

93

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01000729 00000006

Folios: 44

Fecha (MM): 2005-01-24 16:12:34

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETOS

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

92

Re: P1.-ASTRAZENECA AB y RENOVIS, INC.-Solicitud de
Patente de Invención para "PROCESO NOVEDOSO PARA
LA PREPARACION DE α-(2,4-DISULFOFENIL)-N-TER-
BUTILNITRONA".-Clase A61.-Expediente número 01-
000.729

1. Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 17.159.681 de Bogotá, abogada titulada e inscrita, obrando como apoderada de la sociedad **CENTAUR PHARMACEUTICALS, INC.**, organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de California, Estados Unidos de América, atentamente me permito manifestar que la sociedad antes mencionada ha traspasado sus derechos sobre la solicitud de la patente de la referencia a la sociedad **RENOVIS, INC.**, domiciliada en South San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América, por lo cual el certificado de patente correspondiente deberá ser expedido a nombre de las sociedades, **ASTRAZENECA AB** y **RENOVIS, INC.**

2. Anexo me permito presentar:

- (a) Documento de traspaso de la sociedad **CENTAUR PHARMACEUTICALS, INC.** a favor de la sociedad **RENOVIS, INC.**, debidamente apostillado;
- (b) Traducción Oficial No. 2005-01-11-015, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 077603 de 13 de Enero de 2005, correspondiente a dicho documento de traspaso; y

94
23

- (c) Recibo número 05-912, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificación en la solicitud de la referencia.

3. Anexo me permito presentar documento de representación legal, que faculta a la SUSCRITA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ en los términos del párrafo 1º. del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, para actuar como Representantes Legales en el expediente de la referencia, de la sociedad **RENOVIS, INC.**, una sociedad organizada y existente de conformidad leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en South San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América.

4. Asimismo, con el texto del documento mencionado me permito presentar:

- (a) Traducción Oficial No. 2005-01-11-011 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 077602 de 13 de Enero de 2005.
- (b) Certificado de Término de Cargo Oficial suscrito ante notario público el 3 de Septiembre de 2004, que acredita el nombramiento del señor Dushyant Pathak como Vicepresidente, Gerencia de Programa y Desarrollo Corporativo de **RENOVIS, INC.** y su facultad para otorgar poderes en nombre de dicha sociedad, debidamente apostillado y junto con su traducción oficial No. 2004-11-16-596, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 62222 de 18 de Noviembre de 2004;
- y
- (c) Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo de **RENOVIS, INC.** y acreditación por el secretario de estado del Estado de Delaware de que las copias son

95
94

verdaderas, expedido el 10 de Febrero de 2004, junto con Traducción Oficial No. 2005-01-11-004, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 077225 de 12 de Enero de 2005.

5. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocer mi calidad de Representante legal respecto de la sociedad **RENOVIS, INC.**, para la solicitud de la referencia, toda vez que se ha allegado a esa División el documento de Representación Legal necesario y se ha acreditado su existencia y representación dentro de los términos legales. (Artículos 26 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).

6. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente, teniendo en cuenta que los solicitantes de este privilegio de patente son **ASTRAZENECA AB y RENOVIS, INC.** y que a nombre de ambas sociedades debe ser expedido el certificado de patente correspondiente.

Señor SuperIntendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

① **SOLICITUD DE:**

☐ Corrección de Error Material. ☒ Modificación a una Solicitud.

② SOLICITANTE	Nombre: RENOVIS, INC. , sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: Two Corporate Drive, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América. Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com Domicilio: South San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América.	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
----------------------	---	--

③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No.5-83 5º Piso, Bogotá, Colombia Teléfono: 3 264270 Fax: 2 126426 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.890.713 TP 53.215
------------------------------------	---	---

④ **Número de expediente:**
01-000.729

⑤ **Descripción de la corrección o modificación solicitada y transferencia de:** **GENTAUR PHARMACEUTICALS, INC. a RENOVIS, INC.**

⑥ **Comprobante de pago No.** **05-912** **Fecha** **05-01-2005**

⑦ **Anexos:**

☒ Comprobante de pago de la tasa.
☐ Poderes, si fuere el caso.
☐ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧ **NOMBRE** **ALICIA LLOREDA RICAURTE** **SERIAL** **39.890.713** **T.P.** **53.215**

97
ab

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800174089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 912
FECHA : ENERO 5 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01000729 00000006 Folios: 44
Fecha (AMD): 2005-01-24 16:12:34
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 329 COMPLETOS
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28713434	05/01/2005	929,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	91,000.
		TOTAL :	\$ 91,000.

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

98

97

APOSTILLA
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*
- Este documento público
2. ha sido firmado por *SHEILA A. ALLEN*
3. actuando en calidad de *Notario Público, Estado de California*
4. lleva el sello/estampilla del *SHEILLA A. ALLEN, Notaria Pública, Estado de California*
5. *Sacramento, California*
6. el día *3 de noviembre del 2004*
7. por el *Secretario Delegado de Estado, Estado de California*
8. No. *218693*
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- El Gran Sello del Estado de California
- KEVIN SHELLEY
- Secretario de Estado
- Por : (firma ilegible)

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JAN 13 A 9:22

U.S.
OFFICE OF LEGAL ATTACHES
SACRAMENTO, CALIFORNIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

077603
Artha Arciniegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESERTEFA
LAS FUNCIONES INDICADAS

guí
In
leal saber y entender esta es una traducción fiel y completa de su original
de la cual se deja copia para futura referencia.

Artha Arciniegas
ARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
JULIEN 1523/86 MINISTRIA

99

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-01-11-015 de un documento escrito en Inglés/ Español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia. 48

UNIC

CESION

POR CUANTO, CENTAUR PHARMACEUTICALS, INC., 1220 MEMOREX DRIVE, SANTA CLARA, CALIFORNIA 95050, CEDENTE, es el actual cesionario de las solicitudes de patentes y de las patentes otorgadas listadas en la Tabla I y POR CUANTO, RENOVIS, Two Corporate Drive, South Francisco, California, 94080, CESIONARIO, está deseoso de obtener todo el derecho, título e interés. en, para y bajo dicha invención y dichas patentes y solicitudes:

AHORA, POR LO TANTO, por y en contraprestación a la suma de Un Dólar (\$1.00), y otras causas contractuales adecuadas pagadas a mí, recibo de lo cual se reconoce por el presente, hemos vendido, cedido y transferido, y mediante el presente vendemos, cedemos y transferimos al mencionado CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, mi total derecho, título e interés para y bajo dicha invención y de dicha solicitud y dichas patentes y solicitudes y todas las divisiones, renovaciones y continuaciones del mismo, y todas las patentes que puedan ser otorgadas de allí y todas las re-emisiones y extensiones del mismo; y todas las solicitudes para protección de propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, todas las solicitudes para patentes, modelos de utilidad y diseños que pudieran de aquí en adelante ser presentados para dicha invención en cualquier

100
99

pais o países, junto con el derecho para presentar dichas solicitudes y el derecho para reivindicar los mismos derechos de prioridad derivados de dichas solicitudes bajo la Leyes de Patentes de los Estados Unidos, la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, o cualquier otro acuerdo internacional o leyes nacionales del país en el cual dicha solicitud haya sido presentada, según sea aplicable; y todas las formas de protección de propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados y diseños de inventores que puedan ser otorgados a dicha invención en cualquier país o países fuera de los Estados Unidos y todas sus extensiones, renovaciones y re emisiones del mismo:

Y EN VIRTUD DEL PRESENTE autorizo y solicito al Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y cualquier Funcionario de cualquier país o países fuera de los Estados Unidos, cuyo deber es emitir patentes y otras evidencias o formas de protección de propiedad industrial sobre las solicitudes anteriormente mencionadas, para emitir las mismas al mencionado CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, según los términos de este documento.

Y EN VIRTUD DEL PRESENTE, acuerdo que tengo el derecho total para transferir todo el interés aquí asignado, y que no he ejecutado y no ejecutaré ningún acuerdo que entre en conflicto con el mismo.

101

100

Y EN VIRTUD DEL PRESENTE, además acuerdo que comunicaré al mencionado CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, cualquier hecho conocido por mi, respecto a dicha invención, así como que testificaré en cualquier proceso legal, firmaré todos los documentos legales, ejecutaré todas las solicitudes divisionales, de continuación, re-emisión y extranjeras, prestaré todos los juramentos de ley, y en general haré todo lo posible para ayudar al mencionado CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios a obtener y hacer cumplir la adecuada protección para dicha invención y todos los países.

Ejecutado este 25 de Febrero del 2004

CESIONARIO: CENTAUR PHARMACEUTICALS INC.

Por: (firma ilegible)

Nombre Impresa: JOHN P. WALKER

Cargo Presidente & Interim CED

Estado de California }

Condado de San Mateo }

El 25 de Febrero, 2004 ante mi, un Notario Público en y para el Estado de Condado anteriormente mencionado, compareció personalmente, JOHN P. WALKER, a quien conozco y quien se es la persona quien firmó y sello el anterior documento, y quien reconoció el mismo en su libre voluntad.

102 403

TABLA 1

País	C	SN	F	No Solicitud	Fecha Solicitud	No. Patente	Fecha de Concesión	Fecha de Exp	Estatus
Inf. Familia									INACTIVA
Argentina		1		010100045	05.01.2001				PRESENTADA
Austria		1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856			PRESENTADA
Australia		1	P	2703/01	04.01.2001				PRESENTADA
Bangladesh		1		2/2001	04.01.2001	1003578	01.09.2002	10.01.2016	CONCEDIDA
Bélgica		1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856			PRESENTADA
Brasil		1	p	PI0107483-0	04.01.2001				PRESENTADA
Canadá		1	p	2395971	04.01.2001				PRESENTADA
Suiza		1	x	0191619.5	04.01.2001	1265856			PRESENTADA
República Popular China		1	p	01803584.1	04.01.2001				PRESENTADA
Colombia		1		01/000729	05.01.2001				PRESENTADA
Chipre		1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856			PRESENTADA
República Checa		1	p	PV2002-2383	04.01.2001				PRESENTADA
Alemania		1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856			PRESENTADA
Dinamarca		1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856			PRESENTADA
Estonia		1	p	P2002000385	04.01.2001				PRESENTADA
Pat. Europeo		1	x	01901619.5	04.01.2001				PRESENTADA
España		1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856			PRESENTADA
Finlandia		1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856			PRESENTADA
Francia		1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856			PRESENTADA
Gran Bretaña		1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856			PRESENTADA
Grecia		1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856			PRESENTADA
Hungría		1	p	P0204111	04.01.2001				PRESENTADA
Indonesia		1	p	W-200201567	04.01.2001				PRESENTADA
Israel		1	x	01901619.5	04.01.2001				PRESENTADA
India		1	p		04.01.2001				PRESENTADA
Islandia		1	p		04.01.2001				PRESENTADA
Italia		1	x		04.01.2001	1265856			PRESENTADA
Japón		1	p		04.01.2001				PRESENTADA
Sur Corea		1	p		04.01.2001				PRESENTADA
Liechtenstein		1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856			PRESENTADA

Lituania	1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856				PRESENTADA
									PRESENTADA
Luxemburgo	1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856				PRESENTADA
Latvia	1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856				PRESENTADA
Mónaco	1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856				PRESENTADA
México	1	p		04.01.2001					PRESENTADA
Malasia	1			08.01.2001					PRESENTADA
Países Bajos	1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856				PRESENTADA
Noruega	1	p		04.01.2001					PRESENTADA
Nueva Zelanda	1	p		04.01.2001					PRESENTADA
Filipinas	1			28.12.200					PRESENTADA
Pakistán	1			09.01.2001					PRESENTADA
Polonia	1	p		04.01.2001					PRESENTADA
Portugal	1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856				PRESENTADA
Rumania	1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856				PRESENTADA
Rusia Federal	1	p		04.01.2001					PRESENTADA
Suecia	1		0000055-4	10.01.200					PRESENTADA
Suecia	1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856				INACTIVA
Singapore	1	p		04.01.2001					PRESENTADA
Eslovenia	1	x	01901619.5	04.01.2001	1265856				PRESENTADA
República									
Eslovaca	1	p		04.01.2001					PRESENTADA
Tailandia	1			08.01.2001					PRESENTADA
Turquía	1	p	01901619.5	04.01.2001	1265856				PRESENTADA
Taiwan	1		90100196	04.01.2001					PRESENTADA
Ucrania	1	p	2002065094	04.01.2001					PRESENTADA
Estados Unidos	1	P	09/806832	04.01.2001	6479697	12.11.2002	04.01.2001		CONCEDIDA
Venezuela	1		0097/01	10.01.2001					PRESENTADA
Cooperación			PCT/SE01/000						
Patentes	1	p		04.01.2001					PRESENTADA
Sur Africa	1	p	2002/4872	04.01.2001					PRESENTADA

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

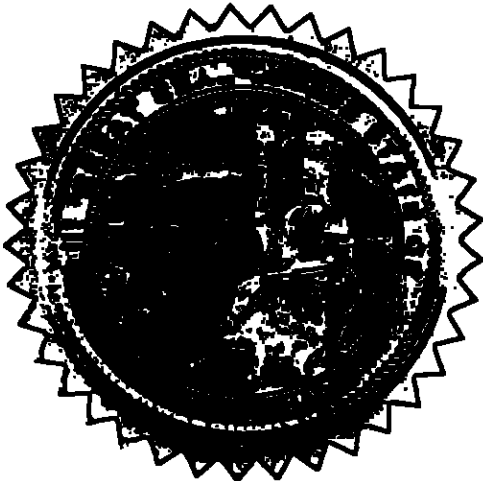
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. has been signed by *SHEILA A. ALLEN*
3. acting in the capacity of *Notary Public, State of California*
4. bears the seal/stamp of *SHEILA A. ALLEN, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. At *Sacramento, California*
6. the *3rd* day of *December 2004*
7. by *Deputy Secretary of State, State of California*
8. No. *218693*
9. Seal/Stamp:

10. Signature



Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY *[Signature]*



ASSIGNMENT

WHEREAS, CENTAUR PHARMACEUTICALS, INC., 1220 MEMOREX DRIVE, SANTA CLARA, CALIFORNIA 95050, ASSIGNOR, is the current assignee of the patent applications and granted patents listed in Table 1, and WHEREAS, RENOVIS, Two Corporate Drive, South San Francisco, California 94080, ASSIGNEE is desirous of obtaining the entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said patents and applications:

NOW, THEREFORE, in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00) to me in hand paid, and other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I, the said ASSIGNOR, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, my entire right, title and interest in, to and under the said invention, and the said patents and applications and all divisions, renewals and continuations thereof, and all patents which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for said invention in any country or countries, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said applications under the Patent Laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof;

AND I HEREBY authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States, and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND I HEREBY covenant and agree that I have full right to convey the entire interest herein assigned, and that I have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND I HEREBY further covenant and agree that I will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to me respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

Executed this 25th day of February 2004

ASSIGNOR: CENTAUR PHARMACEUTICALS, INC.

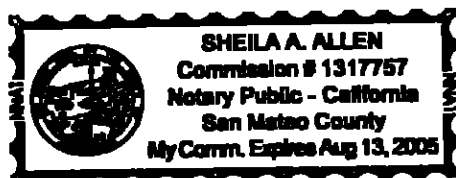
By: [Signature]

Print Name: John P. Walker

Print Title: Chairman & Interim CEO

State of California)
) SS.:
County of San Mateo)

On this 25th day of February, 2004, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared John P. Walker, to me known and known to me to be the person of that name, who signed and sealed the foregoing instrument, and he acknowledged the same to be his free act and deed.



[Signature: Sheila A. Allen]
Notary Public.

TABLE 1

Country	C	SN	F	App No	App Date	Pat No.	Grant Dt	Exp Dt	Status
Family Info									Inactive
Argentina	1			010100045	05.01.2001				Filed
Austria	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Australia	1	P		27203/01	04.01.2001				Filed
Bangladesh	1			2/2001	01.01.2001	1003578	01.09.2002	10.01.2016	Granted
Belgium	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Brazil	1	P		PI0107483-0	04.01.2001				Filed
Canada	1	P		2395971	04.01.2001				Filed
Switzerland	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
China P.R.	1	P		01803584.1	04.01.2001				Filed
Colombia	1			01/000729	05.01.2001				Filed
Cyprus	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Czech Republ	1	P		PV2002-2383	04.01.2001				Filed
Germany	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Denmark	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Estonia	1	P		P2002000383	04.01.2001				Filed
European Pat	1	X		01901619.5	04.01.2001				Filed
Spain	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Finland	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
France	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Great Britain	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Greece	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Hungary	1	P		P0204111	04.01.2001				Filed
Indonesia	1	P		W-200201567	04.01.2001				Filed
Ireland	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Israel	1	P		150403	04.01.2001				Filed
India	1	P		TM/PCT/2002/008	04.01.2001				Filed
Iceland	1	P		6456	04.01.2001				Filed
Italy	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Japan	1	P		551842/2001	04.01.2001				Filed
Korea SOUTH	1	P		200274088662	04.01.2001				Filed
Liechtenstein	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Lithuania	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Luxembourg	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Latvia	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Monaco	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Mexico	1	P		2002/006674	04.01.2001				Filed
Malaysia	1	P		PI20010034	08.01.2001				Filed
Netherlands	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Norway	1	P		20023316	04.01.2001				Filed
New Zealand	1	P		519828	04.01.2001				Filed
Philippines	1			1-2000-03623	28.12.2000				Filed
Pakistan	9	1		13/2001	09.01.2001				Filed
Poland	1	P		P357106	04.01.2001				Filed
Portugal	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Romania	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Russian Fede	1	P		2002118320	04.01.2001				Filed
Sweden	1			0000055-4	10.01.2000				Inactive
Sweden	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Singapore	1	P		200203675-4	04.01.2001				Filed
Slovenia	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Slovak Repub	1	P		PFO993/2002	04.01.2001				Filed
Thailand	1			062938	08.01.2001				Filed
Turkey	1	X		01901619.5	04.01.2001	1265856			Filed
Taiwan	1			90100196	04.01.2001				Filed
Ukraine	1	P		2002065094	04.01.2001				Filed
United State	1	P		09/006832	04.01.2001	6479697	12.11.2002	04.01.2021	Granted
Venezuela	1			0097/01	10.01.2001				Filed
Patent Coope	1	P		PCT/SE01/00007	04.01.2001				Filed
South Africa	1	P		2002/4872	04.01.2001				Filed

107
106

poder.

108

107

APOSTILLA
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*

Este documento público

2. ha sido firmado por **Pascaline Gabrhel**

3. actuando en calidad de *Notario Público, Estado de California*

4. lleva el sello/estampilla del *Pascaline Gabrhel, Notario Público del Estado de California*

5. *Sacramento, California*

6. el día **4 de noviembre del 2004**

7. por el *Secretario Delegado de Estado, Estado de California*

8. No. **214728**

9. Sello/Estampilla

10. Firma: (ilegible)

El Gran Sello del Estado de California

KEVIN SHELLEY

Secretario de Estado

Por : (firma ilegible)

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 JAN 13 AME-21

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

077602

Martha Arciniegas
CUTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO RESEÑA LA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Según me ha sido informado al saber y entender esta es una traducción fiel y completa de su original
en inglés la cual se deja copia para futura referencia.

Martha Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1323/00 MINJUSTICIA

109
100

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-01-11-011 de un documento escrito en Inglés/ Español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

PODER

El suscrito, **RENOVIS, INC.**, una corporación organización y existente bajo las leyes de Estado de Delaware, Estados Unidos de América
domiciliado en: **Two Corporate Drive**
South San Francisco, California 94080
Estados de América de América

en virtud del presente nombramos 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 párrafo 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 (Solicitud Patente # 01/000729, Presentado 05/01/2001), para cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; 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 creyeren conducentes al resguardo de nuestros

109 110

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, percibir 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.

Ejecutado el 3 de septiembre del 2004

Dado y firmado

Por _____

Nombre Impreso (ilegible) _____

Cargo VP Programa de Gerencia y Desarrollo Corporativo

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS PROPOSITOS DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

441
110

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El 3 de septiembre del 2004 ante mí, Pascaline Gabrhel, Notario Público compareció personalmente Dushvant Pathak

☒ a quien personalmente reconoció personalmente

☐ probo sobre evidencia satisfactoria

ser la persona cuyo nombre está suscrito en el documento y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial.
(firma ilegible)

Pascaline Gabrhel

Comisión # 1480127

Notaria Pública – California

Condado de San Mateo

Mi Comisión Expira el 1 de abril, 2008

_____ OPCIONAL _____

Descripción del Documento Anexo

Título o Tipo de Documento: Poder

Fecha del Documento: Septiembre 3, 2004. Número de Páginas 1 de 2

Signatarios Diferentes a los Anteriores Ninguno

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Pascaline Gabrhel*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Pascaline Gabrhel, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of November 2004*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 214728*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State



BY _____

POWER OF ATTORNEY

144
113

The undersigned, **RENOVIS, INC.**, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.
domiciled at **Two Corporate Drive,**
South San Francisco, California 94080,
United States of America

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 Bogota, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 10. 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 (Patent Application # 01/000729, Filed 05/01/2001), 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 such further 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.

Executed this 3rd day of September, 2004

Given and Signed this

By: 

Print Name: Durbin P. Palka

Print Title: VP, Strategic Management and Corporate

Development

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

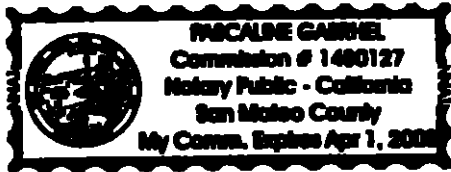
115

1/4

State of California

County of San Mateo } ss.

On 3rd of September, 2004 before me, Pascaline Gabriel, Notary Public
Date Name and Title of Officer (e.g., "Jiro J. Doe, Notary Public")
 personally appeared Dushyant Pathak
Name(s) of Signer(s)



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

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

WITNESS my hand and official seal.

Pascaline Gabriel
Signature of Notary Public

OPTIONAL

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

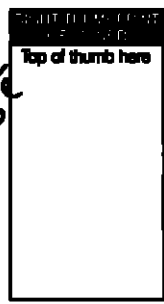
Description of Attached Document

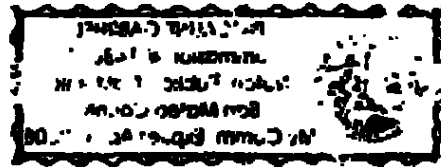
Title or Type of Document: Power of Attorney
 Document Date: 3rd of September, 2004 Number of Pages: 2 of 2
 Signer(s) Other Than Named Above: None

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: Dushyant Pathak
☐ Individual
☒ Corporate Officer — Title(s): VP Program Management and Capital Development
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer is Representing: Renovis, Inc.





146
115

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Pascaline Gabhrel
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Pascaline Gabhrel, Notario Público, Estado de California

Certificado

5. en Sacramento, California
6. el 4 de noviembre de 2004
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 214739
9. sello/estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
Kevin Shelley
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de noviembre de 2004, 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
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

62222
Anto Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES DELEGADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 18 A 10:56
Uca
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

115

116

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-16-596
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

CERTIFICADO DE TÉRMINO DE CARGO OFICIAL

El suscrito, el Secretario de Renovis, Inc., una corporación organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de San Francisco Sur, Condado de Santa Clara, Estado de California, Estados Unidos de América, y constituida legalmente por un período de tenencia que aún no ha expirado; mediante el presente certifica, según los registros corporativos de Renovis, Inc. que Dushyant Pathak, fue nombrado Vicepresidente, Gerencia de Programa y Desarrollo Corporativo de Renovis, Inc. desde el 6 de marzo de 2003, por Consentimiento Unánime Escrito de los Directores, y que como Vicepresidente, Gerencia de Programa y Desarrollo Corporativo está autorizado para otorgar Poderes en nombre de Renovis, Inc.

(firma: ilegible)

Alan Mendelson

Secretario

Estado de California

Condado de Santa Clara

Suscrito y juramentado ante mí este

día 3 de septiembre de 2004

por Alan Mendelson

(firma: ilegible)

Pascaline Gabhrel, Notario Público

Pascaline Gabhrel
Comisión # 1480127
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 1 de abril de 2008

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Pascaline Gabrhel*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Pascaline Gabrhel, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of November 2004*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 214739*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY _____



149¹¹⁸

CERTIFICATE OF ENCUMBANCY

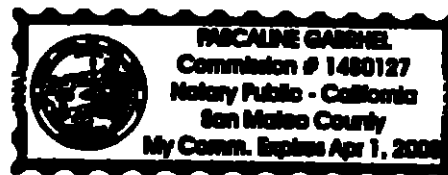
The undersigned, the Secretary of Renovis, Inc. a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America, domiciled in the city of South San Francisco, County of Santa Clara, State of California, United States of America, and legally constituted for a period of tenure not yet expired; does hereby certify, based on the corporate records Renovis, Inc. that Dushyant Pathak, was appointed Vice President, Program Management and Corporate Development of Renovis, Inc. as of March 6, 2003, by Unanimous Written Consent of Directors, and that in his capacity as Vice President, Program Management and Corporate Development, is authorized to issue Powers of Attorney on behalf of Renovis, Inc.



Alan Mendelson
Secretary

State of California
County of Santa Clara

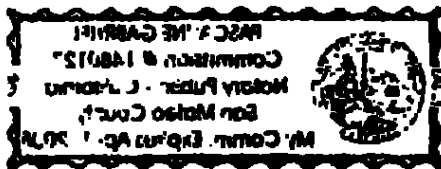
Subscribed and sworn to before me this
3rd day of September, 2004
by Alan Mendelson.





Pascaline Gabhrel, Notary Public

STATE EX



119
120

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-01-11-004
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público:

2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

CERTIFICADO

5. en Dover, Delaware
6. el día veintiuno de diciembre, A.D. de 2004
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0242989
9. Sello/Estampilla
10. Firma: Harriet Smith Windsor
Sello de la Oficina del Secretario de Estado
Secretario de Estado de Delaware

071225
Anta Esobar
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

2005 JAN 12 P 12:20
JES
JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARÍA DE HOGAR D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anta Esobar
ANTTA ESCOBAR DE TAMAYO

Delaware

El Primer Estado

Página 1

120
121

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE LAS COPIAS ADJUNTAS SON COPIAS VERDADERAS Y CORRECTAS DE TODOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS DE E INCLUYENDO AL CERTIFICADO EXPRESADO DE NUEVO DE "RENOVIS, INC.", SEGÚN SE RECIBIO Y PRESENTO EN ESTA OFICINA.

SE CERTIFICAN LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS:

CERTIFICADO EXPRESADO DE NUEVO, PRESENTADO EL DIA DIEZ DE FEBRERO, A.D. DE 2004, A LAS 9:45 A.M.

(firma: ilegible)

HARRIET SMITH WINDSOR, Secretario de Estado

3154875 81

040647013

AUTENTICACION:

FECHA:

3335254

09-07-04

**CERTIFICAD DE INC RP RACI N
ENMENDADO Y EXPRESADO DE NUEVO
DE
RENOVIS, INC.**

122
121

Renovis, Inc., organizada y existente bajo la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware mediante el presente certifica lo siguiente:

UNO: El nombre original de esta Corporación es Renovis Neuroscience, Inc. y la fecha de presentación del Certificado de Incorporación original de esta corporación ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware fue el 5 de enero de 2000. Un Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo, que cambia el nombre de la corporación a Renovis, Inc. fue presentado ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware el 20 de junio de 2000.

DOS: El Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo de esta corporación se enmienda por el presente y se expresa de nuevo en su totalidad para que lea así:

I.

El nombre de la corporación es **Renovis, Inc.** (la "Corporación").

II.

La dirección de la oficina registrada de la Corporación en el Estado de Delaware es:

Corporation Service Company
2711 Centreville Road
Suite 400
Wilmington, DE 19808
Condado de New Castle

El nombre del agente registrado de la Corporación en dicha dirección es Corporation Service Company.

123
(22)

III.

El propósito de la Corporación es comprometerse en cualquier acto o actividad legal para el cual una corporación puede organizarse bajo la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware.

IV.

Esta Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones para ser designadas, respectivamente, "Acciones Comunes" y "Acciones Privilegiadas". El número total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es Ciento Cinco Mil Millones (105.000.000) de acciones, Cien Millones (100.000.000) de acciones las cuales serán Acciones Comunes (las "Acciones Comunes") y Cinco Millones (5.000.000) de acciones que serán Acciones Privilegiadas (las "Acciones Privilegiadas"). Las Acciones Privilegiadas tendrán un valor a la par de un décimo de un centavo (\$0.001) por acción y las Acciones Comunes tendrán un valor a la par de un décimo de un centavo por acción (\$0.001) por. Las Acciones Privilegiadas pueden ser emitidas de tiempo en tiempo, en una o más series, cada serie será designada aproximadamente por una letra o título distintivo, antes de la emisión de cualquiera de dichas acciones.

La Junta Directiva de la Corporación por el presente está autorizada para fijar o alterar los derechos de los dividendos, la tasa de dividendos, los derechos de conversión, los derechos de votación, los derechos y términos de redención (incluyendo las provisiones del fondo de amortización, si hubiese), el precio o precios de redención, las preferencias de liquidación, cualquier otra designación, preferencias y los derechos relativos, participativos, opcionales o cualquier otro derecho especial, y cualquier cualificación, limitación o restricción de los mismos, de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones

124

123

Privilegiadas, y el número de acciones que constituyen cualquier de dichas series no emitidas y la designación de las mismas; o cualquiera de ellas; y incrementar o reducir el número de acciones de cualquier serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de cualquier serie sea así reducido, las acciones que constituyen dicha reducción recuperarán el estado que tuvieron antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

V.

En promoción y no en limitación de los poderes conferidos por estatuto, la Junta Directiva de la Corporación está expresamente autorizada para hacer, alterar o revocar los Estatutos de la Corporación. No obstante lo anterior, los Estatutos de la Corporación pueden ser rescindidos, alterados, enmendados o revocados en cualquier aspecto por el voto afirmativo de los tenedores de al menos 66 % de las acciones con derecho a voto en manos del público de la Corporación, que votan junto con una sola clase.

VI.

La Junta Directiva de la Corporación tendrá ese número de directores expresado en los Estatutos de la Corporación según se adoptado o fijado de tiempo en tiempo por una enmienda debidamente adoptada por la Junta Directiva o los accionistas de la Corporación. La Junta Directiva estará dividida en tres clases, tan igual el número como sea posible. La clasificación inicial de los directores será determinada de acuerdo con una resolución o resoluciones adoptada por la Junta Directiva. El término de oficina de la primera clase (Clase I) expirará en la primera asamblea anual de accionistas o en cualquier asamblea especial en lugar de la misma después del 1 de enero de 2004 el término de oficina de la segunda clase (Clase II) expirará en la segunda asamblea anual de accionistas o en cualquier asamblea especial en lugar de la misma después del 1 de enero de 2004 y el término de oficina de la tercera

125
12A

clase (Clase III) expirará en la tercera asamblea anual de accionistas o en cualquier asamblea especial en lugar de la misma después del 1 de enero de 2004. En cada asamblea anual de accionistas o asamblea especial en lugar de la misma después de dicha clasificación inicial, los directores elegidos para suceder a aquellos directores cuyos términos expiran serán elegidos por un término de oficina que expirará en la tercera asamblea anual de accionistas o asamblea especial en lugar de la misma después de su elección y hasta que sus sucesores sean elegidos y calificados debidamente.

Los cargos directivos creados recientemente que resulten de cualquier aumento en el número autorizado de directores o cualquier vacante en la Junta Directiva que resulte de la muerte, renuncia, retiro, descalificación, remoción de oficina o cualquier causa puede ser llenado únicamente por un voto mayoritario de los directores entonces en el cargo aunque menos del quórum o por un solo director que permanezca y no por los accionistas. En el evento de cualquier aumento o reducción en el número autorizado de directores, (a) cada director entonces trabajando cómo tal continuará sin embargo como director de la clase de la cual él o ella es un miembro hasta la expiración de su término actual o su muerte, retiro, remoción o renuncia anterior y (b) los cargos directivos creados o eliminados recientemente que resulten de dicho aumento o reducción serán si es posible razonablemente distribuidos por la Junta Directiva entre las tres clases de directores para asegurar que ninguna clase tenga más de un director que ninguna otra clase. Hasta donde sea razonablemente posible, consistente con la regla anterior, cualquier cargo directivo creado recientemente será agregado a aquellas clases cuyos términos de oficina expiren a más tardar en las fechas siguientes a dicha asignación y los cargos directivos recientemente eliminados serán sustraídos de aquellas clases cuyos términos de oficina expiren en las primeras fechas después de dicha asignación, a menos que sea provisto de otro modo de tiempo en tiempo por resolución adoptada por una mayoría de los directores entonces en el cargo, aunque menos que el quórum. En el evento en que una vacante en la Junta Directiva, los directores restantes,

126
125

excepto según se dispone de otro modo por ley, pueden ejercer los poderes de toda la Junta Directiva hasta que se llene la vacante. No obstante lo anterior, cada director servirá hasta que su sucesor sea elegido y calificado debidamente o hasta su muerte, renuncia o remoción. Ninguna reducción en el número de directores que forman la Junta Directiva reducirá el término de cualquier director en el cargo oficial.

VII.

Las elecciones de directores no tienen que ser por votación escrita a menos que se disponga de otro modo en los Estatutos de la Corporación.

VIII.

Los accionistas no tomarán ninguna acción excepto en una asamblea anual o especial de accionistas. Los accionistas no pueden tomar acción por consentimiento escrito.

Las asambleas especiales de accionistas de la Corporación para cualquier propósito o propósitos pueden ser convocadas en cualquier momento por la Junta Directiva, o por una mayoría de los miembros de la Junta Directiva o por un comité de la Junta Directiva que haya sido debidamente designado por la Junta Directiva y cuyos poderes y autoridad, según se dispone en una resolución de la Junta Directiva o en los Estatutos, incluye el poder de convocar a dichas asambleas, pero dichas asambleas especiales pueden no ser convocadas por ninguna persona.

IX.

Hasta donde sea permitido por la Ley General de Corporaciones de Delaware, según la misma existe o según sea enmendada posteriormente, un director de la Corporación no será responsable personalmente ante la Corporación o sus accionistas por daños monetarios por incumplimiento de deber fiduciario como director.

La Corporación puede indemnizar y anticipar gastos de indemnización hasta donde sea permitido por la ley cualquier persona que sea o sea amenazada para que sea una parte de una acción o procedimiento, ya sea criminal, civil, administrativo o investigativo, por razón del hecho de que él, su testador o intestado es o era un director, funcionario o empleado de la Corporación o cualquier predecesor de la Corporación, o sirvió o sirvió en cualquier otra empresa como director, funcionario o empleado a solicitud de la Corporación o cualquier predecesor de la Corporación. La Corporación puede, hasta donde sea permitido por la ley, comprar y mantener seguro en nombre de dicho director, funcionario o empleado contra cualquier responsabilidad que sea expresada contra él o ella y puede celebrar contratos que proporcionen indemnización de cualquier persona hasta donde sea permitido por ley.

Ninguna enmienda ni revocación de este Artículo IX, ni la adopción de cualquier disposición del Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo de esta Corporación o los Estatutos de la Corporación inconsistentes con este Artículo IX, eliminará o reducirá el efecto de este Artículo IX respecto de cualquier asunto que ocurra, o cualquier acción o procedimiento resultante o que surja o que, pero para este Artículo IX, resulte o surja, antes de dicha enmienda, revocación o adopción de una disposición inconsistente.

X.

La Corporación tendrá existencia perpetua.

XI.

Las asambleas de accionistas pueden llevarse a cabo dentro o fuera del Estado de Delaware, según lo dispongan los Estatutos. Los libros de la Corporación pueden guardarse (sujeto a cualquier disposición estatutaria) fuera del Estado de Delaware en dicho lugar o lugares según sea designado de tiempo en tiempo por la Junta Directiva en los Estatutos.

128
127

XII.

La Corporación se reserva el derecho de enmendar, alterar, cambiar o revocar cualquier disposición contenida en el Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo, de la manera prescrita ahora o después por los estatutos y todos los derechos conferidos a los accionistas en el presente son otorgados sujetos a esta reserva; siempre y cuando, sin embargo, que ninguna enmienda, alteración, cambio o revocación pueda ser hecha al Artículo V, VI, VIII, IX o XII sin el voto afirmativo de los tenedores de al menos 66 % de las acciones con derecho a voto en manos del público de la Corporación, que votan junto con una sola clase.

* * *

TRES: Este Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo ha sido debidamente aprobado por la Junta Directiva de la Corporación.

CUATRO: Este Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo ha sido debidamente adoptado de acuerdo con las disposiciones de las Secciones 228, 242 y 245 de la Ley General de Corporaciones de Delaware por la Junta Directiva y los accionistas de la Corporación.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, RENOVIS, INC. ha ocasionado que este Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo sea firmado por su Presidente y Funcionario Ejecutivo Principal este día 10 de febrero de 2004.

RENOVIS, INC.

Por: /s/ Corey S. Goodman

Corey S. Goodman, Ph.D.

Presidente y Funcionario Ejecutivo Principal

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 11 de enero 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.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. **Country: United States of America**

This public document:

2. **has been signed by Harriet Smith Windsor**

3. **acting in the capacity of Secretary of State of Delaware**

4. **bears the seal/stamp of Office of Secretary of State**

Certified

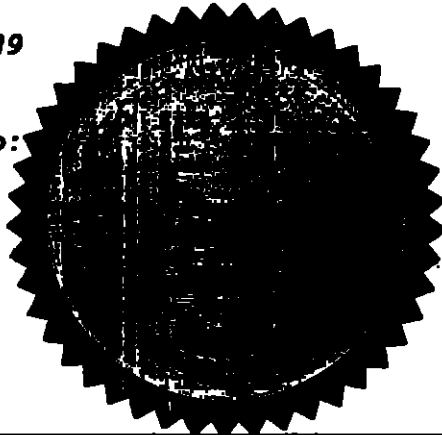
5. **at Dover, Delaware**

6. **the twenty-first day of December, A.D. 2004**

7. **by Secretary of State, Delaware Department of State**

8. **No. 0242989**

9. **Seal/Stamp:**



10. **Signature:**

Harriet Smith Windsor
Secretary of State

Delaware

The First State

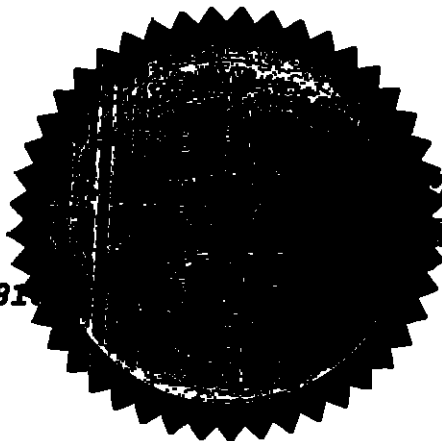
PAGE 1

130
129

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED ARE TRUE AND CORRECT COPIES OF ALL DOCUMENTS FILED FROM AND INCLUDING THE RESTATED CERTIFICATE OF "RENOVIS, INC." AS RECEIVED AND FILED IN THIS OFFICE.

THE FOLLOWING DOCUMENTS HAVE BEEN CERTIFIED:

RESTATED CERTIFICATE, FILED THE TENTH DAY OF FEBRUARY, A.D. 2004, AT 9:45 O'CLOCK A.M.



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

3154875 81

040647013

AUTHENTICATION: 3335254

DATE: 09-07-04

131
130

**AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF
RENOVIS, INC.**

Renovis, Inc., organized and existing under the General Corporation Law of the State of Delaware, hereby certifies as follows:

ONE: The original name of this corporation is Renovis Neuroscience, Inc. and the date of filing the original Certificate of Incorporation of this corporation with the Secretary of State of the State of Delaware was January 5, 2000. An Amended and Restated Certificate of Incorporation, changing the name of the corporation to Renovis, Inc., was filed with the Secretary of State of the State of Delaware on June 20, 2000.

TWO: The Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation is hereby amended and restated in its entirety to read as follows:

I.

The name of the corporation is **Renovis, Inc.** (the "Corporation").

II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is:

Corporation Service Company
2711 Centreville Road
Suite 400
Wilmington, DE 19808
County of New Castle

The name of the Corporation's registered agent at said address is Corporation Service Company.

III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a corporation may be organized under the General Corporation Law of the State of Delaware.

13

132
131

IV.

This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is One Hundred Five Million (105,000,000) shares, One Hundred Million (100,000,000) shares of which shall be Common Stock (the "Common Stock") and Five Million (5,000,000) shares of which shall be Preferred Stock (the "Preferred Stock"). The Preferred Stock shall have a par value of one tenth of one cent (\$.001) per share and the Common Stock shall have a par value of one tenth of one cent (\$.001) per share. The Preferred Stock may be issued from time to time, in one or more series, each series to be appropriately designated by a distinguishing letter or title, prior to the issue of any shares thereof.

The Board of Directors of the Corporation is hereby authorized to fix or alter the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions, if any), the redemption price or prices, the liquidation preferences, any other designations, preferences and relative, participating, optional or other special rights, and any qualifications, limitations or restrictions thereof, of any wholly unissued series of Preferred Stock, and the number of shares constituting any such unissued series and the designation thereof, or any of them; and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issue of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be so decreased, the shares constituting such decrease shall resume the status which they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

V.

In furtherance and not in limitation of the powers conferred by statute, the Board of Directors of the Corporation is expressly authorized to make, alter or repeal Bylaws of the Corporation. Notwithstanding the foregoing, the Bylaws of the Corporation may be rescinded, altered, amended or repealed in any respect by the affirmative vote of the holders of at least 66²/₃% of the outstanding voting stock of the Corporation, voting together as a single class.

VI.

The Board of Directors of the Corporation shall have that number of directors set out in the Bylaws of the Corporation as adopted or as set from time to time by a duly adopted amendment thereto by the Directors or stockholders of the Corporation. The Board of Directors shall be divided into three classes, as nearly equal in number as possible. The initial classification of directors shall be determined in accordance with a resolution or resolutions adopted by the Board of Directors. The term of office of the first class (Class I) shall expire at the first annual meeting of stockholders or any special meeting in lieu thereof following January

133 132

1, 2004 the term of office of the second class (Class II) shall expire at the second annual meeting of stockholders or any special meeting in lieu thereof following January 1, 2004 and the term of office of the third class (Class III) shall expire at the third annual meeting of stockholders or any special meeting in lieu thereof following January 1, 2004. At each annual meeting of stockholders or special meeting in lieu thereof following such initial classification, directors elected to succeed those directors whose terms expire shall be elected for a term of office to expire at the third succeeding annual meeting of the stockholders or special meeting in lieu thereof after their election and until their successors are duly elected and qualified.

Newly created directorships resulting from any increase in the authorized number of directors or any vacancies in the Board of Directors resulting from death, resignation, retirement, disqualification, removal from office or other cause may be filled only by a majority vote of the directors then in office even though less than a quorum, or by a sole remaining director, and not by the stockholders. In the event of any increase or decrease in the authorized number of directors, (a) each director then serving as such shall nevertheless continue as a director of the class of which he or she is a member until the expiration of his or her current term or his or her prior death, retirement, removal or resignation and (b) the newly created or eliminated directorships resulting from such increase or decrease shall if reasonably possible be apportioned by the Board of Directors among the three classes of directors so as to ensure that no one class has more than one director more than any other class. To the extent reasonably possible, consistent with the foregoing rule, any newly created directorships shall be added to those classes whose terms of office are to expire at the latest dates following such allocation and newly eliminated directorships shall be subtracted from those classes whose terms of office are to expire at the earliest dates following such allocation, unless otherwise provided for from time to time by resolution adopted by a majority of the directors then in office, although less than a quorum. In the event of a vacancy in the Board of Directors, the remaining directors, except as otherwise provided by law, may exercise the powers of the full Board of Directors until the vacancy is filled. Notwithstanding the foregoing, each director shall serve until his or her successor is duly elected and qualified or until his or her death, resignation or removal. No decrease in the number of directors constituting the Board of Directors shall shorten the term of any incumbent director.

VII.

Elections of directors need not be by written ballot unless otherwise provided in the Bylaws of the Corporation.

VIII.

No action shall be taken by the stockholders except at an annual or special meeting of stockholders. The stockholders may not take action by written consent.

Special meetings of the stockholders of the Corporation for any purpose or purposes may be called at any time by the Board of Directors, or by a majority of the members of the Board of Directors, or by a committee of the Board of Directors which has been duly designated by the Board of Directors and whose powers and authority, as provided in a resolution of the Board of Directors or in the Bylaws, include the power to call such meetings, but such special meetings may not be called by any other person or persons.

IX.

To the fullest extent permitted by the Delaware General Corporation Law, as the same exists or as may hereafter be amended, a director of the Corporation shall not be personally liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for breach of fiduciary duty as a director.

The Corporation may indemnify and advance indemnification expenses to the fullest extent permitted by law any person made or threatened to be made a party to an action or proceeding, whether criminal, civil, administrative or investigative, by reason of the fact that he, his testator or intestate is or was a director, officer or employee of the Corporation or any predecessor of the Corporation, or serves or served at any other enterprise as a director, officer or employee at the request of the Corporation or any predecessor to the Corporation. The Corporation may, to the fullest extent permitted by law, purchase and maintain insurance on behalf of any such director, officer or employee against any liability which may be asserted against him or her and may enter contracts providing for the indemnification of any such person to the fullest extent permitted by law.

Neither any amendment nor repeal of this Article IX, nor the adoption of any provision of this Corporation's Restated Certificate of Incorporation or the Bylaws of the Corporation inconsistent with this Article IX, shall eliminate or reduce the effect of this Article IX in respect of any matter occurring, or any action or proceeding accruing or arising or that, but for this Article IX, would accrue or arise, prior to such amendment, repeal or adoption of an inconsistent provision.

X.

The Corporation is to have perpetual existence.

XI.

Meetings of stockholders may be held within or without the State of Delaware, as the Bylaws may provide. The books of the Corporation may be kept (subject to any statutory

135
134
provision) outside the State of Delaware at such place or places as may be designated from time to time by the Board of Directors in the Bylaws.

XII

The Corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Restated Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, and all rights conferred on stockholders herein are granted subject to this reservation; provided, however, that no amendment, alteration, change or repeal may be made to Article V, VI, VIII, IX or XII without the affirmative vote of the holders of at least 66²/₃% of the outstanding voting stock of the Corporation, voting together as a single class.

* * *

436
135
THREE: This Amended and Restated Certificate of Incorporation has been duly approved by the Board of Directors of this Corporation.

FOUR: This Amended and Restated Certificate of Incorporation has been duly adopted in accordance with the provisions of Sections 228, 242 and 245 of the Delaware General Corporation Law by the Board of Directors and the stockholders of the Corporation.

IN WITNESS WHEREOF, RENOVIS, INC. has caused this Amended and Restated Certificate of Incorporation to be signed by its President and Chief Executive Officer this 10th day of February, 2004.

RENOVIS, INC.

By: /s/ Corey S. Goodman
Corey S. Goodman, Ph.D.
President and Chief Executive Officer

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 01000/29 0000000/

Folios: 1

Fecha (ANO): 2005-11-23 16:02:23

Trámite: 002 PRIMEROS D 1 REGISTRO/ 593 IMPULSO P

Dependencia: 2002 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: **P1.-ASTRAZENECA AB y RENOVIS, INC.-Solicitud de patente de**
Invencción para "PROCESO NOVEDOSO PARA LA PREPARACION
DE α -(2,4 DISULFOFENIL)-N-TER-BUTILNITRONA".-Clase
A.61.- Expediente número 01-000.729.-

1. Me refiero a mi memorial de 24 de Enero de 2005.
2. Por medio del presente atentamente ruego a usted, se sirva pronunciarse en relación con la solicitud arriba nombrada, ya que desde el 30 de Mayo de 2003, esto hace mas de **(2) años**, que fue publicado el extracto de la presente solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 528, de 30 de Mayo de 2003, y el examen de patentabilidad correspondiente fue solicitado en su debido momento mediante memorial de 23 de Octubre de 2003, sin que haya sido adelantado ningún otro trámite.
3. Cabe anotar que esta demora en el trámite acarrea grave perjuicio para mi representado.

Señor SuperIntendente,



ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

AMCW/fegv

138
Bx

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 01-729

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 **X** _____

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(31) International Patent Classification 6: A61K	A2	(11) International Publication Number: WO 95/17876 (43) International Publication Date: 6 July 1995 (06.07.95)
(21) International Application Number: PCT/US94/14345 (22) International Filing Date: 22 December 1994 (22.12.94) (30) Priority Data: 08/173,579 23 December 1993 (23.12.93) US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 08/173,579 (CIP) Filed on 23 December 1993 (23.12.93) (71) Applicants (for all designated States except US): OKLAHOMA MEDICAL RESEARCH FOUNDATION [US/US]; 825 Northwest 13 Street, Oklahoma City, OK 73104 (US). UNIVERSITY OF KENTUCKY RESEARCH FOUNDATION [US/US]; Bowman Hall, Lexington, KY 40506 (US). (72) Inventor; and (73) Invention/Applicant (for US only): CARNEY, John, M. [US/US]; 4063 Palomar, Lexington, KY 40503 (US). (74) Agents: HILLWEGE, James, W.; Jones, Tuller & Cooper, P.C., P.O. Box 2266 Back Station, Arlington, VA 22202 (US) et al.		(81) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GR, HU, JP, KR, KG, KP, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.
(54) Title: 2,4-DISULFONYL PHENYL BUTYL NITRONE, ITS SALTS, AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS (57) Abstract 2,4-disulfonyl o-phenyl-γ-butyl nitrons and its pharmaceutically acceptable salts are disclosed. These materials are useful as pharmaceutical agents for oral or parenteral, e.g. intravenous administration to patients suffering from acute central nervous system oxidation as occurs in a stroke or from gradual central nervous system oxidation which can exhibit itself as progressive central nervous system function loss. The materials are also used to ameliorate the side effects of oxidative-damage causing antineoplastic disease treatments.		

139

138

BIBLIOGRAFÍA.

Libros leídos y tomados.

- El colegio nacional México 1991, *la ciencia en la revolución francesa*. Coordinador KUMATE, JESÚS. Primera edición 1991.
- TOCQUEVILLE DE A. *el antiguo régimen y la revolución* Madrid, calle de la paz, 1911.
- DUCHET, MICHAEL. *Antropología e historia en el siglo de las luces*. Primera edición México 1975.

Libros solo leídos.

- Dirigida por. ARIÉS PHILIPPE Y DUBY GEORGES. Traducción de GUTIÉRREZ PEREZ FRANCISCO Y GARCÍA BEATRIZ. *La historia de la vida privada, de la revolución francesa a la primera guerra mundial*. Tomo 4. primera edición 1989, primera impresión octubre 1989, tauris ediciones, Madrid.
- OCTAVE, AUBRY. *La revolución francesa*. Volumen II, Barcelona, primera edición noviembre 1961.

140
139

- 9 -

Compound Preparation

As detailed in Figure 1 and demonstrated in Example 1, the compound of this invention can be prepared by a two step reaction sequence. In the first step,

5 commercially available tertiary butyl nitrate (2-methyl-2-nitropropane) is converted to the corresponding n-hydroxyl amine using a suitable catalyst such as an activated zinc/acetic acid catalyst or an aluminum/mercury amalgam catalyst. This reaction can be carried
10 out in 0.5 to 12 hours and especially about 2 to 6 hours or so at a temperature of about 15 to 100°C in a liquid reaction medium such as alcohol/water mixture in the case of the zinc catalyst or an ether/water mixture in the case of the aluminum amalgam catalyst.

15 In the second step, the freshly formed hydroxylamine is reacted with 4-formyl-1,3-benzenedisulfonic acid, typically with a slight excess of the amine being used. This reaction can be carried out at similar temperature conditions. This reaction is
20 generally complete in 10 to 24 hours.

The product so formed is the free acid and is characterized by a molecular weight of 89 g/mole. It is a white powdery material which decomposes upon heating. It is characterized by a solubility in water of greater
25 than 1 gram/ml and a ¹H NMR spectrum in D₂O of 8.048 ppm (dd, 8.4, 1.7 Hz); 8.836 ppm (d, 8.4 Hz); 8.839 ppm (d, 1.7 Hz); 8.774 ppm (s).

The various salts can be easily formed by admixing the free acid in aqueous medium with two equivalents of
30 the appropriate base, for example, KOH for the potassium salt, and the like.

141

140

- 14 -

adriamycin per square meter of surface area with adriamycin dosing occurring every seven or twenty-one days. Compound I may be administered before the adriamycin, for example, up to 60 minutes before, at the same time or after, such as hours after and on subsequent days. The pediatric dose is typically lower for both drugs. Higher doses may be used for treatment of multidose resistant tumors.

EXAMPLES

10

Example 1

Synthesis of 2,4-disulfonylphenyl-N-t-butyl nitrona (Compound "I" in subsequent Examples). This preferred synthesis is based on the work by R.H. Hinton and E.G. Jansen (J. Org. Chem. 57:2646-2651, 1992). As shown in Fig. 1 it involves the condensation of an aldehyde with a hydroxylamine. The hydroxylamine is unstable and is prepared fresh on the day of use using an activated zinc catalyst. The synthesis is as follows:

Prerequisite Chemicals

20

1. 95% Ethanol

2. 2-Methyl-2-nitropropane

3. Zinc dust

4. Glacial acetic acid

5. Diethyl ether

25

6. Saturated sodium chloride

7. Magnesium Sulfate, Anhydrous solid

8. 4-Formyl-1,3-benzenesulfonic acid (MW 310.21 g/mole), disodium salt, hydrate

9. Methanol

30

10. Dichloromethane

142

141

- 19 -

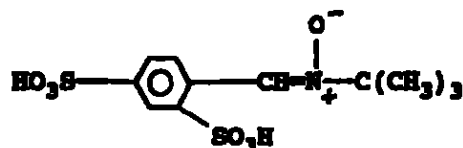
10. The solid melts just above room temperature, but, could be dried further in a vacuum oven (no more than a few minutes), leaving 38 to 45 g of solid.
 - 5 11. The solid can be used as is or was purified by recrystallization from pentane.
 12. Molecular weight - 89 g/mole.
- B. Preparation of 2,4-disulfonylphenyl-N-t-butylnitron
- 10 1. A 250 ml flask was equipped with a stir bar and a Friedrichs condenser cooled with recirculated ice water.
 - 15 2. The flask was charged with 71.8 ml of methanol, 14.5 g of 4-formyl-1,3-benzenedisulfonic acid (46.7 mmoles, 1 eq.), and 5.0 g of N-t-butylhydroxylamine (56.2 mmoles, 1.2 eq.).
 - 20 3. The mixture was refluxed overnight.
 4. The reaction product was transferred to round-bottom flask and rotovaped to dry.
 5. The solid residue was washed with ether, the ether was decanted off (yellow).
 6. Step 5 was repeated.
 - 25 7. Product ("Compound I") was crystallized from methanol following a hot methanol filtration to remove insoluble precipitates and recrystallized twice from methanol.

What is claimed is:

1. 2,4-disulfonyl α -phenyl tertiary butyl nitron.

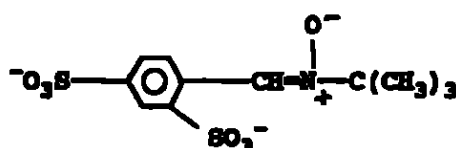
2. A compound of the formula of

5



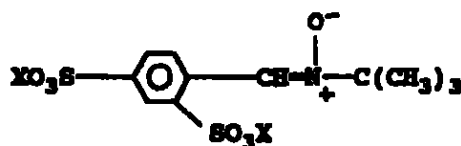
3. A pharmaceutically acceptable salt of

10



4. The salt of claim 3 having the formula:

15



wherein X is selected from the group consisting of Na, K, NH₄, Ca, Mg, CaY and MgY, wherein Y is a pharmaceutically acceptable monovalent anion.

20

5. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 in a pharmaceutically acceptable parenterally injectable carrier.

25

6. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 2 in a pharmaceutically acceptable parenterally injectable carrier.

144
1D2

1

3,397,234

PROCESS FOR THE PREPARATION OF o-PHENYL-N-METHYL NITRONE

Rud W. Cummings, Wilmington, Del., assignor to E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Del., a corporation of Delaware
No Drawing. Continuation-in-part of application Ser. No. 373,946, June 17, 1964. This application Mar. 2, 1967, Ser. No. 619,943

11 Claims. (Cl. 268-564)

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

o-Phenyl-N-methyl nitron is prepared by mixing an aqueous solution of N-methylhydroxylamine sulfate, bisulfate or chloride with benzaldehyde and then adding sodium or potassium hydroxide in amounts sufficient to maintain the pH of the aqueous phase between 1 and 6 and to attain a final stable pH between 4 and 6. Salting-out of the nitron can be achieved by utilizing reactants at concentrations which will result in the final aqueous phase being approximately saturated with the by-product inorganic salt.

Related applications

This application is a continuation-in-part of my co-pending application, Ser. No. 373,946 filed June 17, 1964, now abandoned.

Background of invention

This invention relates to the reaction of N-methylhydroxylamine with benzaldehyde to form o-phenyl-N-methyl nitron which is a valuable intermediate in the production of the halosubstituted phenylmethylnitroxides of U.S. Patent 2,960,534, issued Nov. 15, 1960, to Otto Scherer and Paul Heller.

In the prior art method of preparing o-phenyl-N-methyl nitron, for example, U.S. Patent 3,178,467, column 5, lines 1 through 16, N-methylhydroxylamine as a dilute aqueous solution and benzaldehyde are reacted under strongly basic conditions. In the practice of this prior art method, caustic is added to the amine solution followed by addition of the benzaldehyde. Efficient cooling during the entire process is required because of the evolution of heat during the caustic addition and the reaction of the amine and benzaldehyde and because of the heat-sensitivity of N-methylhydroxylamine. The nitron is isolated from the dilute, aqueous reaction mass by repeated solvent extractions.

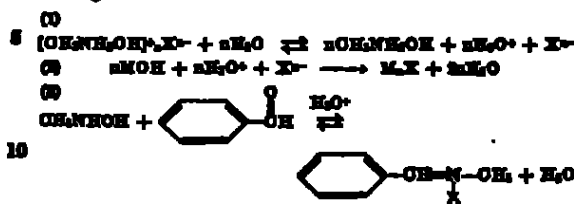
In the process of my invention, the yield and cooling efficiency are greater than in the prior art process whereas the time and the reaction mass volume required to produce a given amount of nitron are both significantly less. Furthermore, the isolation of the nitron can be greatly simplified.

Process of this invention

This invention is directed to a process for the preparation of o-phenyl-N-methyl nitron comprising maintaining the pH of the aqueous phase of a two phase system comprising benzaldehyde and an aqueous solution of N-methylhydroxylamine sulfate, bisulfate or chloride within the range of from 1 to 6 until reaction of the benzaldehyde and N-methylhydroxylamine substantially ceases, the pH being maintained between 1 and 6 by adding sodium or potassium hydroxide with the mixture. This invention is also directed to a method of isolating o-phenyl-N-methyl nitron from an aqueous solution thereof.

2

The mechanism by which this process is believed to proceed can best be understood by reference to the following:



where X is SO_4^{2-} , HSO_4^- or Cl^- and M is sodium or potassium.

The aqueous solution of a salt of N-methylhydroxylamine employed as a starting material in my process will usually have a pH of less than 1. Thus in equilibrium (1), the salt is originally predominant. When benzaldehyde is added to this solution essentially no reaction occurs. However, upon addition of an amount of base sufficient to raise the pH of the aqueous phase to within the range of from 1 to 6, Equation (2), a portion of the N-methylhydroxylamine is liberated from the salt and free N-methylhydroxylamine is available for the acid-catalyzed reaction with the benzaldehyde, (3). This reaction takes place rapidly under the acidic conditions which prevail. As the free N-methylhydroxylamine is consumed the pH of the aqueous phase decreases and additional base is added to maintain the pH between 1 and 6. To obtain maximum yields, addition of base is continued until the pH remains stable at a value within the range of from 4 to 6, preferably about 6.

The proper total amount of base added during the reaction is that stoichiometrically equivalent to the anion in the N-methylhydroxylamine salt. In practice, the N-methylhydroxylamine salt solution can contain free acid as other amine salts. In such cases, additional base is needed to release all of the N-methylhydroxylamine. The proper amount of base in all cases can be computed from analysis. Alternatively, the required amount of base can readily be determined by titrating a sample of the N-methylhydroxylamine salt solution starting material to pH 8.5 with standard base.

The appropriate rate for base addition is simply "as fast as one can add the base while keeping the pH in the range of 1 to 6, preferably 4 to 6." This rate will be quite fast at the beginning of the reaction and will slow down toward the end. If base is added so rapidly that the pH rises above 6, the acid-catalyzed reaction ceases because of the absence of sufficient acid. If the pH becomes too high, the pH is adjusted to the range of about 5 to 6 by the addition of a mineral acid such as sulfuric or hydrochloric.

The amount of benzaldehyde used is not critical. One to two moles of benzaldehyde per mole of the N-methylhydroxylamine salt is the preferred range. Amounts in excess of one mole per mole of the amine can be beneficial not only to accelerate the reaction by the well-known principle of mass action but also to aid the drying of the nitron by distillation.

It is preferred for the benzaldehyde to be present in the reaction vessel before any N-methylhydroxylamine is freed from its salt and then before addition of base is begun. It is preferred to make additions to the reaction vessel in the following order:

- benzaldehyde,
- aqueous solution of N-methylhydroxylamine salt,

143

- (c) water (if needed), and
(d) base with pH control.

The reaction of the base with the amine salt and the reaction of the free amine with the benzaldehyde are exothermic. It will ordinarily be preferred to carry out the process of this invention at a temperature somewhat above that of available cooling water to permit the most economic heat transfer. However, temperatures should be held below the boiling point of the reaction mixture. Temperatures higher than those used in the prior art process discussed above can be used because the N-methylhydroxylamine reacts with the benzaldehyde almost as rapidly as it is liberated from its salt and therefore, is exposed to high temperatures for a much shorter time than in the prior art process. I prefer a reaction temperature between 20 and 70° C. and final temperatures between 60 and 70° C. to be most preferable. In normal commercial operation, it is most convenient to initiate the reaction at ambient temperatures and allow the heat of reaction to raise the temperature to about 65° C. before applying external cooling to maintain the temperature between 60 and 70° C.

At the completion of the reaction the nitron can easily be separated from the reaction mixture if the aqueous phase is saturated with a sulfate or chloride salt of sodium or potassium. If the aqueous phase is so saturated, the nitron is "salted-out" into a separate organic layer which can be isolated from the remainder of the reaction mixture by decantation or other suitable methods. Solvents for the nitron can, of course, be used at this stage but are unnecessary in the practice of this invention.

Saturation of the final aqueous phase with sodium or potassium sulfate or chloride can be accomplished either by utilizing aqueous N-methylhydroxylamine salt and base at concentrations which will yield a saturated aqueous phase when the reaction is complete or by adding sodium or potassium sulfate or chloride to the final reaction mixture. The salting-out effect can be observed at less than the saturation point of salt but yield losses occur and economy of the operation suffers. If the aqueous phase is beyond the saturation point, salt crystals can form. If this does occur the crystals can be allowed to settle prior to decantation of the nitron or can be redissolved by adding water to the reaction mixture.

For best utilization of equipment, it is desirable that the aqueous phase contain a maximum quantity of the by-product salt. The temperature of maximum solubility for sodium sulfate is about 33° C. Accordingly, I prefer to cool the reaction mass to about 30 to 40° C. for phase separation. If sodium chloride is involved, the phase separation temperature is less critical and any convenient temperature in the range of 20 to 30° C. can be used.

The use of the sulfate salt of N-methylhydroxylamine and sodium hydroxide is preferred. Ordinarily, it is preferred to use 50% aqueous sodium hydroxide, this being a commercial article of convenience. In this case, the preferred concentration of the aqueous N-methylhydroxylamine sulfate starting material is about 45% by weight. With these concentrations and materials, no additional water or salt is required to achieve saturation of the final aqueous phase with the by-product salt, sodium sulfate. Of course, if the N-methylhydroxylamine sulfate contains excess acid or other amine salts, slight adjustments in the amounts of sodium hydroxide and water can sometimes be necessary to give a final aqueous phase which is approximately saturated.

Concentrations of N-methylhydroxylamine sulfate above 45% can be used by simply adding sufficient water to the reactor to dilute to about 45%. By employing solid (100%) sodium hydroxide, N-methylhydroxylamine sulfate concentrations as low as 37.7% can be used with equivalent results, or, as described above, sodium sulfate can be added after completion of the reaction.

I prefer to use concentrations of N-methylhydroxylamine sulfate ranging from 38 to 75% and particularly

prefer from 45 to 55% for ease of handling. Sodium hydroxide should not be more dilute than about 40% and as stated above, I greatly prefer 50%.

If the chloride or bisulfate salt of N-methylhydroxylamine is used, the reactant concentrations which will yield a saturated aqueous phase can be determined by simple calculations.

N-methylhydroxylamine sulfate solutions of preferred concentrations can be prepared by the method of U.S. Patent 3,173,953. Preferred amine bisulfate and chloride solutions can readily be prepared by simple modifications of this method or others described in the literature.

In a preferred process one admixes 45 to 46% aqueous N-methylhydroxylamine sulfate with one to two moles of benzaldehyde per mole of amine sulfate in an agitated reactor. One then adds 50% aqueous sodium hydroxide at a controlled rate which will adjust the pH of the aqueous phase to between 4 and 6 and maintain the pH within that range. The temperature increases as the addition of sodium hydroxide proceeds and when it reaches about 65° C. external cooling is applied. While maintaining the temperature between 60 and 70° C., the sodium hydroxide addition is continued until the pH remains stable at 6. The reaction mixture is then cooled to about 33° C., at which temperature the aqueous phase is saturated with respect to sodium sulfate. The *o*-phenyl-N-methyl nitron exists primarily in a separate organic phase which is isolated from the aqueous phase by decantation. Although the nitron is relatively soluble in pure water, the amount dissolved in the aqueous phase is only about 0.2%. The organic phase is comprised of 75% nitron and 25% water. If an excess of benzaldehyde is employed the percentages of nitron and water are correspondingly reduced.

If desired, the organic phase can be dried by distillation under reduced pressure to yield essentially anhydrous *o*-phenyl-N-methyl nitron. The nitron can be methylated and then cleaved by the addition of water to form N,O-dimethylhydroxylamine as described in U.S. Patent 3,172,467. This N,O-dimethylhydroxylamine can be reacted with a substituted phenyl isocyanate to obtain the compounds of the aforementioned Scherer and Heller patent.

In order to further explain this invention, the following additional examples are provided. All parts and percentages are by weight unless otherwise indicated.

EXAMPLE 1

Mix together 105 parts of a 45.7% aqueous N-methylhydroxylamine sulfate and 53 parts benzaldehyde in an agitated reactor. Add 50% aqueous sodium hydroxide gradually to the acidic mixture. Do not allow the pH of the aqueous phase to exceed 6. When the temperature reaches 65° C. apply external cooling to maintain the temperature at 60 to 70° C. The reaction is complete when the pH remains stable at 6 with no further addition of sodium hydroxide. If the pH should rise above 6 before the reaction is complete adjust it back to 5 with sulfuric acid and resume caustic feed.

Cool the mixture to 40° C. and separate the phases. Discard the aqueous (lower) phase. Dry the *o*-phenyl-N-methyl nitron (upper) phase by distilling out the water at a pressure of 5 to 10 mm. mercury. Do not heat the nitron over 100° C. The residue contains 97.6% nitron and 0.06% water, corresponding to a yield of 98.1%.

EXAMPLE 2

Mix together 105 parts of acidic 45.7% aqueous N-methylhydroxylamine sulfate and 106 parts benzaldehyde in an agitated vessel. Warm the mixture to 65° C. Add 50% aqueous sodium hydroxide to the mixture as described in Example 1 until a stable pH of 6 is reached. Keep the temperature at 65° C. during the caustic addition. Cooling will be required.

Cool the mixture to 40° C. and draw off the aqueous (lower) phase. Dry the nitron (upper) phase by distilling off the water at a pot temperature of 90° C. under

145
KH

partial vacuum. The residue contains less than 0.05% water. Analysis by ultraviolet absorption shows a nitroson yield of greater than 98%.

EXAMPLE 3

Repeat Example 2 but substitute 125 parts of 38.4% aqueous N-methylhydroxylamine sulfate for the 105 parts of 45.7% aqueous N-methylhydroxylamine sulfate and when the pH is stable at 6, add 10 parts of solid sodium sulfate (salt cake) to the reaction mixture. Essentially identical results are obtained.

EXAMPLE 4

Mix together 92.8 parts of 45% aqueous N-methylhydroxylamine chloride and 106 parts benzaldehyde in an agitated vessel. Warm the mixture to 65° C. Add 50% aqueous sodium hydroxide to the mixture as described in Example 1 until a stable pH of 6 is reached. Keep the temperature at 65° C. during the caustic addition. Cooling will be required.

Cool the mixture to 40° C. Solid sodium chloride will be present in the reaction mixture. Add water until solid sodium chloride is no longer present. Approximately 30 parts of water will be required. Separate the phases and dry the nitroson as described in Example 1. A good yield of the nitroson will result.

EXAMPLE 5

A batch of α -phenyl-N-methyl nitroson is prepared as described below, methylated with dimethylsulfate and the resulting product cleaved by the addition of water to form N,O-dimethylhydroxylamine, benzaldehyde and methyl hydrogen sulfate. These products are separated and the benzaldehyde, along with that removed during the nitroson drying operation, are used in the following example.

A stirred reactor is charged with 9 pounds of fresh benzaldehyde and 360 pounds of benzaldehyde obtained as described above, 85 pounds of water and 304 pounds of a 54.9% aqueous solution of N-methylhydroxylamine sulfate which also contains 4 pounds of sulfuric acid and 3 pounds of methylamine sulfate. Aqueous 50% sodium hydroxide is added to the resulting slurry. When the temperature reaches 65° C., external cooling is applied to maintain this temperature. The addition of sodium hydroxide is continued until a stable pH of 6 is obtained. This requires 146 pounds of the aqueous sodium hydroxide. The reaction mass is cooled to 35° C. and the lower aqueous layer is discarded. This phase contains essentially all the methylamine sulfate originally present. The upper nitroson-benzaldehyde phase is dried at a pot temperature of 90° C. under partial vacuum until a total of 76 pounds of distillate is obtained. The resulting residue contains less than 0.05% water. The yield of nitroson is 98.7% of theoretical as determined by ultraviolet analysis.

The products prepared in the preceding examples are admirably suited for conversion to N,O-dimethylhydroxylamine.

What is claimed is:

1. A process for preparing α -phenyl-N-methyl nitroson comprising maintaining the pH of the aqueous phase of a two phase mixture comprising benzaldehyde and an aqueous solution of the sulfate, bisulfate or chloride salt of N-methylhydroxylamine within the range of 1 to 6 until reaction of said benzaldehyde and N-methylhydroxylamine is substantially complete, the pH being maintained within said range by admitting sodium hydroxide or potassium hydroxide with said mixture.
2. The process of claim 1 wherein said mixture is maintained at a temperature of from 20 to 70° C.
3. The process of claim 1 wherein said mixture is maintained at a temperature of from 60 to 70° C.
4. The process of claim 1 wherein the benzaldehyde: N-methylhydroxylamine salt mole ratio is from 1:1 to 2:1.
5. The process of claim 1 wherein said pH is maintained within the range of from 4 to 6.
6. The process of claim 1 wherein the final pH is within the range of from 4 to 6.
7. The process of claim 6 wherein the reactant concentrations are such that upon completion of said reaction, said aqueous phase is substantially saturated with the sulfate or chloride salt of sodium or potassium.
8. A process for preparing α -phenyl-N-methyl nitroson comprising adding sodium hydroxide to a two phase mixture comprising an aqueous solution of the sulfate, bisulfate or chloride salt of N-methylhydroxylamine and from 1 to 2 moles of benzaldehyde per mole of said salt in amounts sufficient to maintain the pH of the aqueous phase of said two phase mixture within the range of from 1 to 6 and to adjust said aqueous phase to a stable pH within the range of from 4 to 6.
9. The process of claim 8 wherein the concentration of said sodium hydroxide and said salt are such that the final aqueous phase is saturated with sodium sulfate or sodium chloride.
10. The process of claim 9 wherein the temperature of said mixture is maintained within the range of from 60 to 70° C.
11. A method of isolating α -phenyl-N-methyl nitroson from an aqueous solution thereof comprising saturating said solution with a sulfate or chloride salt of sodium or potassium.

References Cited

UNITED STATES PATENTS

3,178,467 4/1965 Gerjovich et al. 260-566

CHARLES B. PARKER, Primary Examiner.

R. V. RINES, Assistant Examiner.

146

145

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

2020/
Bogotá, D.C.,

D ctor(a)
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB Y
RENOVIS, INC.

Oficio N° 5870

REFERENCIA	Radicación	01 729
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	006

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 01 729, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

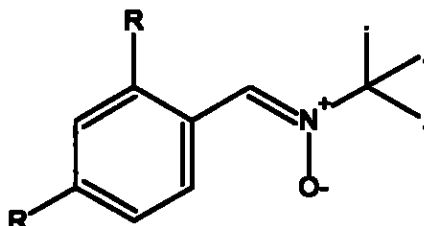
- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud que se encuentran en los folios 4 y 5 a 10 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la invención en los folios 11 a 16.
- Las cláusulas 1 a 10 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud y que se encuentran en los folios 17 y 18.
- La copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad de Suecia SE0000055-4 de 10/01/2000 en los folios 29 a 43, junto con su traducción correspondiente en los folios 22 a 28.
- El primer examen de forma efectuado a la solicitud de oficio No. 1028, que se encuentra en el folio 45.
- La respuesta al primer examen de forma No. 1028, allegada mediante memorial de fecha 30/05/2001, que se encuentra en los folios 48 a 74 y que contiene las modificaciones correspondientes al título de la invención, entre otras.
- El memorial de fecha 23/10/2003, mediante el cual se modifica nuevamente el título y se solicita el examen de patentabilidad en los folios 78 a 84.
- El memorial de fecha 24/01/2005 mediante el cual se informa del traspaso de los derechos sobre la solicitud de la patente de la sociedad CENTAUR PHARMACEUTICALS, INC. a la sociedad RENOVIS INC, en los folios 93 a 136.

2. OBJETO DE LA INVENCION

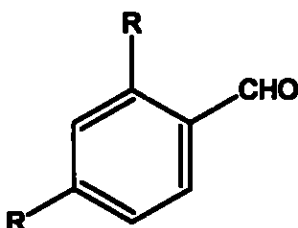
La solicitud hace referencia a **"Proceso novedoso para la preparación de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona"**

- **Reivindicaciones 1 a 3 y 10:**

Se reivindica un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)



En donde cada R representa de manera independiente SO_3H o una sal del mismo como SO_3Na^+ , en donde el proceso comprende la reacción de un aldehído de fórmula (II), en donde R es como se definió antes, con acetato de N-ter-butilhidroxilamonio en un solvente líquido de reacción.



Se reivindica el proceso en el cual 1,25 a 2,5 equivalentes de acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (III) se utilizan por equivalente de aldehído (II).

En particular se reclama el proceso en el cual 1,6 a 2,0 equivalentes de acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (III) son utilizados por equivalente de aldehído (II).

- **Reivindicaciones 4 a 6:**

Se reclama el proceso en el cual el solvente de reacción incluye un alcohol (metanol) o una mezcla de alcoholes.

- **Reivindicaciones 7 y 8:**

Se reclama un proceso en el cual el solvente de reacción contiene hasta un 10% en volumen de agua y preferiblemente 5% en volumen de agua.

- **Reivindicación 9:**

Se reivindica un proceso en el cual el producto es aislado mediante cristalización y se caracteriza porque la cristalización se logra mediante adición de isopropanol a la mezcla de reacción.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K ³¹/12** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

4. 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 - 10.01.2000-, relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9517876	"2,4-disulfonyl phenyl butyl nitrore, its salts, and their use as pharmaceuticals"	06/07/1995
D2	US3397234	"Process for the preparation of α-phenyl-N-methyl nitrone"	13/08/1968

Anterioridades D1 y D2 en los follos 139 a 148.

5. 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"*

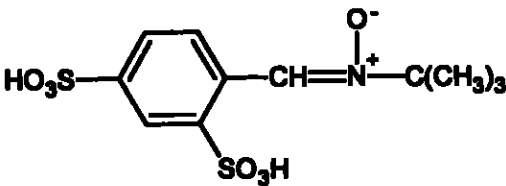
En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

5.1 Evaluación de NOVEDAD:

El artículo 14 de la Decisión 486 contempla que: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica."*

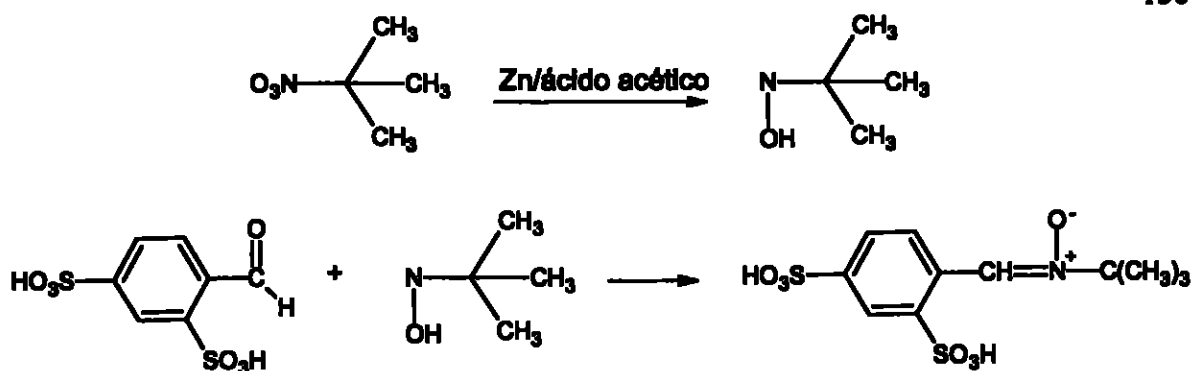
El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."

La anterioridad D1 comprende en su aparte descriptivo un proceso para la preparación de un compuesto 2,4-disulfonil α-fenil-butil-nitrona terciaria de fórmula:



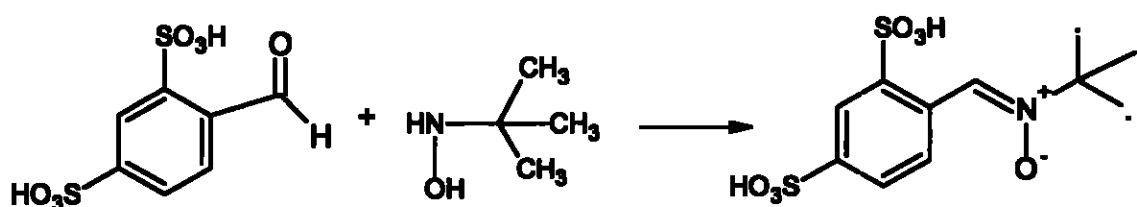
El proceso, en su primera etapa convierte el compuesto ter-butyl nitrato (2-metil-2-nitropropano) en su correspondiente N-hidroxil-amina, usando como catalizadores Zinc/ácido acético o aluminio/amalgama de mercurio.

En la segunda etapa de reacción la hidroxilamina formada se somete a la acción del ácido 4-formil-1,3-bencenodisulfónico.



En síntesis, la anterioridad D1 revela la condensación de un aldehído con una hidroxilamina. El producto (compuesto I) se cristaliza en metanol caliente para remover impurezas.

Por su parte la solicitud reclama el proceso:



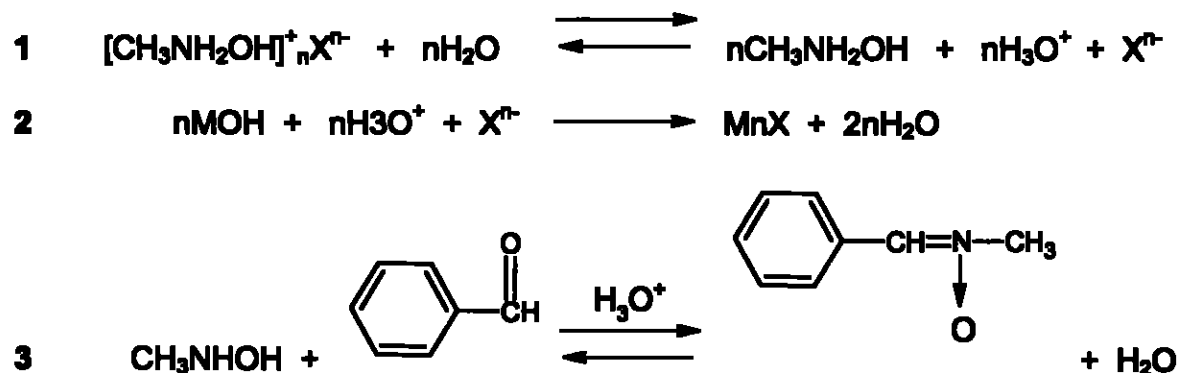
Así las cosas, al existir identidad entre el proceso reivindicado por la solicitud y aquel que se describe en la anterioridad D1, es evidente que la materia objeto del presente estudio no cumple con el requisito de NOVEDAD.

5.2 Evaluación del NIVEL INVENTIVO:

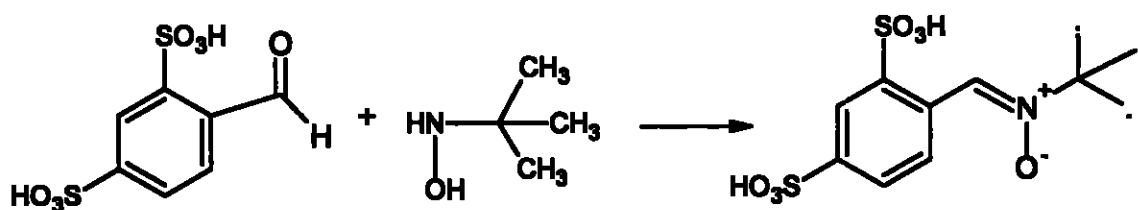
El artículo 18 de la decisión 486 dispone "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la Materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

La anterioridad D2 por su parte presenta un proceso para la preparación de α -fenil-N-metil-nitrona que requiere mantener el pH de la fase acuosa entre 4 y 6 mediante la adición de NaOH o KOH, la fase acuosa se encuentra en un sistema bifásico que comprende benzaldehído y una solución acuosa de N-metilhidroxil-amina-sulfato, bisulfato o clorhidrato.

El proceso cursa con el siguiente mecanismo de reacción:



Así las cosas, resulta evidente para una persona versada en la materia, diseñar un proceso de reacción, como el que contempla el capítulo reivindicatorio en estudio, en el que un aldehído de fórmula (II) se condense con acetato de N-terbutilhidroxilamonio (fórmula III) en metanol, con posterior cristalización del producto de interés en isopropanol, tal como lo muestra el esquema:



Porque ya las anterioridades D1 y D2 enseñaban sobre la reacción de condensación que se produce entre un aldehído aromático e hidroxil-amina, tal y como se reivindica en la solicitud en estudio.

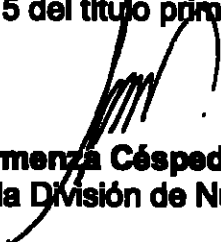
En este sentido, la solicitud carece de nivel inventivo, por cuanto se derivaba de manera evidente del estado de la técnica el hecho de hacer reaccionar un ácido 2-formil-disulfónico con la 2-hidroxilamina de 2-metil-propano, tal como lo demuestra el alcance del capítulo descriptivo y reivindicatorio de la anterioridad D2. Y tampoco se evidencia un salto cualitativo en la regla técnica, por cuanto la reacción tiene curso sobre estructuras análogas a las descritas en la publicación en cuestión, con la única diferencia que el benzaldehído que participa en la reacción reclamada, cuenta con dos grupos sulfonilo en posición 1 y 5 del anillo, no obstante dichos grupos no interfieren en el mecanismo de reacción que sigue la condensación entre la hidroxil-amina y el grupo carbonilo de la posición 2, hecho que ratifica la falta de altura inventiva del proceso reivindicado.

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9517876	1 a 10	Novedad
			Nivel Inventivo
D2	US3397234	1 a 10	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 Carmona Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

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

01 JAN. 2006¹⁵²
151

CONCEPTO TÉCNICO Número 0824	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
---------------------------------	-------------------------------------