

372
373

57356

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05079786 00000002

Folios: 21

Fecha (AMD): 2005-12-12 16:00:26

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 05 079786

Solicitud de patente PCT fase nacional

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/000770

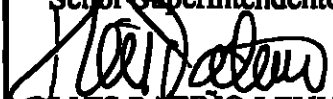
Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

Yo, LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, obrando como apoderado sustituto en este negocio, me permito informar a usted que doy respuesta al Oficio No. 9477 notificado por estado el 14 de octubre de 2005, sobre la solicitud de patente de la referencia, en los siguientes términos:

1. Acompaño el reporte del examen preliminar internacional, así como la traducción al español de sus anexos.
2. Adjunto, igualmente, los documentos en los cuales consta la cesión del derecho a la patente de los inventores al solicitante, debidamente traducidos y legalizados.

En vista de lo anterior, solicito se sirva continuar con el trámite de esta solicitud.

Señor Superintendente,


LUIS PATIÑO LEYVA

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P. No. 2698

mm.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2003/0072		FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEPA/16
International application No. PCT/EP2004/000770	International filing date (day/month/year) 29.01.2004	Priority date (day/month/year) 13.02.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 3/04, C07D 487/04, 241/00			
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH			

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).	
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application	
Date of submission of the demand 31-08-2004	Date of completion of this report 07-01-2005
Name and mailing address of the IPBA/	Authorized officer
Fax/telex No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/EP2004/000770

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (Rule 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (Rule 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):
- ☐ the international application as originally filed/furnished
- ☒ the description:
- pages 1-225 as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☒ the claims:
- nos. 1-17 as originally filed/furnished
- nos.* _____ as amended (together with any statement) under Article 19
- nos.* _____ received by this Authority on _____
- nos.* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the drawings:
- sheets _____ as originally filed/furnished
- sheets* _____ received by this Authority on _____
- sheets* _____ received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify): _____
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(e)).
- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify): _____

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superceded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/EP2004/000770

Box No. V	Reasoned statement under Article 33(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement		
1. Statement			
Novelty (N)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO
2. Citations and explanations (Rule 70.7)			
1 The present report makes reference to the following documents:			
D1: US 2002/065284 A1 (CARPINO PHILIP ALBERT ET AL) 30 May 2002 (2002-05-30)			
D2: WO 01/16135 A (KAHN MICHAEL; STASIAK MARCIN (US); MOLECUMETICS LTD (US)) 8 March 2001 (2001-03-08).			
2 Document D1 is considered the closest prior art. It discloses compounds which are suitable inter alia for the treatment of obesity (column 2, paragraphs 1 and 2) and comprise different bicyclic skeletal structures (for instance example 2) but no pyrazino[1, 2-a]pyrimidines. Document D2 describes compounds which structurally differ from the compounds according to the present application only by virtue of substituent R2. However, document D2 describes a different use of the compounds described.			
2.1 The subject matter of claim 1 is therefore novel (PCT Article 33(2)). The problem to be solved by			

377
376

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2004/000770

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

the present invention is therefore understood to be that of providing alternative compounds for the treatment of obesity.

- 2.2 The solution to this problem, as proposed in claim 1 of the present application, involves an inventive step (PCT Article 33(3)), for the following reasons:

The compounds disclosed in document D1 offer nothing in terms of structure which might lead a person skilled in the art to the compounds claimed in the present application.

- 2.3 Claims 2-17 are dependent on claim 1 and therefore likewise meet the PCT requirements for novelty and inventive step.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del agente 2003/0072	PARA ACCIÓN Véase formulario PCT/IPEA/418	
Solicitud Internacional n° PCT/EP2004/000770	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 29.01.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13.02.2003
Clasificación Internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP C07D487/04, A61K31/519, A61P3/04		
Solicitante AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

1.	El presente Informe preliminar internacional es el informe de examen, establecido por la Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.	
2.	Este INFORME comprende un total de 4 hojas, incluida la presente hoja de portada.	
3.	Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden:	
	a. ☐ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, descritas a continuación: ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT). ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario.	
	b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (Indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)), que contiene una lista de secuencias y/o tabla(s) relativas(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (véase Instrucción Administrativa 802).	
4.	El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:	
	☒ Recuadro I	Base de la opinión
	☐ Recuadro II	Prioridad
	☐ Recuadro III	No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación Industrial
	☐ Recuadro IV	Falta de unidad de invención
	☒ Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación Industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
	☐ Recuadro VI	Ciertos documentos citados
	☐ Recuadro VII	Defectos en la solicitud internacional
	☐ Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición de examen preliminar internacional 31.08.2004	Fecha de terminación del presente informe 07.01.2005
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional  Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tél. +49 89 2399-0 Tlx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Seelmann, I Teléfono N° +49 89 2399-7480 

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional n°
PCT/EP2004/000770

379
220

Recuadro I. Base de este Informe

1. Por lo que respecta al Idioma, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada sobre este punto.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1.b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los elementos* de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, páginas:

1-255 como se depositaron inicialmente

Reivindicaciones, N°.:

1-17 como se depositaron inicialmente

- ☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver recuadro suplementario relativo a listas de secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la anulación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*)

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, N°s
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*)

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional n°
PCT/EP2004/000770

380
279

Recuadro V. Declaración motivada según el artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Sí:	Reivindicaciones	1-17
	No:	Reivindicaciones	
Actividad inventiva	Sí:	Reivindicaciones	1-17
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial	Sí:	Reivindicaciones	1-17
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

véase hoja separada

381
~~300 A~~

Re Punto V.

1. En el presente informe se remite a los siguientes documentos:

D1: US 2002/065284 A1 (CARPINO PHILIP ALBERT ET AL) 30 Mayo 2002 (2202-05-30)

D2: WO 01/16135 A (KAHN MICHAEL; STASIAK MARCIN (US); MOLECUMETICS LTD (US)) 8 Marzo 2001 (2001-03-08).

2. El documento D1 se considera el Estado de la Técnica más relacionado. Da a conocer compuestos que, entre otros, son adecuados para el tratamiento de la adiposidad (columna 2, párrafos 1 y 2) y presentan diferentes entramados bicíclicos (por ejemplo, el ejemplo 2), pero ninguna pirazino[1,2-a]pirimidina.

El documento D2 describe compuestos que se diferencian estructuralmente únicamente en el sustituyente R2 de los compuestos de la presente solicitud. Sin embargo, D2 describe otro uso de los compuestos descritos.

- 2.1. Por consiguiente, el objeto de la reivindicación 1 es nuevo (Artículo 33 (2) PCT). El problema a resolver con la presente invención puede considerarse, por tanto, en poner a disposición compuestos alternativos para el tratamiento de la adiposidad.

- 2.2. La solución propuesta en la reivindicación 1 de la presente solicitud para esta misión se basa en los siguientes motivos en una actividad inventiva (Artículo 33(3) PCT):

Los compuestos divulgados en D1 no proporcionan estructuralmente ningún indicio que pudiera conducir al experto en la materia a los compuestos actualmente reivindicados.

- 2.3. Las reivindicaciones 2-17 son dependientes de la reivindicación 1 y, por consiguiente, cumplen los requisitos del PCT en relación con novedad y actividad inventiva.

ASSIGNMENT382 *[initials]*

Los suscritos
(We, the undersigned)

- 1) Dr. Stefanie Flohr, Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach, Switzerland
- 2) Dr. Siegfried Stengel, Sachsenring 27, 85817 Eppstein, Germany
- 3) Dr. Matthias Gossel, Im Lorenbachtal 17a, 85719 Hofheim, Germany
- 4) Dr. Thomas Klabunde, Richard-Blringer-Weg 11, 85929 Frankfurt, Germany
- 5) Dr. Petra Stahl, Pestalozzistraße 16, 60385 Frankfurt, Germany
- 6) Pavel Safar, 12431 N Forest Lake Way, Tucson, AZ 85737, USA
- 7) James Spoonamore, 315 W Spring Valley Drive, Tucson AZ, 85737, USA
- 8) Dr. Martin Smrcina, 11854 North Crescendo Drive, Tucson, AZ 85737, USA
- 9) Joseph Klein, 20 Lehigh Road, Neshanic, New Jersey 08853, USA
- 10) Gregory Merriman, 248 Stonehenge Drive, Phillipsburg, New Jersey 08865, USA
- 11) Brian Whiteley, 1404 Route 22 West, Lebanon, New Jersey 08833, USA
- 12) Caroline Lanter, 3 Albion Court, Flemington, New Jersey 08822, USA
- 13) Kenneth Bordeaux, 211 Durham-Nox Road, Kintnersville, Pennsylvania 18930, USA
- 14) Zhaoxia Yang, 600 Ashwood Avenue, Roselle Park, New Jersey 07204, USA

The inventors are citizens of: 1-5) Germany; 6) Czech Republic; 7) USA; 8) Czech Republic; 9-14) USA

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

Nitrogen-substituted hexahydropyrazino(1,2-a)pyrimidine-4,7-dione derivatives, method for the production and use thereof as medicaments

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios y
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its privileges and

anexidades a favor de Aventis Pharma Deutschland GmbH, domiciliada en D-65929 Frankfurt am Main, Germany
(attachments, to Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciled in D-65929 Frankfurt am Main, Germany)

Firma de los cedentes

Firmado en _____
El _____

Signatures of Assignors

Signed at _____
on _____

Inventors:

- | | |
|--|---|
| 1 st : _____
(Stefanie FLOHR) | 2 nd : <i>Siegfried Stengel</i> 18-7-05
(Siegfried STENGELIN) |
| 3 rd : <i>Matthias Gossel</i> 18.07.05
(Matthias GOSSEL) | 4 th : <i>Thomas Klabunde</i> 20-7-05
(Thomas KLABUNDE) |
| 5 th : <i>Petra Stahl</i> 14.07.2005
(Petra STAHL) | 6 th : _____
(Pavel SAFAR) |
| 7 th : _____
(James SPOONAMORE) | 8 th : _____
(Martin SMRCINA) |
| 9 th : _____
(Joseph KLEIN) | 10 th : _____
(Gregory MERRIMAN) |
| 11 th : _____
(Brian WHITELEY) | 12 th : _____
(Caroline LANTER) |
| 13 th : _____
(Kenneth BORDEAU) | 14 th : _____
(Zhaoxia YANG) |

[Signature]
(ppa. Dr. J. [illegible])

Signature of Assignee
Signed at Frankfurt am Main, Germany
On _____

[Signature]
(I. V. Breuer)

Firma del Cesionario
Firmado en _____
el _____

ASSIGNMENT

Los suscritos
(We, the undersigned)

- 1) Dr. Stefanie Flohr, Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach, Switzerland
- 2) Dr. Siegfried Stengel, Sachsenring 27, 65817 Eppstein, Germany
- 3) Dr. Matthias Gossel, Im Lorbachtal 17a, 65719 Hofheim, Germany
- 4) Dr. Thomas Klabunde, Richard-Biringer-Weg 11, 65929 Frankfurt, Germany
- 5) Dr. Petra Stahl, Pestalozzistraße 16, 60385 Frankfurt, Germany
- 6) Pavel Safar, 12431 N Forest Lake Way, Tucson, AZ 85737, USA
- 7) James Spoonamore, 315 W Spring Valley Drive, Tucson AZ, 85737, USA
- 8) Dr. Martin Smrcina, 11854 North Crescendo Drive, Tucson, AZ 85737, USA
- 9) Joseph Klein, 20 Lehigh Road, Neshanic, New Jersey 08853, USA
- 10) Gregory Merriman, 248 Stonehenge Drive, Phillipsburg, New Jersey 08865, USA
- 11) Brian Whiteley, 1404 Route 22 West, Lebanon, New Jersey 08833, USA
- 12) Carolina Lanter, 3 Albion Court, Flemington, New Jersey 08822, USA
- 13) Kenneth Bordeaux, 211 Durham-Nox Road, Kintnersville, Pennsylvania 18930, USA
- 14) Zhaoxia Yang, 600 Ashwood Avenue, Roselle Park, New Jersey 07204, USA

The inventors are citizens of: 1-5) Germany; 6) Czech Republic; 7) USA; 8) Czech Republic; 9-14) USA

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

Nitrogen-substituted hexahydropyrazino(1,2-a)pyrimidine-4,7-dione derivatives, method for the production and use thereof as medicaments

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios y
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its privileges and

anexidades a favor de Aventis Pharma Deutschland GmbH, domiciliada en D-65929 Frankfurt am Main, Germany
(attachments, to Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciled in D-65929 Frankfurt am Main, Germany)

Firma de los cedentes

Firmado en _____

El _____

Signatures of Assignors

Signed at _____

on _____

Inventors:

1^a: Stefanie Flohr
(Stefanie FLOHR)

2nd: _____
(Siegfried STENGELIN)

3rd: _____
(Matthias GOSSEL)

4th: _____
(Thomas KLABUNDE)

5th: _____
(Petra STAHL)

6th: _____
(Pavel SAFAR)

7th: _____
(James SPOONAMORE)

8th: _____
(Martin SMRCINA)

9th: _____
(Joseph KLEIN)

10th: _____
(Gregory MERRIMAN)

11th: _____
(Brian WHITELEY)

12th: _____
(Carolina LANTER)

13th: _____
(Kenneth BORDEAU)

14th: _____
(Zhaoxia YANG)

(ppa. Dr. J. J. J.)

Signature of Assignee
Signed at Frankfurt am Main, Germany
On _____

(I. V. Breuer)

Firma del Cesionario
Firmado en
el _____

383

384

Nummer 1190/2005 der Urkundenrolle

Der Notar versichert, daß er die Beteiligten nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Satz 1 Nr. 7 BeurkG gefragt hat. Die Frage wurde verneint.

The Notary Public confirms, that he has asked the participants, if there has been a prior involvement in the meaning of § 3 section 1 sentence 1 No. 7 BeurkG (Law on Notarization). This question was answered in the negative.

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

I. is officially certified that

1. Prokurist Dr. Markus Jacobi, Bad Homburg v.d.H.,
2. Handlungsbevollmächtigter Dieter Brewer, Frankfurt,
3. Dr. Stefanie Flohr, Reinach/Schweiz,
4. Dr. Siegfried Stangelin, Eppstein,
5. Dr. Matthias Gossel, Hofheim,
6. Dr. Thomas Klabunde, Frankfurt,
7. Dr. Petra Stahl nunmehr verehelichte Lennig, Frankfurt,

werden hiermit beglaubigt.
Sie sind mir persönlich bekannt.

have signed this document.
They are personally known to me.

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die Personen zu 1) und 2) gemeinsam zeichnungs- und vertretungsberechtigt sind für die

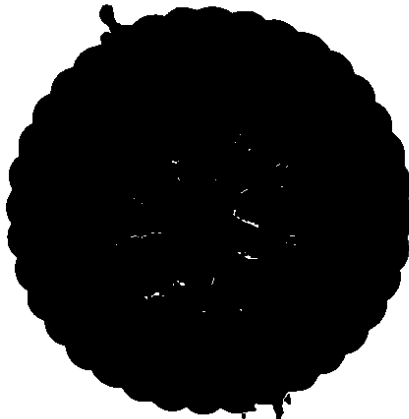
At the same time it is confirmed that the persons 1) and 2) are entitled to jointly sign and represent in legally binding manner the

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

laut Eintragung im Handelsregister -HR B 40661-, das vom Notar am 09. September 2005 eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender Vollmacht.

according to the Commercial Register -HR B 40661-, which has been inspected by the Notary Public on September 9, 2005, or according to the letter of authorization, which I have before me.

Frankfurt am Main, den 27. September 2005




Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

Wert : 10.000,-- EUR
Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.
Gebühr § 150 Kost.O.
Steuer 16 %

13,50 EUR
13,-- EUR
4,24 EUR
30,74 EUR
=====


Notar



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 04.10.05
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 7832
9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift




I.V. Franke

386
JOS

[Traducción Oficial del Alemán]

Registro Notarial Número 1190/2005

El suscrito Notario confirma que el preguntó a los participantes acerca de un eventual impedimento previo en el sentido del Artículo 3 inciso 1 frase 1 numeral 7 de la Ley Federal de Notarización. La pregunta fue contestada negativamente.

Autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, las cuales fueron reconocidas en mi presencia el día de hoy como las suyas propias por

1. Apoderado Doctor Markus Jacobi,
domiciliado en Bad Homburg v.d.H.,
2. Apoderado Doctor Dieter Breuer, domiciliado en Frankfurt,
3. Doctora Stefanie Flohr, domiciliada en Reinach/Suiza,
4. Doctor Siegfried Stengelin, domiciliado en Eppstein,
5. Doctor Matthias Gossel, domiciliado en Hofheim,
6. Doctor Thomas Klabunde, domiciliado en Frankfurt,
7. Doctora Petra Stahl, ahora con apellido de casada Lennig,
domiciliada en Frankfurt,

todos ellos conocidos personalmente por el suscrito Notario.

Al mismo tiempo se confirma que las personas señaladas en 1) y en 2) se encuentran autorizadas para firmar conjuntamente en nombre y representación de la compañía

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main

de conformidad con la correspondiente entrada del Registro Comercial HRB 40661 que fue inspeccionado por el suscrito Notario el día 09 de Septiembre de 2005 o de conformidad con el poder que él ha tenido a la vista.

Frankfurt am Main, 27 de Septiembre de 2005

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

387 ~~286~~ 15Nota de gastos:

Valor del negocio: 10.000,-- EUROS

Impuesto Artículo 141, 32, 45 Disp. Impuestos 13,50 EUROS

Impuesto Artículo 150 Disposición de Impuestos 13,-- EUROS

I.V.A. 16% 4,24 EUROS

Total: 30,74 EUROS

Klaus Peter Friedrich, Notario

(Firma)

APOSTILLA

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

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por: Klaus Peter Friedrich

3. En su calidad de: Notario nombrado oficialmente

4. Y lleva el sello oficial del: Notario

Confirmado

5. En: Frankfurt am Main

6. El día: 04.10.05

7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional

8. Bajo el No.: 91 Ea A 7832

9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL

EN FRANKFURT AM MAIN

10. Firma: En representación: Franke

DI 11 A 13 130 145
 25.10.05 13.00
 25.10.05 13.00
 25.10.05 13.00

652071
 25.10.05 13.00
 25.10.05 13.00
 25.10.05 13.00

ADOLF WATZKE
 Traductor Oficial
 Res. 2433 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Adolf F. Watzke
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

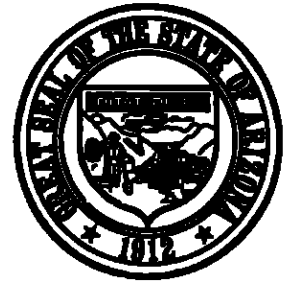
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 21 A 11 16

Jefe de Legación
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ARIZONA

Department of State



17357-10
388

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by VERONICA TIXIER

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of VERONICA TIXIER - Notary Public

CERTIFIED

5. at Phoenix, Arizona

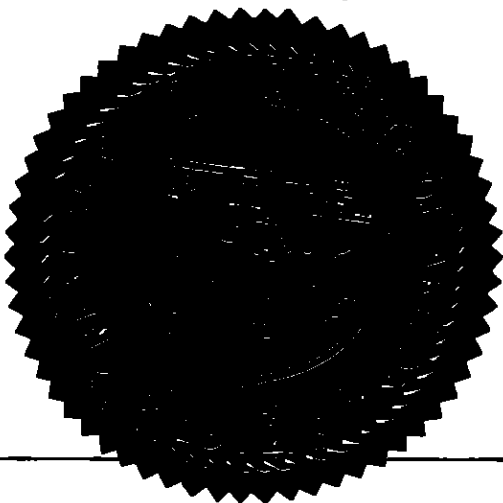
6. on Friday, August 19, 2005

7. by the Secretary of State, State of Arizona

8. No. 143952

9. Seal / stamp

10. Signature





Janice K. Brewer
Secretary of State

ASSIGNMENT

Los suscritos
(We, the undersigned)

- 1) Dr. Stefanie Flohr, Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach, Switzerland
2) Dr. Siegfried Stengel, Sachsenring 27, 85817 Eppstein, Germany
3) Dr. Matthias Gossel, Im Lonsbachtal 17a, 85719 Hofheim, Germany
4) Dr. Thomas Klabunde, Richard-Biringer-Weg 11, 65929 Frankfurt, Germany
5) Dr. Petra Stahl, Pestalozzistraße 16, 60385 Frankfurt, Germany
6) Pavel Safar, 12431 N Forest Lake Way, Tucson, AZ 85737, USA
7) James Spoonamore, 315 W Spring Valley Drive, Tucson AZ, 85737, USA
8) Dr. Martin Smrcina, 11854 North Crescendo Drive, Tucson, AZ 85737, USA
9) Joseph Klein, 20 Lehigh Road, Nashanik, New Jersey 08853, USA
10) Gregory Merriman, 248 Stonehenge Drive, Phillipsburg, New Jersey 08865, USA
11) Brian Whiteley, 1404 Route 22 West, Lebanon, New Jersey 08833, USA
12) Carolina Lanter, 3 Alblon Court, Flemington, New Jersey 08822, USA
13) Kenneth Bordeaux, 211 Durham-Nox Road, Kintnersville, Pennsylvania 18930, USA
14) Zhaoxia Yang, 800 Ashwood Avenue, Roselle Park, New Jersey 07204, USA

The inventors are citizens of: 1-5) Germany; 6) Czech Republic; 7) USA; 8) Czech Republic; 9-14) USA

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

Nitrogen-substituted hexahydropyrazino(1,2-a)pyrimidine-4,7-dione derivatives, method for the production and use thereof as medicaments

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios y
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its privileges and

anexidades a favor de Aventis Pharma Deutschland GmbH, domiciliada en D-65929 Frankfurt am Main, Germany
(attachments, to Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciled in D-65929 Frankfurt am Main, Germany)

Firma de los cedentes

Firmado en

El

Signatures of Assignors

Signed at

on

Inventors:

1st: (Stefanie FLOHR) 2nd: (Siegfried STENGELIN)

3rd: (Matthias GOSSEL) 4th: (Thomas KlABUNDE)

5th: (Petra STAHL) 6th: (Pavel SAFAR) 08/02/05

7th: (James SPOONAMORE) 8th: (Martin SMRCINA) 08/02/05

9th: (Joseph KLEIN) 10th: (Gregory MERRIMAN)

11th: (Brian WHITELEY) 12th: (Carolina LANTER)

13th: (Kenneth BORDEAU) 14th: (Zhaoxia YANG)

(ppa. Dr. Wein)

(I. V. Breuer)

Signature of Assignee
Signed at Frankfurt am Main, Germany
On

Firma del Cesionario
Firmado en
el

390 ~~384~~

NOTARIAL CERTIFICATE

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF) ss.
COUNTY/Parish of)

On this 2nd day of August, 2005, personally
appeared before me,

Dr. Pavel Safar
Dr. Martin Smrcina
Dr. James Spoonamore

known or identified to me to be the individual(s) described in and who executed
the foregoing document

Assignment

and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes
therein expressed.

SEAL



Veronica Tiger
Notary Public

Notary Signature
Print or Type Name
of Notary, Expiration
Date, if any, Title or
Jurisdiction Area

APOSTILLE

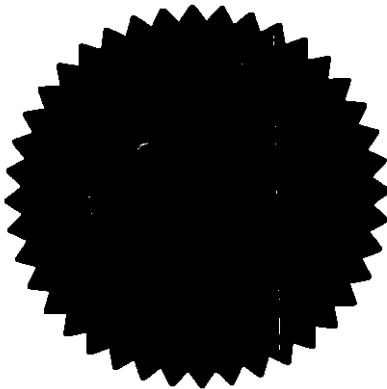
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
NANCY J INGRAM
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
NANCY J INGRAM, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF SEPTEMBER 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A237472
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

John E McCormac



ASSIGNMENT392 *[Handwritten signature]*

Los suscritos
(We, the undersigned)

- 1) Dr. Stefanie Flohr, Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach, Switzerland
 - 2) Dr. Siegfried Stengel, Sachsenring 27, 85817 Eppstein, Germany
 - 3) Dr. Matthias Gosse, Im Lersbachtal 17a, 85719 Hofheim, Germany
 - 4) Dr. Thomas Klabunde, Richard-Biringer-Weg 11, 85829 Frankfurt, Germany
 - 5) Dr. Petra Stahl, Pestalozzistraße 18, 80385 Frankfurt, Germany
 - 6) Pavel Safar, 12431 N Forest Lake Way, Tucson, AZ 85737, USA
 - 7) James Spoonmore, 315 W Spring Valley Drive, Tucson AZ, 85737, USA
 - 8) Dr. Martin Smrcina, 11854 North Crescendo Drive, Tucson, AZ 85737, USA
 - 9) Joseph Klein, 20 Lehigh Road, Neshanic, New Jersey 08853, USA
 - 10) Gregory Merriman, 248 Stonehenge Drive, Phillipsburg, New Jersey 08865, USA
 - 11) Brian Whiteley, 1404 Route 22 West, Lebanon, New Jersey 08833, USA
 - 12) Carolina Lanter, 3 Albion Court, Flemington, New Jersey 08822, USA
 - 13) Kenneth Bordeaux, 211 Durham-Nox Road, Kintnersville, Pennsylvania 18930, USA
 - 14) Zhaoxia Yang, 800 Ashwood Avenue, Roselle Park, New Jersey 07068, USA *z-y*
- 5 Millstone Lane, Whitehouse Station, 08889*
- The inventors are citizens of: 1-5) Germany; 6) Czech Republic; 7) USA; 8) Czech Republic; 9-14) USA; 14) CN

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

Nitrogen-substituted hexahydropyrazino(1,2-a)pyrimidine-4,7-dione derivatives, method for the production and use thereof as medicaments

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios y
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its privileges and

anexidades a favor de Aventis Pharma Deutschland GmbH, domiciliada en D-65929 Frankfurt am Main, Germany
(attachments, to Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciled in D-65929 Frankfurt am Main, Germany)

Firma de los cedentes

Signatures of Assignors

Firmado en

Signed at

El

on

Inventors:

- | | |
|---|---|
| 1 st : _____
(Stefanie FLOHR) | 2 nd : _____
(Siegfried STENGELIN) |
| 3 rd : _____
(Matthias GOSSEL) | 4 th : _____
(Thomas KLABUNDE) |
| 5 th : _____
(Petra STAHL) | 6 th : _____
(Pavel SAFAR) |
| 7 th : _____
(James SPOONMORE) | 8 th : _____
(Martin SMRCINA) |
| 9 th : <i>Joseph Klein</i>
(Joseph KLEIN) | 10 th : <i>Gregory Merriman</i>
(Gregory MERRIMAN) |
| 11 th : <i>Brian Whiteley</i>
(Brian WHITELEY) | 12 th : <i>Carolina L. Lanter</i>
(Carolina LANTER) |
| 13 th : <i>Kenneth Bordeaux</i>
(Kenneth BORDEAU) | 14 th : <i>Zhaoxia Yang</i>
(Zhaoxia YANG) |

(ppa. Dr. Wein)

(L. V. Breuer)

Signature of Assignee

Firma del Cesionario

Signed at Frankfurt am Main, Germany

Firmado en

On

el

393
392 #A

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

On this 11th day of August, 2005, personally appeared before me,

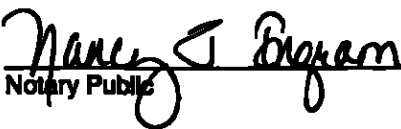
Joseph Klein
Gregory Merriman
Brian Whiteley
Carolina Lanter
Kenneth Bordeaux
Zhaoxia Yang

known or identified to me to be the individual(s) described in and who executed the foregoing document

PATENT AFFIDAVIT

and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed.

SEAL


Notary Public

NANCY J. INGRAM
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES AUGUST 2, 2008

Notary Signature
Print or Type Name
of Notary, Expiration
Date, if any, Title or
Jurisdiction Area