre MERCK FROSST CANADA LTD Direccion 16711 Trans-Canada Highway Kirkland Quebec H9H 3L1 Telefono 3264270 Fax 6069701 E mail jllcoo@lloredacamacho.com Domicilio Quebec Canadá	IDENTIFICACION C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Numero _____
---	--------------------	---	--

④	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre ALICIA LLORED A RICAURTE Direccion Calle 72 #5 83 Piso 5 Bogota Telefono 3264270 Fax 6069701 E mail jllcoo@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Numero 39 690 713 TP 53 215
---	----------------------------------	--	---

⑤ **DATOS DE LA INSCRIPCION**

Título de la nueva creación o denominación del signo distintivo
"INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 4 8-ARILQUINOLINAS SUSTITUIDAS"

Clasificación: **A61** Numero de expediente o certificado _____
Número de expediente o certificado de registro de marca asociada (si es lema) **00-096 650**
Vigencia: _____

TRANSFERENCIA	CAMBIO DE NOMBRE	CAMBIO DE DOMICILIO
De _____	De MERCK FROSST CANADA & CO	De _____
Domicilio _____	_____	_____
A _____	A MERCK FROSST CANADA LTD.	A: _____
Domicilio _____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

CAMBIO DE DIRECCION	PRENDAS	EMBARGOS
De _____ _____ _____	De _____ _____ _____	De _____ _____ _____
Domicilio _____ _____ _____	A _____ _____ _____	A _____ _____ _____
domicilio _____ _____ _____		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

523 527 -
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)
Radicacion : 80096658 00000003 Folio: 19
Fecha (AMB): 2005-09-12 17:54:30
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2009 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 67,854
FECHA : SEPTIEMBRE 6 DE 2005

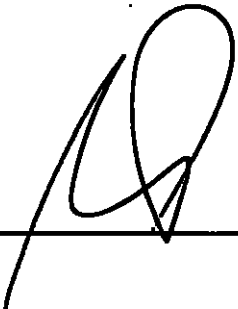
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39307486	06/09/2005	3,735,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	\$ 91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
 MONTREAL, CANADA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 AUTENTICACION No. 898

El suscrito Consulado General de Colombia

CERTIFICA

Que MICHEL, ROQUEL, EGGERO, JENNA es presente documento ejerce legalmente en la fecha establecida el cargo de **SÉCRETARIO DE LA CAMARA DE NOTARIOS DE QUEBEC** quien a su vez certifica que **DANIEL VEZINA** ejerce en la fecha establecida el cargo de **NOTARIO EN LA PROVINCIA DE QUEBEC - CANADA**, jurisdicción de este Consulado General, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume ninguna responsabilidad por el contenido del documento.

Montreal, 22 de Agosto de 2005

Derechos Pagados: US\$68.00
 Fondo Rotatorio: US\$50.00
 Impuesto de Timbre : US\$9.00

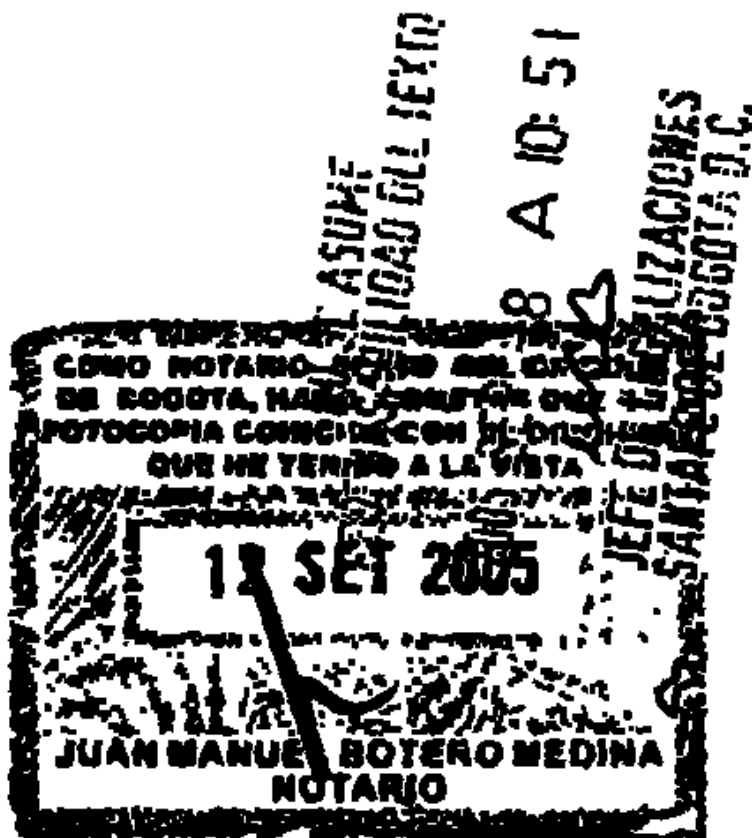
JUAN JOSE PÁEZ PINZÓN
 Consul de Colombia
 Montreal, Canadá



5

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Juan 156713
p4c2
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEÑADO
LAS FUNCIONES INDICADAS





528
525

4

CANADA
PROVINCE OF QUEBEC

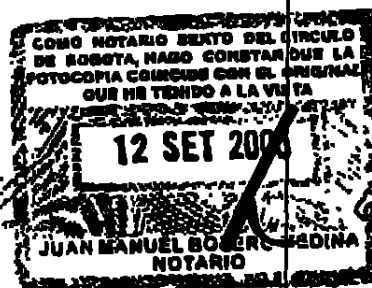
I, the undersigned, Michel Poulin, Secretary of the *Chambre des notaires du Québec*, a professional order duly constituted in virtue of the *Notarial Act* and the *Professional Code*, having its Head Office at Montreal, do hereby certify under my oath of office:

THAT Mtre Daniel Vezina, Notary at Montreal, is a member of the *Ordre des notaires du Québec* since the 22nd day of June 1976, date of his entry on the Roll of the Order ;

That since that date, Mtre Daniel Vezina has always been entered on the Roll of the *Chambre des notaires du Québec* ;

THAT his signature affixed to the attached document corresponds to that filed in my office in accordance with the *Notarial Act*.

IN WITNESS WHEREOF, I have signed the present certificate at Montreal, on this Friday, August 19, 2005.



Michel Poulin, Notary
Secretary



Membre de l'Union Internationale du Notariat Latin

Tour de la Bourse, 800, Place-Victoria, bureau 700, case postale 182, Montréal (Québec) H4Z 1L8
Téléphone : (514) 879-1793 • Télécopieur : (514) 879-1923
admin@cdnq.org

74669



529
526

ASSIGNMENT - PATENTS

WHEREAS,

MERCK FROSST CANADA & CO.

hereinafter referred to as Assignor, the full post office address of whose principal office or place of business is 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, H9H 3L1, Canada, did effective April 30, 2005, sell, assign, transfer and set over to

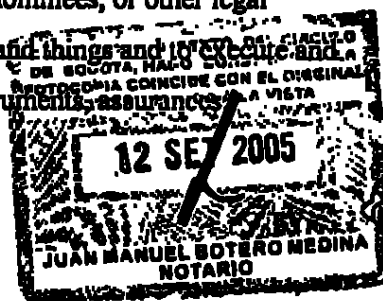
MERCK FROSST CANADA LTD.

hereinafter referred to as Assignee, the full post office address of whose principal office or place of business is 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, H9H 3L1, Canada, Assignor's ownership rights in respect of certain inventions, hereinafter referred to as the Inventions, as set forth and described in patents and patent applications identified in Schedule "A" attached hereto, said patents and patent applications hereinafter referred to as the Patents;

AND WHEREAS, to confirm said sale, assignment, transfer and setting over, Assignor has agreed to execute and deliver this assignment;

NOW THEREFORE, in consideration of the sum of one dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignor hereby confirms that it has sold, assigned, transferred and set over to Assignee, with effect as of April 30, 2005, its entire right, title, interest, property and benefit in and to the Inventions and the Patents in respect of Columbia, including any and all rights relating thereto in respect of Columbia that may arise at law, all rights of action in respect of Columbia resulting from prior infringement or other unauthorized use thereof, any and all applications corresponding thereto in respect of Columbia, whether in the form of divisions, continuations, re-examinations, re-issues and extensions thereof, any and all Letters Patent and like industrial property registrations (hereinafter referred to as the Registrations) that may issue, be granted or result from the Patents and said corresponding applications for the Inventions in respect of Columbia, and any and all rights of priority exercisable in Columbia resulting from the filing of the Patents, the said corresponding applications and any previously filed applications in respect of the Inventions under international conventions, treaties or otherwise, the same to be held and enjoyed as fully and exclusively as the same would have been held and enjoyed by Assignor had this sale, assignment, transfer and setting over not been made;

AND ASSIGNOR, on behalf of itself and its successors, assigns, nominees, or other legal representatives, does hereby covenant and agree to do all such lawful acts and things and to execute and deliver without further consideration such further lawful assignments, instruments, assurances,



530
527

applications and other documents as may reasonably be required by said Assignee, or by its successors, assigns, nominees, or other legal representatives, to obtain said Letters Patent and Registrations and vest or secure the same in Assignee, and in Assignee's successors, assigns, nominees or other legal representatives.

AND ASSIGNOR does hereby authorize any official whose duty it is to grant patents or industrial property registrations, to grant said Letters Patent and Registrations to the Assignee, and to Assignee's successors, assigns, nominees or other legal representatives.

AND ASSIGNOR, on behalf of itself and its successors, assigns, nominees, or other legal representatives, does hereby authorize said Assignee, its successors, assigns, nominees or other legal representatives, including its Patent Agents, McCarthy Tétrault LLP, to amend the present assignment document to insert or correct the filing date, serial number or other identifying information of the Patents as may be needed to record same.

IN WITNESS WHEREOF, Assignor has by its authorized signing officer executed this confirmatory assignment on the day and year set forth below.

DATED at Kirkland & Co., this 18 day of August, 2005.

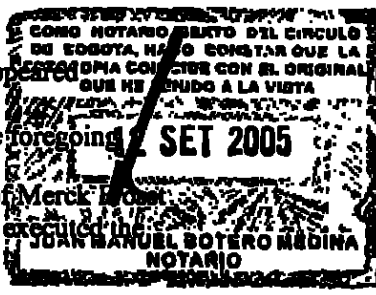
Merck Frosst Canada & Co.

Per: [Signature]
Name:
Title:

Witnessed by:
[Signature]
Name: CHRISTIANE LANTEL

On this 18 day of August, 2005 before me appeared Kirk Duguid, known to me to be the person described in the foregoing

(name of authorized signing officer), instrument and who acknowledged himself or herself to be an authorized signing officer of Merck Frosst Canada & Co., and being authorized to do so, he or she as such authorized signing officer executed the foregoing instrument and acknowledged the same to be his or her free act and deed.



(OFFICIAL SEAL)

[Signature]
(Notary Public)

531
528

Schedule A

Patents
27.166

Patent Applications
96-053.995
97-040.188
00-096.650
CA01/01069
04-037.571
04-016-679
4068636
4085271
05-048.671



532
529

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-09-08-520
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

CANADA

PROVINCIA DE QUEBEC

Yo, el suscrito, Michel Poulin, Secretario de la Chambre des notaires du Québec, una orden profesional debidamente constituida en virtud de la Ley Notarial y del Código Profesional, que tiene su Oficina Principal en Montreal, mediante el presente certifico bajo mi juramento de oficina:

Que Mtre Daniel Vezina, Notario de Montreal, es un miembro de la orden Ordre des notaires du Québec desde el día 22 de junio de 1976, fecha de su entrada en el Registro de la Orden;

Que desde esa fecha, Mtre Daniel Vezina siempre ha estado registrado en el Registro de la Chambre des notaires du Québec;

Que su firma puesta en el documento adjunto corresponde con la registrada en mi oficina de acuerdo con la Ley Notarial.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado el presente certificado en Montreal, este día viernes, 19 de agosto de 2005.

(firma: ilegible)

Michel Poulin, Notario

Secretario

Sello.



533
530

CESION - PATENTES

POR CUANTO,

MERCK FROSST CANADA & CO.

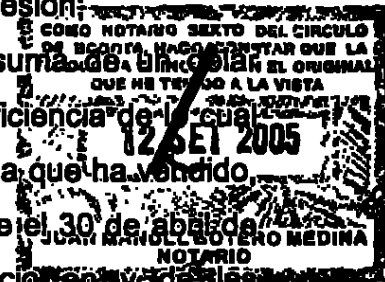
en adelante llamada "Cedente", cuya dirección de correo completa de su oficina o lugar de negocios principal es 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, H9H 3L1, Canada, efectiva el 30 de abril de 2005, vende, cede, traspasa y transfiere a

MERCK FROSST CANADA LTD.

en adelante llamada el Cesionario, cuya dirección de correo completa de su oficina o lugar de negocios principal es 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, H9H 3L1, Canadá, los derechos de propiedad del Cedente respecto de ciertas invenciones, en adelante llamadas las Invenciones, según se expresan y describen en las patentes y solicitudes de patente identificadas en el Anexo "A" adjunto al presente, dichas patentes y solicitudes de patente en adelante llamadas las Patentes;

Y POR CUANTO, para confirmar dicha venta, cesión, traspaso y transferencia, el Cedente ha acordado ejecutar y entregar este cesión;

AHORA, POR LO TANTO, en contraprestación de la suma de cinco mil (\$1.00) y otras causas contractuales adecuadas, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, el Cedente por el presente confirma que ha vendido, cedido, traspasado y transferido al Cesionario, con efecto desde el 30 de abril de 2005, todo su derecho, título, interés, propiedad y beneficio en y de las Invenciones y Patentes respecto a Colombia, incluyendo cualquiera y todos los derechos relacionados con ello respecto a Colombia que puedan surgir de derecho, todos los derechos de acción respecto a Colombia que resulten de violaciones anteriores u otro uso no autorizado de ello, y cualquiera y todas las solicitudes correspondientes a ello respecto a Colombia, ya sea en forma de



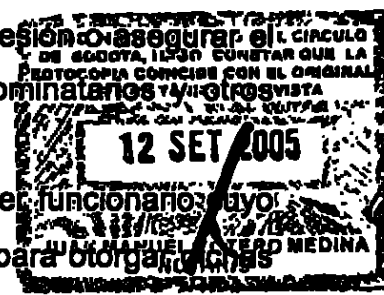
53A
531

divisiones, continuaciones, re-exámenes, re-expediciones y extensiones de ello, cualquiera y todas las Patentes de Invención y registros de propiedad Industrial semejantes (en adelante llamados los Registros) que se pudiesen expedir, otorgar o resulten de las Patentes y dichas solicitudes correspondientes para las Invenciones respecto a Colombia, y cualquiera y todos los derechos de prioridad ejercibles en Colombia que resulten de la presentación de las Patentes, dichas solicitudes correspondientes y cualquier solicitud presentada previamente respecto de las Invenciones bajo las convenciones, tratados internacionales, o de otro modo, los mismos para ser mantenidos y disfrutados tan completa y exclusivamente como si los mismos hubiesen sido mantenidos y disfrutados por el Cedente si esta venta, cesión, traspaso y transferencia no se hubiera hecho;

Y el CEDENTE, en su nombre y en el de sus sucesores, cesionarios, nominatarios y otros representantes legales, mediante el presente acuerda y accede a hacer todas las acciones y cosas legales y a ejecutar y entregar sin contraprestación adicional dichas cesiones, Instrumentos, aseguramientos, solicitudes y otros documentos legales según el Cesionario, o sus sucesores, cesionarios, nominatarios y otros representantes legales requiera razonablemente, para obtener dicha Patente de Invención y Registros y dar posesión o asegurar el mismo en el Cesionario, y en los sucesores, cesionarios, nominatarios y otros representantes legales del Cesionario.

Y el CEDENTE mediante el presente autoriza a cualquier funcionario cuyo deber es otorgar patentes o registros de propiedad industrial, para otorgar Patentes de Invención y Registros al Cesionario, y a los sucesores, cesionarios, nominatarios y otros representantes legales del Cesionario.

Y el CEDENTE, en su nombre y en el de sus sucesores, cesionarios, nominatarios y otros representantes legales, mediante el presente autoriza a dicho Cesionario, sus sucesores, cesionarios, nominatarios y otros representantes legales, incluyendo sus Agentes de Patente, McCarthy Tétrault LLP, para que



535
532

modifiquen el presente documento de cesión para insertar o corregir la fecha de presentación, número serial u otra identificación de las Patentes según sea necesario para registrarlas.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el Cedente por medio de su signatario autorizado ha firmado esta cesión confirmatoria en el día y año que aparecen a continuación.

FECHADO en (ilegible), este día 18 de agosto de 2005.

Merck Frosst Canada & Co.

Por: (firma: ilegible)

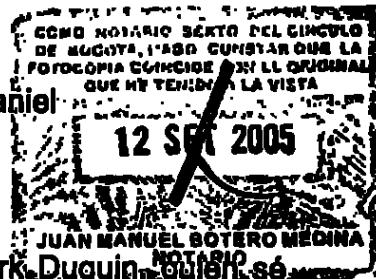
Nombre:

Cargo:

Certificado por:

Por: (firma: ilegible)

Nombre: Christiane Laniel



En este día 18 de agosto de 2005, compareció mf Kirk Duguin, quien se que es la persona descrita en el Instrumento anterior y quien reconoció ser el signatario autorizado de Merck Frosst Canada & Co., y quien estando autorizado para ello, él o ella como dicho signatario autorizado ejecutó el instrumento anterior y reconoció que el mismo era un acto y acción de su propio voluntad.

(SELLO OFICIAL)

(firma: ilegible)

(Notario Público)

536
533

Anexo A

Patentes

27.166

Solicitudes de Patente

96-053.995

97-040.188

00-096-650

CA01/01069

04-037.571

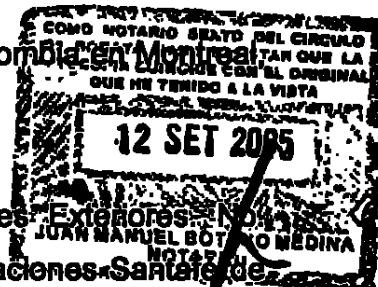
04-016-679

4068636

4085271

05-048.671

Legalización del documento ante el Consulado General de Colombia en Montreal
Canadá No. 898.



Legalización del documento ante el Ministerio de Relaciones Exteriores
156713 2005 SEP-8 A 10:51 (firma: ilegible) Jefe de Legalizaciones
Bogotá.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de septiembre de
2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora
Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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

537
534

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-09-08-521
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

CANADA

PROVINCIA DE QUEBEC

Yo, el suscrito, Michel Poulin, Secretario de la Chambre des notaires du Québec, una orden profesional debidamente constituida en virtud de la Ley Notarial y del Código Profesional, que tiene su Oficina Principal en Montreal, mediante el presente certifico bajo mi juramento de oficina:

Que Mtre Daniel Vezina, Notario de Montreal, es un miembro de la orden Ordre des notaires du Québec desde el día 22 de junio de 1976, fecha de su entrada en el Registro de la Orden;

Que desde esa fecha, Mtre Daniel Vezina siempre ha estado registrado en el Registro de la Chambre des notaires du Québec;

Que su firma puesta en el documento adjunto corresponde con la registrada en mi oficina de acuerdo con la Ley Notarial.

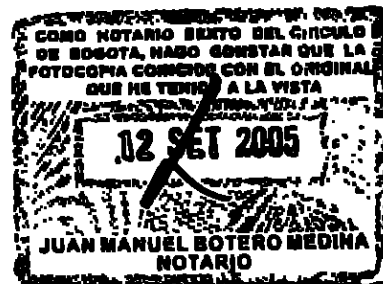
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado el presente certificado en Montreal, este día viernes, 19 de agosto de 2005.

(firma: ilegible)

Michel Poulin, Notario

Secretario

Sello.



538
535

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado este día 18 de agosto de 2005.

(firma: ilegible)

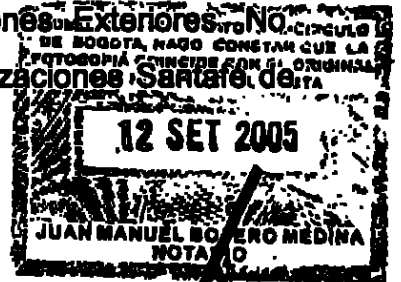
Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)

Notario Público

Legalización del documento ante el Consulado General de Colombia en Montreal, Canadá No. 899.

Legalización del documento ante el Ministerio de Relaciones Exteriores, No. 156712 2005 SEP-8 A 10:51 (firma: ilegible) Jefe de Legalizaciones, Bogotá.



Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de septiembre de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

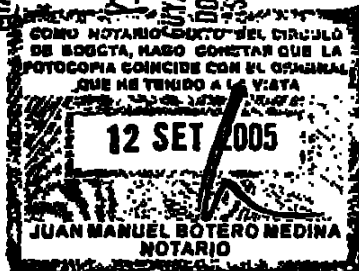
2005 SEP -9 P 12:19

Los

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

157410
Anita Escobar

UNA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO REEMPLAZA
LAS FIRMAS ORIGINALES



2005

15



**CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MONTREAL, CANADA**

AUTENTICACION No. 899

El suscrito Cónsul General de Colombia

CERTIFICA:

Que **MICHEL POULIN** quien certifica el presente documento ejercía legalmente en la fecha allí expresada el cargo de **SECRETARIO DE LA CAMARA DE NOTARIOS DE QUEBEC** quien a su vez certifica que **DANIEL VEZINA** ejercía en la fecha establecida el cargo de **NOTARIO EN LA PROVINCIA DE QUEBEC - CANADA**, jurisdicción de este Consulado General, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume ninguna responsabilidad por el contenido del documento.

12 SET. 2005 Agosto de 2005

Derechos Pagados: US\$50.00

Fondo Rotatorio: US\$50.00

Impuesto de Timbre: US\$9.00

**MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO**

JUAN JOSE PAEZ PINZON
Cónsul de Colombia
Montreal, Canadá



12

CONO NOTARIO SEATO DEI CAPELO
DE BOBOYA, MAGO CO-EST-41. GYE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 SET 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 SEP -8 A 10:51

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

156712
Juan P. 02
APARECE EN EL

**CANADA
PROVINCE OF QUEBEC**

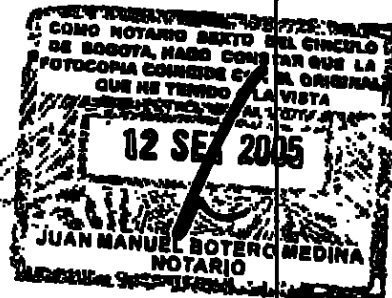
I, the undersigned, Michel Poulin, Secretary of the *Chambre des notaires du Québec*, a professional order duly constituted in virtue of the *Notarial Act* and the *Professional Code*, having its Head Office at Montreal, do hereby certify under my oath of office:

THAT Mtre Daniel Vezina, Notary at Montreal, is a member of the *Ordre des notaires du Québec* since the 22nd day of June 1976, date of his entry on the Roll of the Order ;

That since that date, Mtre Daniel Vezina has always been entered on the Roll of the *Chambre des notaires du Québec* ;

THAT his signature affixed to the attached document corresponds to that filed in my office in accordance with the *Notarial Act*.

IN WITNESS WHEREOF, I have signed the present certificate at Montreal, on this Friday, August 19, 2005.



Michel Poulin, Notary
Secretary

Los abajo firmados,

MERCK FROSST CANADA LTD.

con domicilio en

16711 Trans-Canada Highway
Kirkland, Quebec, H9H 3L1
Canada

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, perclbir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado Agosto 18/2005

The undersigned,

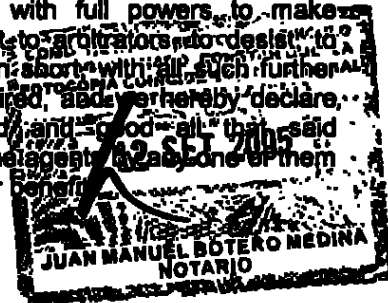
MERCK FROSST CANADA LTD.

domiciled at

16711 Trans-Canada Highway
Kirkland, Quebec, H9H 3L1
Canada

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all other powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.



We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

August 18/2005

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

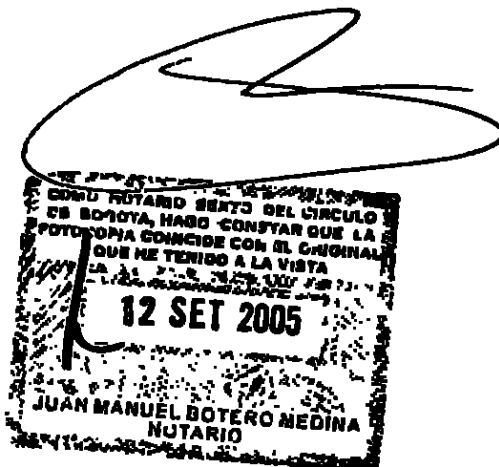
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Canada
~~Estados Unidos de América~~
 Provincia de Quebec (ss)
 Condado de Vaudreuil-Soulanges
 Hoy 18 de Agosto de 2005, compareció
 Kirk Duguid, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Director de MERCK FROSST CANADA
 LTD. la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Canadá, Estados
 Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
 Kirkland, Condado de Vaudreuil-Soulanges,
 Provincia de Quebec, Estados Unidos de
 América, legalmente constituida para un período de
 duración que aún no ha terminado, que ejerce su
 objeto social; conforme a las leyes del Estado
 de Canadá, Estados Unidos de América;
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.
 El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en Kirkland, Provincia,
 Estado de Quebec, con fecha Agosto 18, 2005,
 y certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Canada
 Province of Quebec (ss)
 County of Vaudreuil-Soulanges
 On this 18 day of August, 2005,
 personally came Kirk Duguid
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the Director
 of MERCK FROSST CANADA LTD., the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the Canada, domiciled at the City of
 Kirkland,
 County of Vaudreuil-Soulanges, Province of Quebec,
 Canada, legally constituted for a period of tenure not
 yet expired, which exercises its corporate purposes
 according to the federal laws of Canada; that the
 deponent is authorized by said Company to confer
 this power of attorney; that the seal affixed hereunto
 by the deponent in the name and on behalf of said
 Corporation is the corporate seal thereof; and that the
 purpose for which this instrument is granted is
 included within the corporate purposes of the
 Company.
 The undersigned Notary Public has seen the
 Certificate and articles of Incorporation and the
 Certificates of Amendment of said Corporation
 executed at
 Kirkland, Province of Quebec, under date of August
 18, 2005, and hereby
 certifies that under the laws of said Province the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.



539 541

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 00-96650

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 526, DE
FECHA 31 DE MARZO DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA
LEY EXPIRA EL 01 DE JULIO DE 2003.**

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

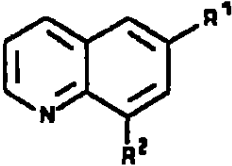
SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO ☒ _____



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

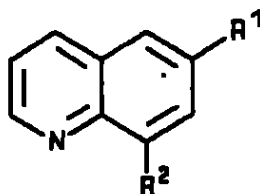
(51) International Patent Classification ⁵ : C07D 401/06, A61K 31/47, C07D 215/06, 215/12, 215/14, 405/04, 401/04		(11) International Publication Number WO 94/22852
AI		(43) International Publication Date: 13 October 1994 (13.10.94)
(21) International Application Number: PCT/US94/03004 (22) International Filing Date: 23 March 1994 (23.03.94) (30) Priority Data: 08/040,731 31 March 1993 (31.03.93) US (71) Applicant: SYNTEK (U.S.A.) INC. [US/US]; 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304 (US). (72) Inventors: WILHELM, Robert, Stephen; 1438 Todd Street, Mountain View, CA 94040 (US). FATHERHER, Paul, Ross; 119 Parnassus, San Francisco, CA 94117 (US). CHIN, Ronnie, Lipp; 1746 Rock Street, Mountain View, CA 94043 (US). (74) Agents: KURZ, Walter et al.; Syntex (U.S.A.) Inc., 3401 Hillview Avenue, A2-200, Palo Alto, CA 94304 (US).		(51) Designated States: AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GR, HU, JP, KP, KR, KZ, LI, LU, LV, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, UA, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.
(54) Title: QUINOLINES AS TYPE IV PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS  (I)		
(57) Abstract Optionally 6,8-substituted quinolines of formula (I) wherein: R ¹ is selected from hydrogen; lower alkyl; cycloalkyl; cycloalkyloxy; cycloalkylamino; cycloalkyl lower alkyl; lower alkoxy; formyl; hydroxy-lower alkyl; carboxyalkyl; optionally substituted aryl, aryloxy, arylamino or aryl lower alkyl; optionally substituted heterocycle, heterocycle-oxyl, heterocycle-amino or heterocycle lower alkyl; and R ² is optionally substituted phenyl, or a pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof, useful as anti-inflammatory agents, immunosuppressive agents, anti-allograft rejection agents, anti-graft-vs-host disease agents, anti-allergic agents (e.g., asthma, rhinitis and atopic dermatitis), bronchodilation agents, anti-autoimmune agents or analgesic agents.		

540

~~543~~
541

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula



Formula I

wherein:

R¹ is selected from hydrogen; lower alkyl; cycloalkyl; cycloalkyloxy; cycloalkylamino; cycloalkyl lower alkyl; lower alkoxy; formyl; hydroxy-lower alkyl; carboxyalkyl; optionally substituted aryl, aryloxy, arylamino or aryl-lower alkyl; optionally substituted heterocycle, heterocycle-oxy, heterocycle-amino or heterocycle-lower alkyl; and

R² is optionally substituted phenyl,

provided that when R¹ is methoxy, R² is not 4-nitrophenyl or 4-aminophenyl;

or a pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof.

2. The compound of Claim 1 wherein R² is phenyl substituted in the 3-position with halo, nitro, cyano, lower alkoxy-carbonyl or trifluoromethyl.

3. The compound of Claim 2 wherein R² is 3-chlorophenyl, 3-nitrophenyl or 3-cyanophenyl.

4. The compound of Claim 3 wherein R¹ is pyridylmethyl, benzyl, lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, or cycloalkylmethyl.

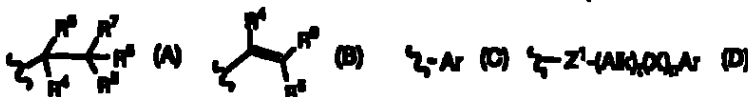
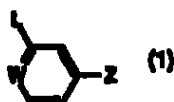
5. The compound of Claim 4 wherein R¹ is 4-pyridylmethyl, benzyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, cyclopropylmethyl or cyclopentylmethyl.

6. The compound of Claim 1 wherein R² is phenyl substituted in the 3- and 4-position, independently, with halo, nitro, cyano, lower

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 213/30, A61K 31/44, C07D 409/12		A1	(11) International Publication Number: WO 95/35283
			(43) International Publication Date: 28 December 1995 (28.12.95)
(21) International Application Number: PCT/GB95/01461		(81) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ, UG).	
(22) International Filing Date: 21 June 1995 (21.06.95)			
(30) Priority Data:			
9412386.6	21 June 1994 (21.06.94)	GB	
9412384.1	21 June 1994 (21.06.94)	GB	
9412493.0	22 June 1994 (22.06.94)	GB	
9415836.7	5 August 1994 (05.08.94)	GB	
(71) Applicant: CELLTECH THERAPEUTICS LIMITED (GB/GB); 216 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 4EN (GB).		Published With international search report.	
(72) Inventors: WARRHOLLOW, Graham, John; Oakside, 4 Wieland Road, Northwood, Middlesex HA6 3QU (GB). BOYD, Ewan, Campbell; 30 Lodi Avenue, Tullibody, Clacks FK10 2RZ (US). ALEXANDER, Rikki, Peter; 14 Carrington Road, High Wycombe, Bucks HP12 3HY (GB).			
(74) Agent: SKAILES, Humphrey, John; Frank B. Dohn & Co., Imperial House, 15-19 Kingsway, London WC2B 6UZ (GB).			

(54) Title: TRI-SUBSTITUTED PHENYL DERIVATIVES USEFUL AS PDE IV INHIBITORS



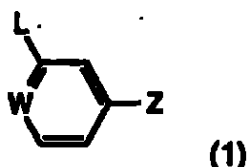
(57) Abstract

Compounds of general formula (1) are described, formula wherein -W- is (1) -C(Y)- where Y is a halogen atom, or an alkyl or -XR^a group where X is -O-, -S(O)_m- [where m is zero or an integer of value 1 or 2], or -N(R^b)- [where R^b is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group] and R^a is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group or, (2) -N-; L is (1) a -C(R)-C(R¹)(R²) or [-CH(R)]_n-CH(R¹)(R²) group; is (2) a -(X^a)_n-Alk'-Ar', or Alk'-X^a-Ar' group; or is (3) X^aR¹; Z is a group (A), (B), (C) or (D) wherein Ar is a monocyclic or bicyclic aryl group optionally containing one or more heteroatoms selected from oxygen, sulphur or nitrogen atoms; Z¹ is a group -NR¹²C(O)- [where R¹² is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl or (Alk)_n-Ar group], -C(O)NR¹²-, -NR¹²C(S)-, -C(S)NR¹²-, -C≡C-, -NR¹²SO₂-, or -SO₂NR¹²-; Alk is an optionally substituted straight or branched alkyl chain optionally interrupted by an atom or group X; t is zero or an integer of value 1, 2 or 3; R³ is a hydrogen or a fluorine atom or an optionally substituted straight or branched alkyl group or an OR¹¹ group [where R¹¹ is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkoxyalkyl, alkanyl, formyl, carboxamido or thiocarboxamido group]; R⁴ is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl, -CO₂R⁴-, -CSNR⁴R¹⁰-, -CN-, -CH₂CN, or -(CH₂)_t-Ar group where t is zero or an integer of value 1, 2 or 3 and Ar is a monocyclic or bicyclic aryl group optionally containing one or more heteroatoms selected from oxygen, sulphur or nitrogen atoms; provided that when L is a group of type (2) or (3) above, then Z is a group of type (A) or type (B) in which R⁴ is a -(CH₂)_t-Ar group; R⁵ is a group -(CH₂)_t-Ar; R⁶ is a hydrogen or a fluorine atom, or an optionally substituted alkyl or -CO₂R⁶-, -CONR⁶R¹⁰-, -CSNR⁶R¹⁰-, -CN or -CH₂CN group; R⁷ is a hydrogen or a fluorine atom, an optionally substituted straight or branched alkyl group, or an OR⁶ group where R⁶ is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl or alkanyl group, alkoxyalkyl, alkanyl, formyl, carboxamido or thiocarboxamido group; and the salts, solvates, hydrates, prodrugs and N-oxides thereof. Compounds according to the invention are phosphodiesterase type IV inhibitors and are useful in the prophylaxis and treatment of disease such as asthma where unwanted inflammatory response or muscular spasm is present.

545
543**CLAIMS**

1. A compound of formula (1)

5



10

wherein

=W- is (1) =C(Y)- where Y is a halogen atom, or an alkyl or -XR^a group where X is -O-, -S(O)_m- [where m is zero or an integer of value 1 or 2], or -N(R^b)- [where R^b is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group] and R^a is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group or, (2) =N-;

15

L is (1) a -C(R)=C(R¹)(R²) or [-CH(R)]_nCH(R¹)(R²) group where R is a hydrogen or a fluorine atom or a methyl group, and R¹ and R², which may be the same or different, is each a hydrogen or fluorine atom or an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, -CO₂R⁸ [where R⁸ is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl, aralkyl or aryl group], -CONR⁹R¹⁰ [where R⁹ and R¹⁰, which may be the same or different are defined for R⁸], -CSNR⁹R¹⁰, -CN or -NO₂ group, or R¹ and R², together with the C atom to which they are attached are linked to form an optionally substituted cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycloaliphatic group and n is zero or the integer 1; or is (2) -(X^a)_nAlk'Ar', or -Alk'X^aAr' where X^a is a group X, Ar' is an optionally substituted heterocycloaliphatic, or an optionally substituted monocyclic or bicyclic aryl group optionally containing one or more heteroatoms selected from oxygen, sulphur or nitrogen atoms, Alk' is an optionally substituted straight or branched alkylene, alkenylene or alkynylene chain optionally interrupted by one or more L¹ atoms or groups [where L¹ is a linker atom or group] and n is zero or the integer 1; or is (3) X^aR' where R'

20

25

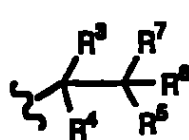
30

546
544

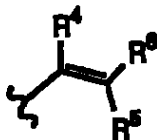
Ar' or is an optionally substituted polycycloalkyl or polycycloalkenyl group optionally containing one or more -O-, or -S- atoms or -N(R^b)- groups;

Z is a group (A), (B), (C) or (D):

5



(A),



(B),



(C),



(D)

wherein

10 Ar is a monocyclic or bicyclic aryl group optionally containing one or more heteroatoms selected from oxygen, sulphur or nitrogen atoms;

Z¹ is a group -NR¹²C(O)- [where R¹² is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl or (Alk)_tAr group], -C(O)NR¹²-, -NR¹²C(S)-, -C(S)NR¹²-, -C≡C-, -NR¹²SO₂-, or -SO₂NR¹²;

15 Alk is an optionally substituted straight or branched alkyl chain optionally interrupted by an atom or group X;

t is zero or an integer of value 1, 2 or 3;

R³ is a hydrogen or a fluorine atom or an optionally substituted straight or branched alkyl group or an OR¹¹ group [where R¹¹ is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkoxyalkyl, alkanoyl, formyl, carboxamido or thlocarboxamido group];

20 R⁴ is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl, -CO₂R⁸, -CSNR⁹R¹⁰, -CN, -CH₂CN, or -(CH₂)_tAr group where t is zero or an integer of value 1, 2 or 3 and Ar is a monocyclic or bicyclic aryl group

25 optionally containing one or more heteroatoms selected from oxygen, sulphur or nitrogen atoms, provided that when L is a group of type (2) or (3) above then Z is a group of type (A) or type (B) in which R⁴ is a -(CH₂)_tAr group;

R⁵ is a group -(CH₂)_tAr;

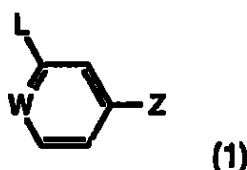
30 R⁶ is a hydrogen or a fluorine atom, or an optionally substituted alkyl or -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CSNR⁹R¹⁰, -CN or -CH₂CN group;

R⁷ is a hydrogen or a fluorine atom, an optionally substituted straight or branched alkyl group, or an OR^c group where R^c is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl or alkenyl group, alkoxyalkyl,

~~547~~
545

alkanoyl, formyl, carboxamido or thiocarboxamido group; and the salts, solvates, hydrates, prodrugs and N-oxides thereof.

2. A compound according to Claim 1 wherein W is a $=C(XR^a)-$ group.
- 5 3. A compound according to Claim 1 or Claim 2 wherein L is a $-C(R)=C(R^1)(R^2)$ group in which R^1 and R^2 , together with the C atom to which they are attached are linked to form a cycloalkyl group.
- 10 4. A compound according to Claims 1 to 3 wherein Z is a group (A) or (B), in which R^3 , R^6 and R^7 is each a hydrogen atom, R^4 is an aryl group and R^5 is a heteroaryl group.
- 15 5. A compound according to Claim 4 wherein R^4 is an optionally substituted phenyl group and R^5 is an optionally substituted pyridyl group.
6. A compound which is:
 - 4-[2-[4-Methoxy-3-(phenylpentylloxy)phenyl]-2-phenylethyl]pyridine;
 - 20 4-[2-[4-Methoxy-3-(3-thienyloxy)phenyl]-2-phenylethyl]pyridine;
 - 4-[2-[3-(4-Biphenyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-phenylethyl]pyridine;
 - 4-[2-(3-((2RS)-exo-Bicyclo[2.2.1]hept-2-ylloxy)-4-methoxyphenyl)-2-phenylethyl]pyridine;
 - 3-(3-Cyclopentylidenyl-4-methoxyphenyl)pyridine;
 - 25 the resolved enantiomer; and the salts, solvates, hydrates, prodrugs and n-oxides thereof
7. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (1)

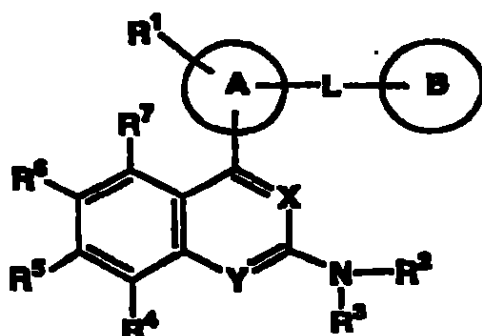


wherein

(51) 国際 許分類6 C07D 239/84, 215/38, 401/12, 401/10, 401/04, 405/12, 409/04, A61K 31/505, 31/47	A1	(11) 国際公開番号 WO99/37622 (43) 国際公開日 1999年7月29日(29.07.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00215 (22) 国際出願日 1999年1月21日(21.01.99) (30) 優先権データ 特願平10/13062 1998年1月26日(26.01.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/JF) 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (73) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 崎和城(MIYAZAKI, Kazuki)(JP/JF) 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7-211 Ibaraki, (JP) 高瀬保孝(TAKASE, Yasutaka)(JP/US) 02446 マサチューセッツ州ブルックリン フリーマンストリート175番地 #722 Massachusetts, (US) 佐伯隆生(SAEKI, Takao)(JP/JF) 〒302-0102 茨城県北相馬郡守谷町松前台2-9-6 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)		(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書

(54)Title: NITROGENOUS HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND MEDICINE THEREOF

(54)発明の名称 含窒素複素環誘導体およびその医薬



(I)

(57) Abstract

Nitrogenous heterocyclic derivatives represented by formula (I) or salts or hydrates thereof, which are useful as a phosphodiesterase 4 inhibitor; and a medicine containing any of the compounds. In said formula, X and Y each represents a carbon or nitrogen atom, provided that not both of X and Y are carbon atoms; ring A represents a (hetero)aromatic ring; ring B represents an optionally substituted (un)saturated carbon ring or heterocycle; R¹ represents hydrogen, halogeno, or optionally substituted alkyl or alkoxy; R² and R³ are the same or different and each represents hydrogen, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, etc.; R⁴, R⁵, R⁶, and R⁷ are the same or different and each represents

549 547

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

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderado(a)
MERCK FROSST CANADA LTD.

Oficio N° 4384

REFERENCIA	Radicación	00 96650
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	010

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 96650, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud de los folios 4 y 5 a 52 respectivamente.
- Los esquemas de síntesis que ilustran la invención en los folios 53 a 124 y la obtención de sales de los compuestos de la invención en los folios 220 a 226.
- Las estructuras químicas que ejemplifican los compuestos de la invención en los folios 125 a 219.
- Las figuras y difractogramas de los folios 259 a 264.
- Las cláusulas 1 a 23 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud y que se encuentran en los folios 227 a 258.
- El primer examen de forma efectuado a la solicitud de oficio No. 0754, que se encuentra en el folio 269.
- La copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad de Estados Unidos US60/171.522 de 22/12/1999, allegada mediante memorial de fecha 09/02/2001 y que se encuentra en los folios 322 a 459, junto con su traducción correspondiente en los folios 270 a 321.
- El memorial de respuesta al primer examen de forma de fecha 16/05/2001 que se encuentra en los folios 462 a 488 y que contiene el documento de cesión y el documento que acredita la representación legal de la sociedad solicitante.
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente, allegada mediante memorial de fecha 03/09/2003, que se encuentra en los folios 493 a 494.
- El memorial de fecha 31/08/2004 que contiene la sustitución de poder otorgada a favor del apoderado señalado y que se encuentra en los folios 495 a 496.

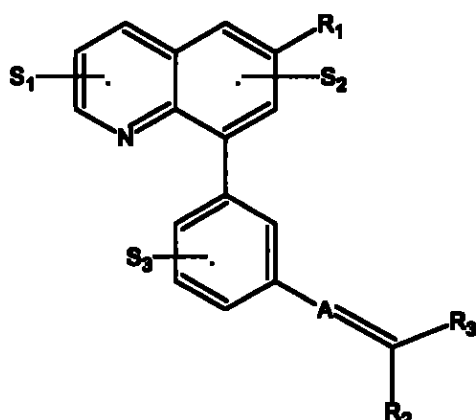
- El memorial de fecha 24/11/2004, mediante el cual se informa el cambio de representante legal, que se encuentra en los folios 497 a 523.
- El memorial de fecha 12/09/2005, mediante el cual se informa el cambio de nombre de la sociedad solicitante, que se encuentra en los folios 524 a 540.

2. OBJETO DE LA INVENCION

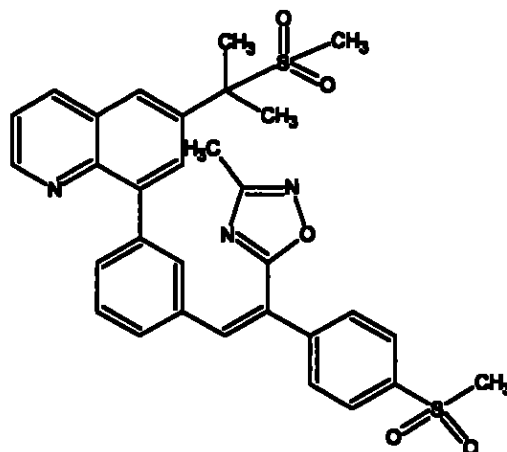
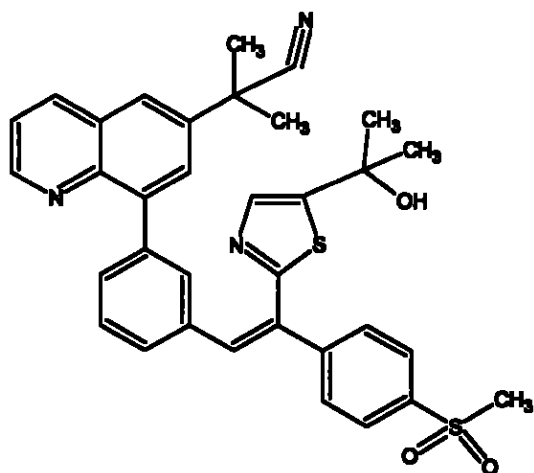
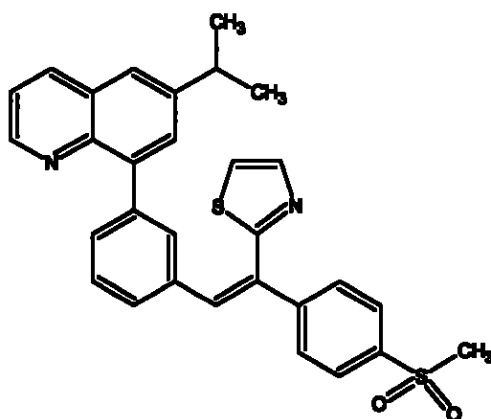
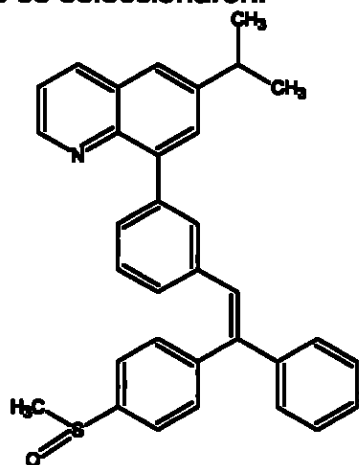
La solicitud hace referencia a **"Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 8-arylquinolinas sustituidas"**.

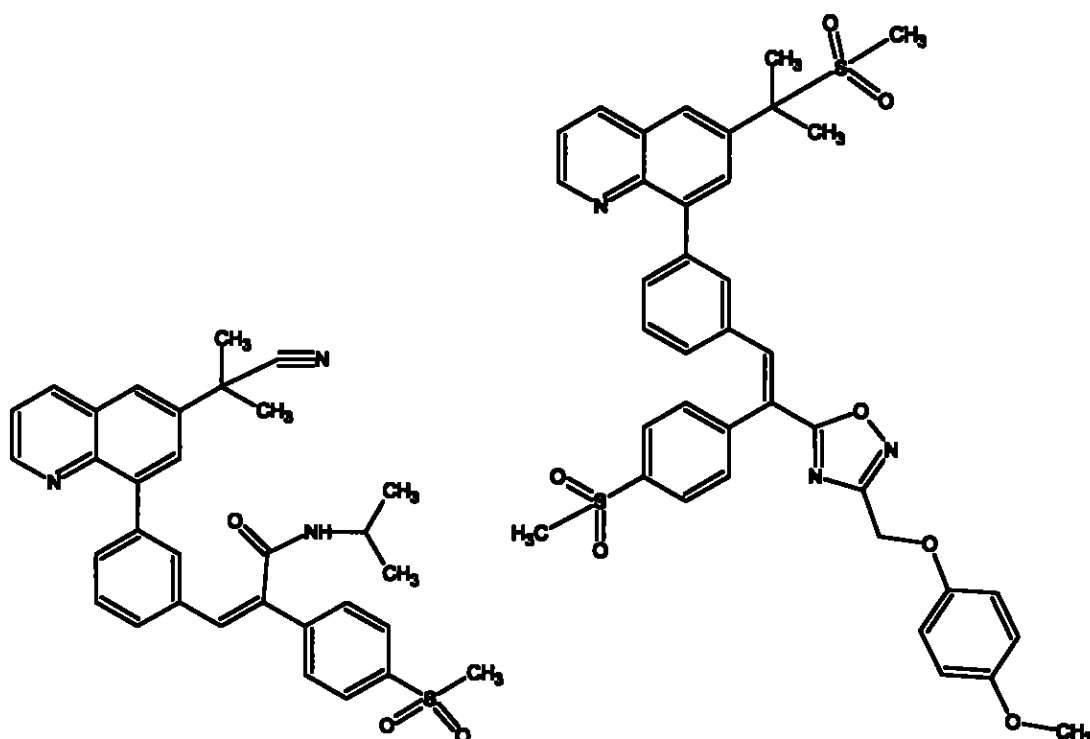
• Relvindicaciones 1 a 19:

Se reivindica un compuesto acorde con la fórmula (I):



En particular se reclama protección para una serie de estructuras químicas, de las cuales se seleccionaron:





Entre otros..., de igual forma se reclama protección para los compuestos de nombre químico:

6-isopropil-8-(3-((Z/E)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-feniletenil)fenil)quinolina

8-(3-((Z)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etenil)fenil)-6-[1-metil-1-(metilsulfonyl)etil]quinolina

(5-((E)-2-(3-(6-[1-metil-1-(metilsulfonyl)etil]-8-quinolinil)fenil)-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]etenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol

(E)-3-(3-(6-[1-metil-1-(metilsulfonyl)etil]-8-quinolinil)fenil)-2-[4-(8-metilsulfonyl)fenil]-1-(1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona

2-metil-2-(8-(3-[(E)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(2-piridinil)etenil]fenil)-6-quinolinil)propanonitrilo

Entre otros...

• Reivindicaciones 20 a 22:

Se reivindica una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto acorde con la cláusula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y un vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

De igual forma se reclaman las composiciones farmacéuticas acordes con la cláusula 20 que comprenden adicionalmente un antagonista de los receptores de leucotrieno, un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, un antagonista de M2/M3, un corticosteroide, un antagonista de los receptores H₁ ó un antagonista de los receptores adrenérgicos beta 2. Así mismo se reclaman las composiciones farmacéuticas acorde con la cláusula 20, que comprenden adicionalmente un inhibidor selectivo de la COX-2, una estatina ó un anti-Inflamatorio no esteroideal (AINE).

- **Reivindicación 23:**

Se reivindica un compuesto precursor de un fármaco, el cual forma *in vivo* un compuesto acorde con la reivindicación 1.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: A 61 K ³¹/₄₇ de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD:

El artículo 30 de la Decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

Una vez efectuado el estudio del capítulo reivindicatorio, allegado a esta Dependencia con motivo de la solicitud de patente, esta Dependencia se permite emitir el siguiente concepto:

- Existe falta de claridad alrededor de las diferentes connotaciones heterocíclicas que pueden tomar los radicales R₁, R₂ y R₃. La descripción de las connotaciones que toma cada uno de estos radicales no define con determinación la clase de sistema heterocíclico (simple o fusionado), el nivel de instauración o saturación, el tipo de heteroátomo (N, S ú O), el número de miembros que componen el sistema y las posiciones de los heteroátomos dentro del anillo que a su vez se enlaza al sistema central de fórmula (I), además no se señala en qué posición se encuentran las sustituciones alquílicas de 3 a 6 átomos de carbono, que se definen conjuntamente como sustituciones secundarias al radical heterocíclico.
- Por otro lado, se requiere al interesado para que defina con ejemplos las estructuras de los radicales R₁, R₂ y R₃ cuando toman las connotaciones: - heterociclo-alquil C₃-C₆ y heterocicloalquil C₃-C₆, a fin de que sea posible evidenciar las diferencias entre los mismos o se determine con certeza que se trata del mismo radical, no obstante se omita un guión al señalar el nombre del sustituyente. Lo anterior con el ánimo de clarificar el alcance de la invención dada la forma tan general como se definen los anillos heterocíclicos como posibles sustituyentes de la estructura de fórmula (I) y a manera de recomendación, para que se precisen las modalidades elegidas de sistemas heterocíclicos, conforme a lo señalado en el aparte anterior respecto de la necesidad de subsanar los defectos de la solicitud, derivados de su carácter amplio e indeterminado de las expresiones utilizadas.
- Con el ánimo de aclarar el alcance de la connotación: *"cuando R₂ y R₃ son ambos aril ó heteroaril, entonces R₂ y R₃ pueden ir opcionalmente conectados por un puente tio, oxi, ó (alquil C1-C4) con lo cual forman un sistema anular de tres anillos fusionados"* de las cláusulas 1, 12, 16 y 17, se requiere al interesado para que ejemplifique los posibles casos, dado que la estructura resultante, cuando se producen los cambios alrededor de los radicales en mención, presentaría una mayor complejidad química y estructural respecto del anillo central de la fórmula (I) que se reivindica en la cláusula 1.

- En las cláusulas que especifican modalidades preferidas para R₃, en particular cuando se determina que puede ser: *un grupo arilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes*, caso particular de las reivindicaciones 8, 9, 10, 11 y 13 esta Dependencia observa reiteradamente el carácter general de las expresiones usadas, al no determinarse tanto las posiciones de sustitución como el carácter químico de los radicales que causan la sustitución sobre el anillo de fenilo, por lo cual se recomienda al interesado precisar el alcance de las posibles sustituciones sobre el anillo y las posiciones de sustitución, a fin de precisar el verdadero alcance de la invención.
- La cláusula 23 ostenta un carácter amplio y especulativo, en el sentido que no define estructuralmente el compuesto que, por un proceso de metabolización *in vivo*, puede llegar a generar moléculas con estructura homóloga a la fórmula (I), objeto del presente estudio. En consecuencia se recomienda al interesado precisar el alcance de la cláusula en mención y definir claramente el compuesto reclamado.

4. ES UNA INVENCION:

El artículo 15 de la Decisión 486 en su literal (c) establece que: *"el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural"* no se consideran invenciones.

Con respecto a la cláusula 23, esta Dependencia se permite informar al interesado que el alcance de su invención llega hasta la materia que ha sido objeto de manipulación directa, en consecuencia, al reclamar el compuesto que se genera *in vivo*, a través de un proceso biológico y endógeno de metabolización, entorno al cual no existe manipulación alguna por parte del interesado, se está haciendo caso omiso al artículo 15 literal (c), el cual determina algunos objetos que no son objeto de patentabilidad, por considerarse que no son invenciones.

En este punto cabe aclarar al interesado, que siendo tan amplio el alcance de la cláusula objetada, se genera ambigüedad entorno al compuesto que se reclama, ya que puede que se encuentre de forma endógena en un ser vivo o que sea producto de una manipulación sintética y que el mismo solo requiera sufrir, una vez se ha administrado a un ser vivo, un proceso metabólico para que se libere o se convierta en el compuesto activo.

En síntesis, el interesado deberá efectuar las modificaciones del caso para que sea posible determinar el alcance de su invención, en particular en lo relativo a la cláusula 23 y al compuesto o estructura química que se reclama.

5. EVALUACIÓN DE LA UNIDAD DE INVENCION:

El art. 25 de la decisión 486 establece que *"La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo"*.

Existe una falta evidente de unidad de invención cuando se precisa el alcance de las cláusulas 21 y 22, en las cuales se prefiere dentro de las modalidades de la

554
552
invención, las combinaciones terapéuticas de los compuestos de la invención (fármacos que responden a la fórmula estructural 1) en asociación con una serie de sustancias activas, definidas en términos del mecanismo de acción y en algunos casos de la categoría farmacológica y estructural a la que pertenecen, a saber:

Antagonista de los receptores de leucotrieno
Antagonista de M2/M3
Corticosterolde
Antagonista de los receptores H1
Agonista de los receptores adrenérgicos beta-2
Inhibidor selectivo de la COX-2
Estatinas
Anti-inflamatorios no esteroidales

Hecho que a todas luces, evidencia la falta de un mismo concepto inventivo extrapolable a todas las combinaciones farmacológicas y que se deriva tanto de la diversidad de compuestos que presentan las actividades terapéuticas relacionadas en el aparte anterior como de la falta de novedad de los compuestos reclamados. Así las cosas, existirían tantas invenciones como posibles combinaciones farmacológicas con todos los compuestos que se enmarcan en las categorías en mención; por lo cual, esta Dependencia recomienda al interesado definir el alcance de la invención

Por otro lado, se está definiendo una mezcla en términos de las características farmacológicas deseadas, es decir por la actividad terapéutica y no en términos de una combinación específica, teniendo que ser perfectamente definida y delimitada en atención a los elementos que la componen, tal como lo exige la legislación, para que sea posible atribuirle novedad y nivel inventivo a la combinación de sustancias activas.

En consecuencia y por los motivos expuestos anteriormente, se recomienda al interesado limitar el alcance de su invención al objeto respaldado por el capítulo descriptivo de la invención, en el cual no se sustentan con ensayos serios efectos sorprendentes o inesperados que motiven la reivindicación de mezclas farmacológicas debido a sinergismos o actividades moduladoras entre los compuestos.

6. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 22.12.1999-, relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9422852	"Quinolines as type IV phosphodiesterase inhibitors"	13/10/1994
D2	WO9535283	"Tri-substituted phenyl derivatives useful as PDE IV inhibitors"	28/12/1995
D3	WO9937622	"Nitrogenous heterocyclic derivatives and medicine thereof"	29/07/1999

Anterioridades D1, D2 y D3 en los folios 542 a 548.

7. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

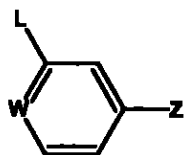
En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

7.1 Evaluación de NOVEDAD:

El artículo 16 de la Decisión 486 establece que: *"Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40°.

La anterioridad D2 - WO9535283 -, revela derivados tri-sustituídos de fenilo, que cuentan con actividad inhibidora de la fosfodiesterasa IV y de fórmula (1):



A partir de la cual, es posible, mediante la combinación de las diferentes connotaciones que toman los sustituyentes W, L y Z obtener compuestos como los reivindicados por la solicitud en estudio, de esta forma: cuando W toma el significado de =C(Y) siendo Y alquilo, L toma las connotaciones -(X^a)_nAlk¹Ar¹ donde n es cero, por tanto (X^a) no existe, Alk¹ es una cadena alquénileno y Ar¹ son monociclos o biciclos arilo, Z es un grupo (C) que toma la connotación de grupo quinolinilo monosustituído, entonces es posible obtener compuestos como los reclamados por la solicitud de fórmula química (I):

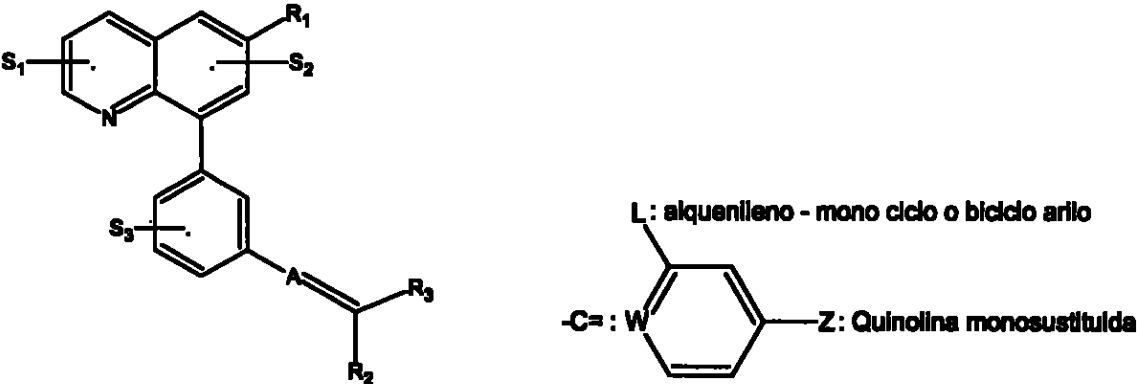


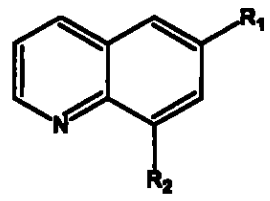
Ilustración 1. Fórmula (I) solicitud y Fórmula (1) anterioridad D2

En consecuencia, el documento D2 afecta la novedad de la material reclamada en la cláusula independiente 1, por cuanto se trata de derivados de quinolina de fórmula estructura idéntica a la contemplada en la anterioridad.

7.2 Evaluación del NIVEL INVENTIVO:

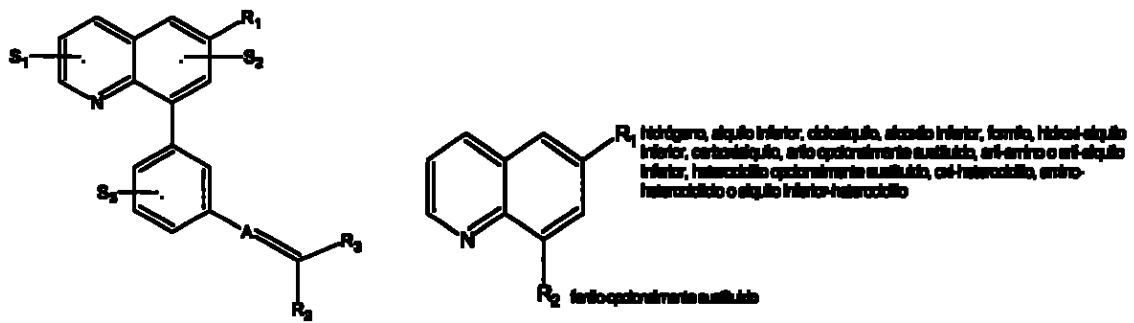
El artículo 18 de la decisión 486 dispone "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la Materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

A. La anterioridad D1 contempla Inhibidores de fosfodiesterasa IV de tipo quinolínicos, que presentan la fórmula estructural (I):

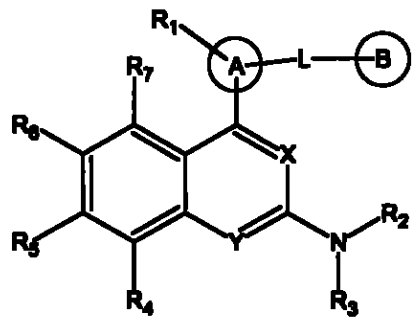


Para la cual R₂ corresponde a un anillo de fenilo sustituido y R₁ se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoilo inferior, formilo, hidroxi-alquilo inferior, carboxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aril-amino o aril-alquilo inferior, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxi-heterociclilo, amino-heterocíclico o alquilo inferior-heterociclilo.

Estructuras que al compararse directamente con la fórmula estructural correspondiente a la cláusula 1 del documento objeto de estudio, evidencian cierto nivel de analogía:



B. La anterioridad D3 contempla derivados heterocíclicos nitrogenados y su uso en terapia médica, que cuentan con la fórmula estructural (I) a continuación relacionada:



Para la cual, X y Y representan de manera independiente: un átomo de nitrógeno, un radical metilen o un átomo de carbono sustituido por un grupo alquilo de 1 a 6 átomos

de carbono.

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos, entre otros.

R₂ y R₃ representan átomos de hidrógeno, grupos alquilo de cadena carbonada de 1 a 6 átomos, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos, entre otros.

R₄, R₅, R₆ y R₇ pueden ser átomos de hidrógeno, halógeno, grupos alquilo de 1 a 6 átomos sustituidos por un halógeno, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalcoxilo de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo nitró, un grupo nitrilo.

A es un anillo aromático u opcionalmente heterocíclico

L representa un puente simple alquileo de 1 a 6 átomos

B es un anillo de hidrocarburo de 3 a 7 átomos

Así las cosas, al proceder a comparar las estructuras reveladas por la anterioridad D3 y aquellas contempladas por la solicitud en estudio (fórmula I), se hace evidente el hecho de la analogía estructural entre los núcleos mencionados:

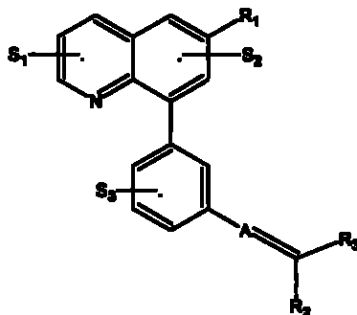


Ilustración 2. Fórmula (I) de la solicitud

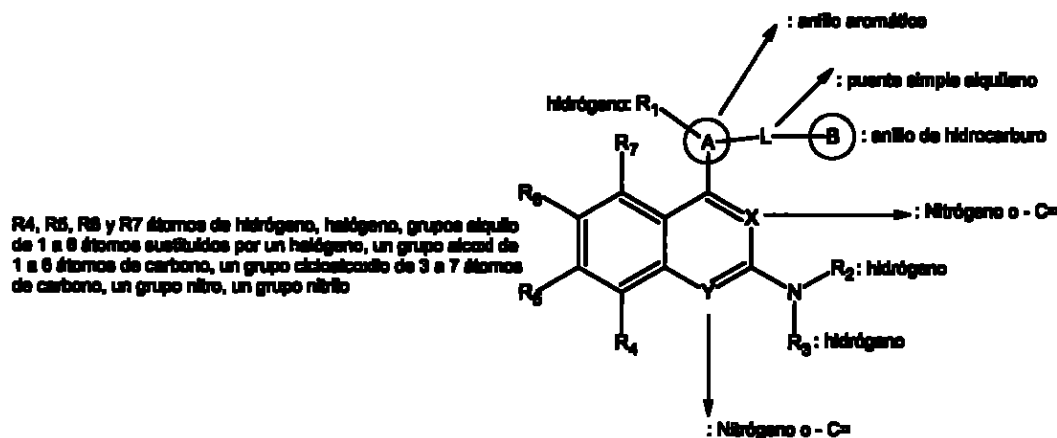


Ilustración 3. Fórmula (I) anterioridad D3

En consecuencia, se observa que no existe un salto cualitativo en la regla técnica, que permita inferir el nivel inventivo de los compuestos, reclamados por el interesado a lo largo del capítulo reivindicatorio estudiado –folios 227 a 258 –, y no siendo posible apreciar la actividad creadora alrededor del develamiento de núcleos análogos de quinoleína con actividad inhibidora de la enzima fosfodiesterasa IV, esta Dependencia encuentra que los documentos D1 y D3 son obstáculo para el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad en el sentido estricto de la altura

Inventiva entorno a los compuestos estudiados.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9422852	1 a 23	Nivel Inventivo
D2	WO9535283	1 a 23	Novedad
D3	WO9937622	1 a 23	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.

Alix Carmenza Céspedes de Vergel
 Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 27 ABR. 2006

CONCEPTO TÉCNICO Número 0610	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
--	--

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

557

RADICACIÓN: 0-96850

EDICTO No. 12885

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 21818 de 16-AGO-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA-4 8-ARILQUINOLINAS".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderada de Merck Frost Canada & Co., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los

15 AGO. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO SUAREZ ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 30-AGO-2006
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 12885

Este edicto se desfija hoy 12-SEP-2006 a las cinco (5:00 p.m.)