

415
410

REGISTRO DE MARCAS Y DISEÑOS
Expediente: 0111897
Fecha (PAGO): 2005-02-24 15:54:19
Trámite: PAGO OFICIALES A 1 OFICINAS/ 109 DÍAS ESTÁ
Responsable: POR REGISTRO DE MARCAS (DEPOSITANTE)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 14,667
FECHA : FEBRERO 24 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28030949	24/02/2005	19,983,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

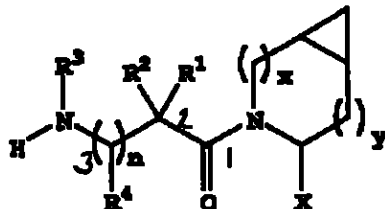
SOM: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



caracterizado porque x es 0 ó 1 y y es 0 ó 1 siempre que

$x = 1$ cuando $y = 0$ y

$x = 0$ cuando $y = 1$; y en donde

n es 0 ó 1;

X es H;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son los mismos o diferentes y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, alquilocicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilocicloalquilo, hidroxicicloalquilo, hidroxibicicloalquilo, hidroxitricicloalquilo, bicicloalquilalquilo, alquiltioalquilo, arilalquiltioalquilo, cicloalquenilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo y cicloheteroalquilalquilo; todos substituidos opcionalmente a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos seleccionados de hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi,

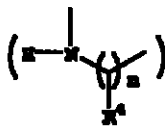
4742

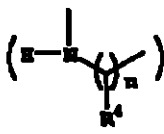
polihaloalcoxi, alcoxicarbonilo, alquenilo,
 alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
 policicloalquilo, heteroarilamino, arilamino,
 cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo,
 hidroxil, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino,
 amino substituido, alquilamino, dialquilamino,
 tiol, alquiltio, alquilcarbonilo, acilo,
 alcoxicarbonilo, aminocarbonilo,
 alquinilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo,
 alquenilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi,
 alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino,
 alquilsulfonilamino, alquilaminocarbonilamino,
 alcoxicarbonilamino, alquilsulfonilo,
 aminosulfinilo, aminosulfonilo, alquilsulfinilo,
 sulfonamido o sulfonilo;

y R^1 y R^3 se pueden tomar opcionalmente de manera conjunta para formar $-(CR^5R^6)_m-$ en donde m es 2 a 6, y R^5 y R^6 son los mismos o diferentes y se seleccionan en forma independiente a partir de hidroxil, alcoxi, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, halo, amino, amino substituido, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo, o alquilaminocarbonilamino, o R^1 y R^4 se pueden tomar opcionalmente de manera conjunta para formar $-(CR^7R^8)_p-$ en donde p es 2 a 6, y R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y se

418
413

seleccionan independientemente de hidroxí, alcoxi, ciano, H, alquilo, alquénilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquénilo, halo, amino, amino sustituido, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcóxicarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alcóxicarbonilo, ariloxycarbonilo, o alquilaminocarbonilamino, u

opcionalmente R^1 y R^3 conjuntamente con  forman un anillo de 5 a 7 elementos que contienen un total de 2 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO, o SO₂; u opcionalmente R^1 y R^3 conjuntamente

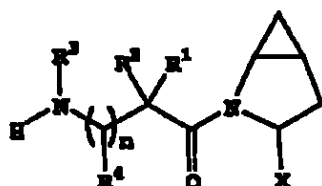
con  forman un anillo cicloheteroalquilo de 4 a 8 elementos en donde el anillo cicloheteroalquilo tiene un anillo arilo opcional fusionado a éste o un anillo cicloalquilo de 3 a 7 elementos, opcional, fusionado a éste;

con la condición que donde x es 1 e y es 0, n es 0, y uno de R^1 y R^2 es H y el otro es alquilo, donde R^3 es diferente de piridilo o piridilo sustituido;

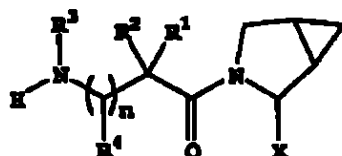
que incluyen todos los estereoisómeros de los mismos;

y una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, o un éster profármaco de los mismos, y todos los estereoisómeros de los mismos.

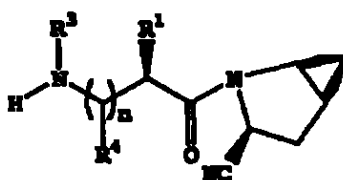
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:



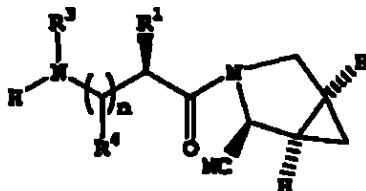
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:



4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:



5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:



6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

R^3 es H, R^1 es H, alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricloalquilo, alquilocicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilocicloalquilo, hidroxicicloalquilo, hidroxibicicloalquilo, o hidroxitricicloalquilo,

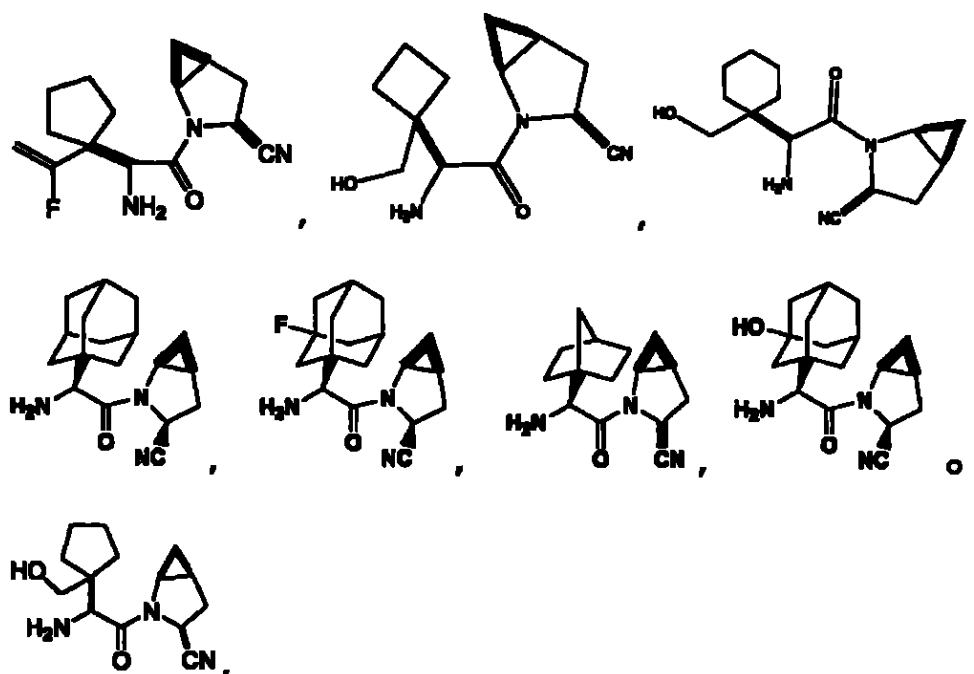
R^2 es H o alquilo, n es 0,

X es CN.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ciclopropilo fusionado a la pirrolidina tiene la configuración:



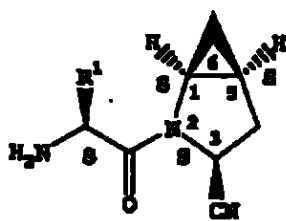
8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de clorhidrato o la sal del ácido trifluoroacético.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, el cual es

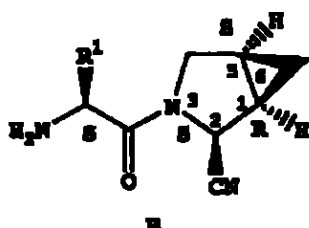


(1S, 2(2S), 3S, 5S)

422417

caracterizado porque R^1 es alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, alquilocicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxicicloalquilo, hidroxialquilocicloalquilo, hidroxibicicloalquilo, o hidroxitricicloalquilo,

o



(1R, 2S, 3(2S), 5S)

en donde R^1 es alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, alquilocicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxicicloalquilo, hidroxialquilocicloalquilo, hidroxibicicloalquilo, o hidroxitricicloalquilo.

11. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un portador del mismo farmacéuticamente aceptable.

12. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto inhibidor de DP4 como se definió en la reivindicación 1 y un agente antidiabético menos un inhibidor de DP4 para el tratamiento de la

?

423₄₁₈
diabetes y enfermedades relacionadas, un agente
antiobesidad y/o un agente modulador de lípidos.

13. La combinación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque comprende el compuesto inhibidor de DP4 y un agente antidiabético.

14. La combinación de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de una biguanida, una sulfonilurea, un inhibidor de glucosidasa, un agonista PPAR γ , un agonista dual PPAR α/γ , un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de α P2, un inhibidor de glicogen fosforilasa, un inhibidor de AGE, un sintetizador de insulina, un péptido-1 semejante al glucagon (GLP-1) o mimético del mismo, insulina y/o una meglitinida.

15. La combinación de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el agente antidiabético es 1, 2, 3 o [?] más de metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, G1-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129, AR-HO39242, GW-

424
419

409544, KRP297, AC2993, Exendin-4, LY307161, NN2211, y/o LY315902.

16. La combinación de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el compuesto está presente en una relación o proporción en peso al agente antidiabético dentro del rango desde aproximadamente 0.01 a en forma aproximada 100:1. P P

17. La combinación de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el agente antiobesidad es un agonista adrenérgico beta 3, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de reabsorción de serotonina (y dopamina), un compuesto beta receptor de la tiroide, un agente anoréctico, y/o un superregulador de la oxidación del ácido graso.

18. La combinación de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque el agente antiobesidad es orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, oxacina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, famoxina, y/o mazindol.

19. La combinación de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el agente modulador de lípidos es un inhibidor de MTP, un

425
420

inhibidor de reductasa de HMG CoA, un inhibidor de escualeno sintetasa, un derivado del ácido fíbrico, un superregulador de la actividad del receptor de LDL, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de ACAT, un inhibidor de proteína de transferencia de colesterol éster, o un inhibidor de liasa de citrato de ATP.

20. La combinación de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque el agente de modulación de lípidos es pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, nisvastatina, visastatina, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, implitapida, CP-529,414, avasimiba, TS-962, MD-700, y/o LY295427.

21. La combinación de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el inhibidor de DP4 está presente en una relación o proporción en peso al agente modulador de lípidos dentro del rango desde aproximadamente 0.01 a en forma aproximada 100:1. ?

22. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto inhibidor de DP4 como se definió en la reivindicación 1 y un agente para el tratamiento

de infertilidad, un agente para tratar el síndrome de ovario poliquístico, un agente para tratar un desorden de crecimiento y/o debilidad, un agente antiartritis, un agente para prevenir la inhibición del rechazo al aloinjerto en el transplante, un agente para tratar la enfermedad autoinmune, un agente antiSIDA, un agente para tratarla enfermedad/síndrome inflamatorio del intestino, un agente para tratar anorexia nerviosa, un agente antiosteoporosis y/o un agente antiobesidad.

23. Un método para tratar diabetes, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, o elevados niveles en la sangre de ácidos grasos libres o glicerol, obesidad, Síndrome X, síndrome dismetabólico, complicaciones diabéticas, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, aterosclerosis, homeóstasis de glucosa dañada, tolerancia a la glucosa dañada, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, desórdenes del crecimiento, debilidad, artritis, rechazo a aloinjertos en el transplante, enfermedades autoinmunes, SIDA, enfermedades intestinales, síndrome inflamatorio de los intestinos, nerviosa,[?] osteoporosis, o una enfermedad inmunomoduladora o una enfermedad inflamatoria de los intestinos, crónica,[?] caracterizado porque comprende administrar a una especie de mamífero con necesidad del tratamiento,

una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la reivindicación 1.

24. El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque es para tratar la diabetes de tipo II y/u obesidad.



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

428 423

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(a) en

Nombre(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(a) facuto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el cargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistirse, transigir, comprometer, y la de sustituir en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombre(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciliado(a) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

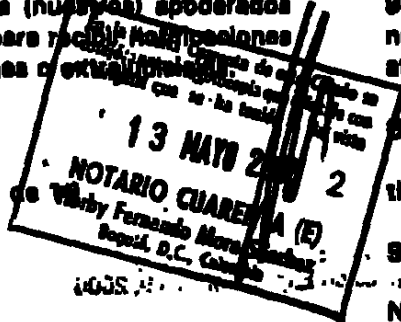
Otorgado y firmado en

hoy de

mes

de

Carre



POWER OF ATTORNEY

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY,

domiciled in

Princeton, New Jersey, USA

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainment of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and records of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications; formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nulities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Princeton, New Jersey, USA

this 14th

Signature

Name

Title

day of April 1999

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Stephen B. Davis
Stephen B. Davis
Associate Counsel Patents

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Yo, _____
de _____ de _____
personalmente compareció ante mí

a quien conozco y de quien me consta que firmó el
anterior documento debidamente juramentado declaró
y dijo que él es

On this 14th day of April of 1998
personally appeared before me
Stephen B Davis
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 (she) is the
Associate Counsel Patents
of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Sociedad legalmente constituida para un periodo de
duración que aún no ha terminado 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 representación de la expresada compañía
y el sello oficial de ella y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro del
de la sociedad

Which is legally constituted for a term not yet expired
that 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 purpose of company

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad

The undersigned Notary Public attests that he has seen
the documents that prove the existence of the
company

Estado de
Fecha

State of Delaware
under date of November 13 1989

que quien confiere el presente poder es su
representante

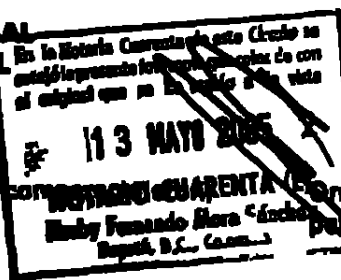
and that he (she) who grants the present power of
attorney is its Representative

Notario Público (sello)

Diane C. Bartram
Diane C. Bartram Public Notary (Seal)
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 9, 2000

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**



Yo, _____
de _____ de _____
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan

On this 14th day of April of 1999
personally appeared before me
Stephen B Davis

who is(are) known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they)
grant(s) the document for the uses and purposes therein
expressed

Notario Público (sello)

Diane C. Bartram
Diane C. Bartram
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 9, 2000

**LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO ES
REQUERIDA**

LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED

424
429

77689

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA

Que el Señor (a) **CATHERINE Dicostanzo Clerck** del condado de Mercer estado de New Jersey autenticó la firma de la notano(a) publico(a) sr (a) **DIANE C BARTRAN** del estado de New Jersey Estados Unidos de América y quien ejercia las funciones antes expresadas y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales

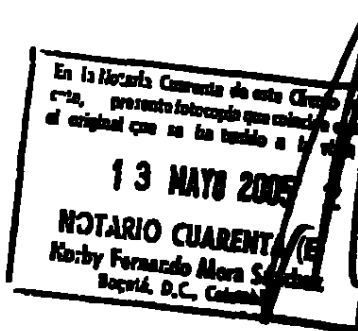
Que la notano(a) antes citada autenticó la firma del señor **STEPHEN B DAVIS** quien actua en calidad de Asesor de Patentes de la Compañia **BRISTOL MEYERS SQUIBB COMPANY** sociedad que existe y esta legalmente organizada bajo las leyes del estado de Delaware U S A



Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el notario publico y el County Clerck del estado de New Jersey los cuales forman parte integral del presente documento

Se expide la presente certificación en cumplimiento de los artículos 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio y a solicitud del interesado el 20 de Abril de 1999

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SIETE DOLARES US\$57.00 RECIBO No. 200283

Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

425
~~430~~

dos Unidos de América al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Santafé de Bogotá, D C , Colombia, del inglés al español, las cuales para su identificación se sellan con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente -

+++++

ANEXOS El Poder arriba mencionado, Certificaciones Notariales, Certificación de las Firmas Notariales, Certificación del Consulado General de Colombia en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia -

+++++

Diane C Bartram (firmado)

Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE

Diane C Bartram

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

+++++

Diane C Bartram (firmado)

Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE

Diane C Bartram

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

+++++

Diane C Bartram (firmado)

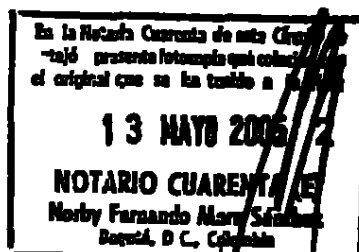
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE

Diane C Bartram

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000



HUGO NAVI RO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
JUN 1 1999

426
431

Diane C Bartram (firmado)
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE

Diane C Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

+++++

Diane C Bartram (firmado)
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE

Diane C Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

+++++

Diane C Bartram (firmado)
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE

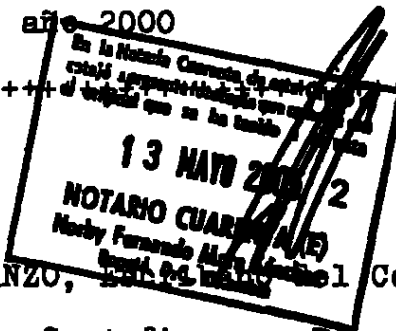
Diane C Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

+++++

ESTADO DE NEW JERSEY
Condado de Mercer

Yo, CATHERINE DICOSTANZO, del Condado de Mercer,

Por Medio del Presente Certifico que Diane C Bartram, cuyo nombre está suscrito al reconocimiento, prueba o declaración jurada del instrumento anexo, y en éste escrito, es y era en el momento de tomar el mismo, un Notario Público en y para dicho Estado, residente en dicho Condado, comisionado y juramentado y debidamente autorizado por las leyes de éste para tomar las pruebas y recono-



HUGO YAV P. ALVAREZ
NOTARIO E. E. OFICIAL

437427

raciones juradas para ser registrados en dicho Estado, y que es-
toy familiarizado con la caligrafía de dicho funcionario, y de
veras creo que la firma es genuina

Además Certifico que la impresión del Sello de Notarios Públicos
no está requerida por la ley para ser presentada en mi oficina

En Testimonio de lo Cual, he firmado el presente de mi puño y le-
tra y fijado el sello de dichos Condado y Tribunales, en Tranton
este día 15 de Abril del A D de mil novecientos noventa y nueve

Catherine DiConstanzo (fdo) Escribano del Condado de
Mercer

SELLO EN RELIEVE

EN ESPAÑOL La Certificación del Consulado General de Colombia en
New York, Estado de New York, Estados Unidos de América bajo el
número 200283 de fecha 20 de Abril de 1999, Autenticación hasta
por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el
número 044498 de fecha 29 de Abril de 1999

(Pagado Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por
valor de \$57 oo Dólares)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS

437427
NOTARIO PUBLICO
Catherine DiConstanzo
Escribano del Condado de Mercer

Resolución número 1876 del Ministerio de Justicia.

Fecha Mayo 3 de 1999

JEFE DE LA OFICINA DE
ASISTENTE DE BOGOTÁ D.C.
99 MAY - 11 AM 09
PQ SE AGUIE
3 H 00 L TEXTO

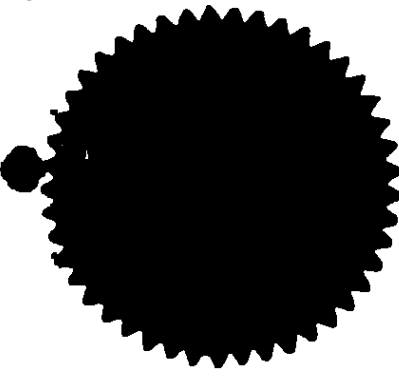
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
046207
CUYA FIRMADA APARECE EN
DOCUMENTO DESEM
FUNDACIONES INQUIR
3 MAYO 2005 2
NOTARIO CUARENTA (E)
Marby Fernando Mora Sánchez
Bogotá, D.C., Colombia

433 428



I CATHERINE DICOSTANZO, Clerk of the County of Mercer

STATE OF NEW JERSEY }
County of Mercer

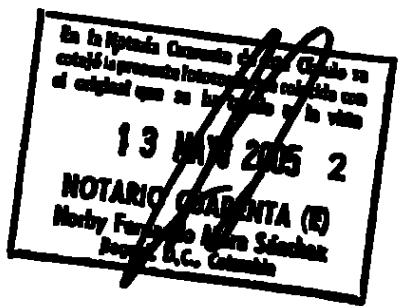


Do hereby Certify that *Wm C. Barton*
Esq. whose name is subscribed to the acknowledgment, proof or affidavit of
the annexed instrument and thereon written, is and was at the time of
taking the same, a Notary Public in and for said State
dwelling in said County commissioned and sworn and duly authorized by
the laws thereof to take the proofs and acknowledgments of deeds or other
instruments of writing and affidavits to be recorded in said State and that I
am well acquainted with the handwriting of said official and verily believe
that the signature is genuine
Further Certify that Impression of Seal of Notaries Public not required by
law be filed in my office

In Testimony Whereof I have hereunto set my hand and affixed the seal of
said County and Courts at Trenton this *13th* day of
April A D nineteen hundred and *twelve*

Catherine DiCostanzo

Mercer County Clerk.

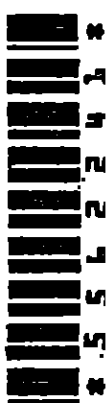




ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

GAVIRI A

434
2X
429



REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo 5562241
Serial

Datos de la oficina de registro							
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Ins. de Policía	Código 9795
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía							
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.				NOTARIA 32.			

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción			
Lugar de la Defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía			
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.			
Fecha de la defunción		Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004	Mes 10	Día 30 04:10 PM	A- 2094375.
Lugar de la defunción		Fecha de la defunción	
Año		Mes	
Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario	
Autorización judicial	Certificado Médico	ANDRES DIAZ CAMPOS.-	
	☒	R.M. No. 79982662	

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO II.	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Fecha de inscripción		Notario y firma del registrador que autoriza	
Año 2004	Mes 11	Día 02	BLANCA RESTREPO

PADRES: ALFONSO CASTRO		ESPACIO PARA NOTAS
MERCEDES DUQUE.		

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

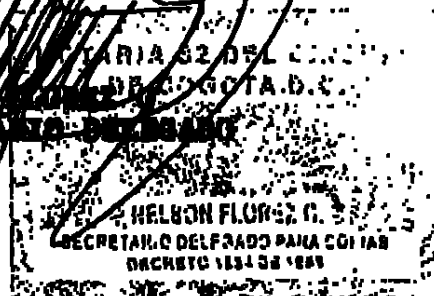
Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO EN LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: ST 6224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

SECRETARIO DELEGADO



425 430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 01-18857

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 528, DE

FECHA 30 DE MAYO DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 29 DE AGOSTO 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 ☒ ☐

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

2020/
Bogotá, D.C.,

**Doctor
Héctor Gómez Mejía
Apoderado
BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY**

Oficio N° 12659

REFERENCIA	Radicación	01 18857
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	009

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 01 18857, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

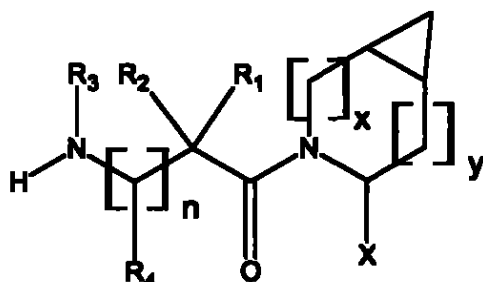
- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud en los folios 226 a 227 y 1 a 77 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la invención en los folios 78 a 211.
- Las cláusulas 1 a 11 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud que se encuentran en los folios 222 a 225.
- La copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad de Estados Unidos US60/188,555 de 10/03/2000 en los folios 229 a 291, junto con su traducción correspondiente en los folios 292 a 395.
- El primer examen de forma realizado a la solicitud de oficio No. 1394, que se encuentra en el folio 403.
- La respuesta al primer examen de forma, allegada mediante memorial de fecha 06/07/2001 que se encuentra en los folios 404 a 409.
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente, allegada mediante memorial de fecha 26/11/2003, que se encuentra en los folios 412 a 413.
- El memorial de fecha 08/06/2005 que contiene un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual reemplaza el presentado con anterioridad y que se encuentra en los folios 416 a 427.

2. OBJETO DE LA INVENCION

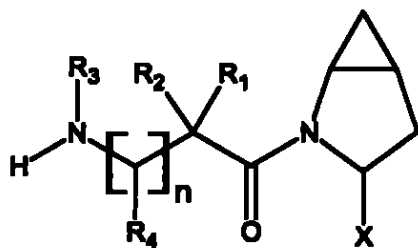
La solicitud hace referencia a un ***"Inhibidores a base de pirrolidina fusionada con ciclopropilo de dipeptidilpeptidasa IV y método"***

• **Reivindicaciones 1 a 10:**

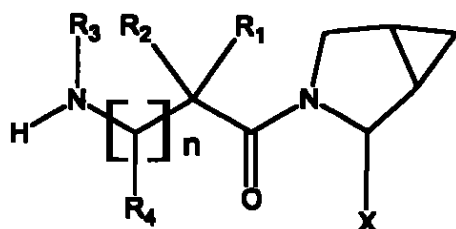
Se reivindica un compuesto que presenta la estructura:



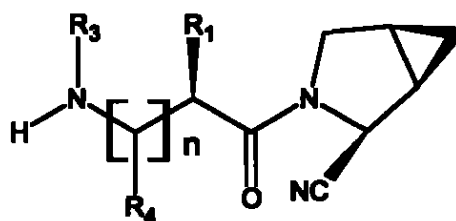
Además se reivindica un compuesto que tiene la estructura:



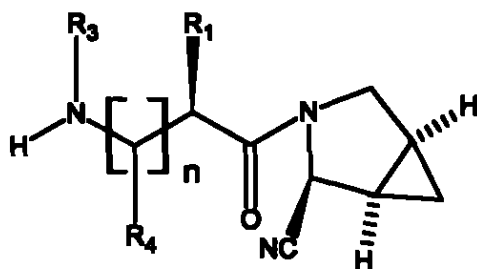
Y la estructura:



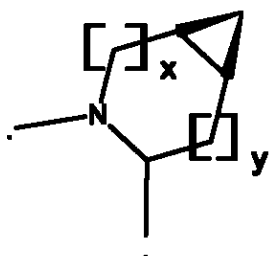
Y la estructura:



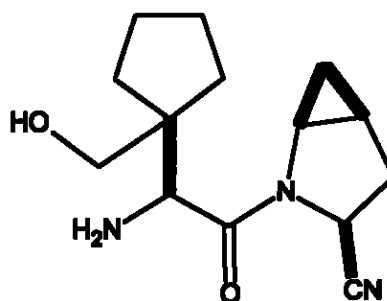
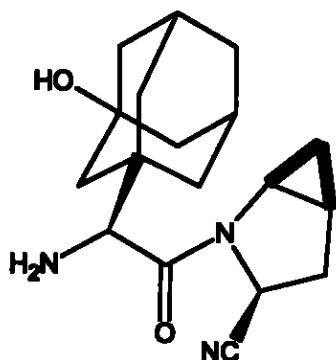
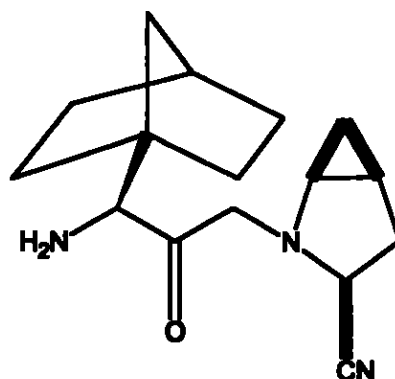
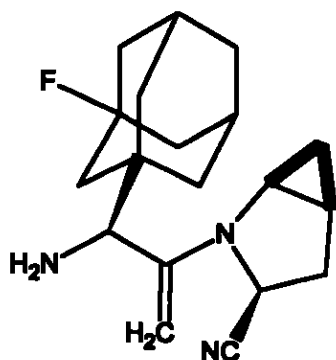
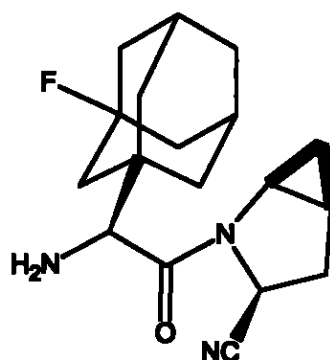
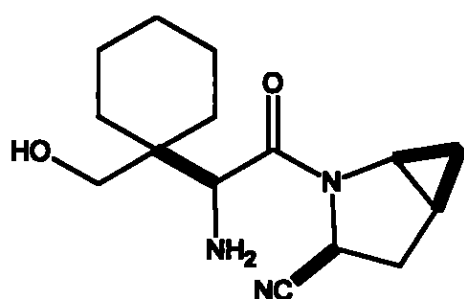
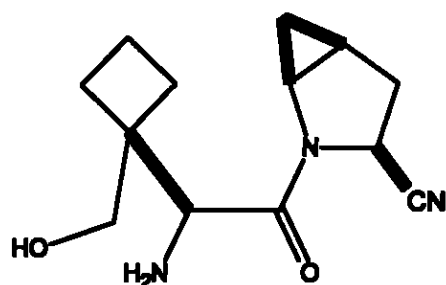
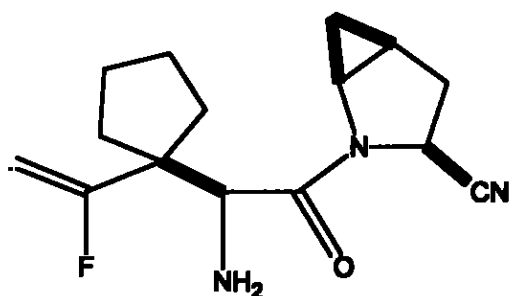
Y la estructura:



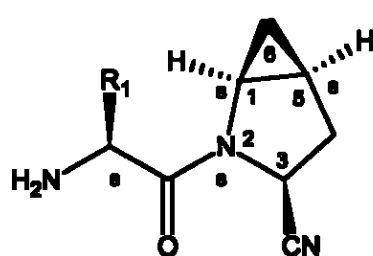
Y el compuesto que se caracteriza porque el ciclopropilo fusionado a la pirrolidina tiene la configuración:



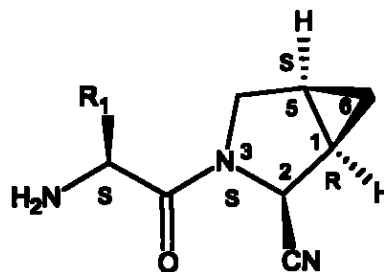
Y las estructuras:



Y las estructuras:



(1S,2(2S),3S,5S)



(1R,2S,3(2S),5S)

- **Reivindicación 11:**

Se reivindica una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto conforme a la cláusula 1 y un portador del mismo farmacéuticamente aceptable.

- **Reivindicaciones 12 a 16:**

Se reivindica una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto inhibidor de DP4 como se definió en la cláusula 1 y un agente antidiabético para el tratamiento de la diabetes y enfermedades relacionadas, un agente antiobesidad y/o un agente modulador de lípidos.

En particular se reivindica una combinación farmacéutica en la que se asocia el compuesto inhibidor de DP4 y un agente antidiabético, y el agente antidiabético se selecciona entre: biguanida, sulfonilúrea, un inhibidor de glucosidasa, un agonista PPAR γ , un agonista dual PPAR α/γ , un inhibidor SGLT₂, un inhibidor de α P2, un inhibidor de glicógeno fosforilasa, un inhibidor de AGE, un sintetizador de insulina, un péptido-1 semejante al glucagón (GLP-1) o mimético del mismo, insulina y/o meglitinida.

Se reivindica la combinación que se caracteriza porque el agente antidiabético es metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, ploglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, G1-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, Exendin-4, LY307161, NN2211, y/o LY315902.

- **Reivindicaciones 17 a 21:**

Se reivindica una combinación caracterizada porque el agente antiobesidad es un agonista adrenérgico beta-3, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de reabsorción de serotonina (y dopamina), un compuesto beta receptor de la tiroide, un agente anoréctico, y/o superregulador de la oxidación del ácido graso.

En particular se reivindica la combinación en la que el agente antiobesidad es orlistat, AT-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, oxacina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, famoxina y/o mazindol.

En particular se reivindica la combinación en la que el agente modulador de lípidos es un inhibidor de MTP, un inhibidor de reductasa de HMG CoA, un inhibidor de

escualeno sintetasa, un derivado del ácido fíbrico, un superregulador de la actividad del receptor de LDL, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de ACAT, un inhibidor de proteína de transferencia de colesterol éster, o un inhibidor de liasa de citrato de ATP, y dentro de este grupo se selecciona: pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, nisvastatina, visastatina, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, implitapida, CP-529,414, avasimiba, TS-962, MD-700, y/o LY295427.

- **Reivindicación 22:**

Se reivindica una combinación farmacéutica que se caracteriza porque comprende un compuesto inhibidor de DP4 y un agente para el tratamiento de la infertilidad, un agente para tratar el síndrome de ovario poliquístico, un agente para tratar un desorden de crecimiento y/o debilidad, un agente antiartritis, un agente para prevenir la inhibición del rechazo al aloinjerto en trasplante, un agente para tratar la enfermedad autoinmune, un agente antiSIDA, un agente para tratar la enfermedad/síndrome inflamatorio del intestino, un agente para tratar anorexia nerviosa, un agente antiosteoporosis y/o un agente antiobesidad.

- **Reivindicaciones 23 y 24:**

Se reivindica un método para tratar la diabetes, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, o elevados niveles en la sangre de ácidos grasos libres o glicerol, obesidad, síndrome X, síndrome dismetabólico, complicaciones diabéticas, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, aterosclerosis, homeóstasis de glucosa dañada, tolerancia a la glucosa dañada, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, desórdenes del crecimiento, debilidad, artritis, rechazo a aloinjertos en el trasplante, enfermedades autoinmunes, SIDA, enfermedades intestinales, síndrome inflamatorio de los intestinos, osteoporosis, o una enfermedad inmunomoduladora o una enfermedad inflamatoria de los intestinos, caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal como se define en la cláusula 1.

En particular se reivindica el método para tratar la diabetes de tipo II y/u obesidad.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: A 61 K ³¹/₄₀ de la Clasificación Internacional de Patentes.

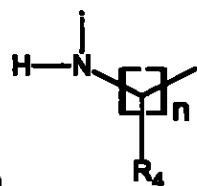
3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD:

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"*.

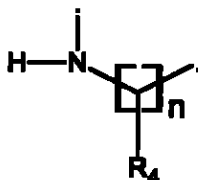
- Al evaluar la idoneidad de la fórmula representada por la estructura (I), esta Dependencia encuentra que la misma ostenta una complejidad química menor que la de los compuestos que resultan de efectuar las correspondientes sustituciones químicas sobre los radicales R₁, R₂, R₃ y R₄.

Para ilustrar este hecho se remite al interesado a estudiar las diversas connotaciones químicas definidas para estos radicales, que van desde hidrógeno y cadenas alquílicas hasta grupos heteroarilo, heteroarilalquilo, los cuales a su vez se sustituyen 1, 2, 3, 4 ó 5 veces por grupos como hidrógeno, halógeno, alquilo, polialquilo, alcoxilo, haloalcoxi, heteroarilamino, arilcarbonilamino, alquilsufinilo entre otros... grupos para los cuales no se especifican las posiciones de sustitución dentro los radicales primarios.

En este mismo orden de ideas, se afecta aún más la idoneidad de la estructura (I)



cuando se establece que: "R₁ y R₃ conjuntamente con anillo de 5 a 7 elementos que contienen un total de 2 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO, o SO₂, o como más adelante se establece que



R₁ y R₃ conjuntamente con forman un anillo cicloheteroalquilo de 4 a 8 elementos en donde el anillo cicloheteroalquilo tiene un anillo aril opcional fusionado a éste o un anillo cicloquilo de 3 a 7 elementos, opcional, fusionado a éste", porque en la estructura (I) se estarían incluyendo heterociclos de 5 a 7 miembros que pueden seleccionarse entre una gran variedad de radicales pertenecientes a la química heterocíclica, y aún más heterociclos fusionados de 4 a 8 elementos, tal es el caso de:

1. Análogos heterocíclicos del ciclopentadieno con un heteroátomo: pirrol, furano, tiofeno.
2. Análogos heterocíclicos del benceno con un heteroátomo: piridina, sales de pirilio y piranos, pironas.
3. Compuestos con dos heteroátomos en un anillo de cinco miembros: pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol y tiazol.
4. Compuestos con dos heteroátomos en su anillo de seis miembros: piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina, tiamina, dioxanos y análogos azufrados.
5. Compuestos con más de dos heteroátomos: triazinas, pteridinas, entre otros...
6. Compuestos heterocíclicos con anillos de siete miembros: azepina, diazepinas, oxepina, tiepina, entre otros...
7. Sistemas de anillos fusionados que incluyen a los anillos de pirrol, furano y tiofeno: indol, isoindoles, indolizina y ciclazina, benzofurano, isobenzofurano, benzo[b]tiofeno.
8. Análogos heterocíclicos del naftaleno con un heteroátomo: quinolina, isoquinolina, quinolizina, benzopirilo, benzopiranos, benzopironas entre otros...

Así las cosas, la complejidad de la fórmula (I) resulta menor que la de los compuestos que resultan de la formación de un anillo heterocíclico entre los radicales R₁ y R₃ de la estructura central y el átomo de carbono 3 de la cadena α -ceto-alquilica.

- De otro lado, al estudiar los grupos sustituibles R₁, R₂, R₃ y R₄ tampoco se encuentran especificaciones relativas al número de átomos de carbono de las

cadenas alquílicas, o de los anillos de cicloalquilo, o de los grupos heteroarílicos y cicloheteroalquílicos, por el contrario se discrimina una serie de radicales sin que en realidad se establezca el tamaño de las cadenas carbonadas que conforman los grupos en mención.

- Así mismo, en atención al núcleo de seis miembros que se fusiona con el ciclopropano esta Dependencia objeta la falta de una característica esencial que comprenda y defina todos los compuestos de la invención. Si bien es cierto la fórmula (I) reivindicada de manera independiente, comprende una estructura química heterocíclica de seis miembros fusionada en [c] con ciclopropano, a lo largo de las cláusulas dependientes 2 a 5 se reclama protección para otra clase de núcleo fusionado, que está conformado por un anillo de pirrol fusionado en [b] con ciclopropano – ver cláusula 2 –, un anillo de pirrol fusionado en [c] con ciclopropano – ver cláusula 3 –, un anillo de pirrol sustituido en posición 5 por un grupo clavo y fusionado en [b] o en [c] con ciclopropano – ver cláusulas 4 y 5 –.

En consecuencia, siendo que se afirma en el capítulo reivindicatorio que la estructura de fórmula (I) caracteriza todos los compuestos de la invención, por la manera como se reivindican los compuestos de manera dependiente, esta Dependencia encuentra que la característica esencial no comprende todos los compuestos de la invención y resulta insuficiente para cobijar aquellos núcleos que reclaman anillos heterocíclicos de 5 miembros fusionados con ciclopropano.

Este hecho se vuelve más relevante cuando se aprecia en la cláusula 8 los diferentes núcleos que se reclaman bajo la estructura (I) demostrando que la misma no es idónea para tal efecto, teniendo en cuenta que los grupos formados entre los radicales R_1 y R_3 son de características diversas y por tanto la estructura principal o característica esencial no presenta la complejidad química requerida para definir las diferentes modalidades de la invención.

- Una combinación terapéutica se define en atención a la mezcla farmacológica que presenta un efecto sorprendente frente a la administración individual de los compuestos activos. Teniendo en cuenta que esta situación no se aprecia en ningún aparte del capítulo descriptivo, cabría preguntarse ¿dónde se encuentra el sustento técnico para que se reivindiquen las mezclas terapéuticas?.
- En cuanto a las cláusulas 12, 15, 16 y 21 en apariencia existe un problema en la traducción porque la materia reclamada no se define con claridad.

4. 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"*

- En atención a las objeciones de claridad relativas a la falta de idoneidad de la fórmula estructural para definir todas las modalidades posibles de la invención, se suma el hecho de la diversidad de núcleos estructurales que constituyen en sí mismos una invención y por ende no pueden cobijarse al amparo de la fórmula estructural (I).

Para ilustrar este hecho se compara la fórmula (I) con los diversos núcleos estructurales reclamados a lo largo de las cláusulas 2 a 10, de esta forma se hace evidente la falta de un único concepto inventivo que pueda extrapolarse a todas las

al interesado efectuar las modificaciones correspondientes para que sea posible efectuar una única búsqueda del estado de la técnica, basada en la aptitud de la fórmula estructural que los define de manera idónea.

- Ahora bien, con respecto a las combinaciones farmacológicas, se objeta la falta de un único concepto inventivo entorno a las mezclas y asociaciones terapéuticas, por cuanto si no hay unidad de invención frente a los compuestos inhibidores de DP4, tampoco la hay frente a las mezclas con compuestos antidiabéticos.

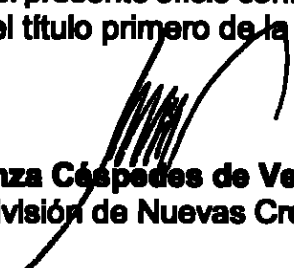
5. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD:

El artículo 20 en su literal (d) contempla: *"No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

Las cláusulas 23 y 24 que corresponde al método de tratamiento terapéutico de la diabetes tipo II y la obesidad, basado en la capacidad de las moléculas para inhibir la enzima dipeptidil peptidasa IV, se encuentran contempladas dentro de las exclusiones legales a la patentabilidad de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, por esta razón se recomienda al interesado eliminarlas del alcance de la invención.

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 N° 10 de 2001.


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

22 NOV. 2006

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO Número 01686	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
---	--