



No. 05-111848- -00005-0000

Fecha: 2007-12-13 17:18:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTO:INFORMACION Folios: 16

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: AICURIS GMBH & CO.KG Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Friedrich-Ebert Strasse 475, 42117 Wuppertal, Alemania. Domicilio: 42117 Wuppertal, Alemania. Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>05.111.848</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Informo a este Despacho que la solicitud de Patente que se tramita en este expediente fue traspasada a la sociedad AICURIS GMBH & CO. KG . Por lo tanto solicito se tenga en cuenta a esta última sociedad como solicitante en este asunto	
6	Comprobante de pago No. <u>7-98,201</u> Fecha: <u>3 de diciembre de 2007</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa ☒ Poderes, si fuere el caso ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Documento que acredita el transpaso de la solicitud en favor de la sociedad AICURIS GMBH & CO. KG	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

Documento de Traspaso y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, lemas comerciales registradas o pendientes de registro, licencias.

Assignment and Power-of Attorney with notarial authentication and Apostille for granted or pending patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

DOCUMENTO DE TRASPASO Y PODER

ASSIGNMENT AND POWER OF ATTORNEY

Yo, (nosotros), abajo firmado (s) BAYER HEALTHCARE AG

domiciliado (s) en Leverkusen, Germany

aquí llamado (s) CEDENTE(s), propietario(s) de la(s) solicitud de patente No. 05.111.848

(s) en Colombia

como sigue:

declara(n) por el presente instrumento que cede(n) en propiedad a AICURIS GMBH & CO. KG

sociedad organizada y existente bajo las leyes de Alemania, domiciliada en Friedrich-Ebert-Str. 475, 42117 Wuppertal, Alemania

(aquí llamada la CESIONARIA) la referida(s) solicitud de patente así como todos los derechos y privilegios que a ella(s) se refieran, pudiendo por consiguiente de hoy en adelante la CESIONARIA, arriba nombrada, considerarse única dueña, explotarla(s) como cosa propia o disponer de ella(s) como mejor conviene a sus intereses.

Por el presente acto, la CESIONARIA acepta dicho traspaso y junto con la CEDENTE confieren poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la carrera 4ª N° 72-35, Bogotá 8, Colombia, para solicitar la anotación de dicho traspaso así como efectuar todos los trámites necesarios para la obtención del correspondiente título.

Dado y firmado hoy

en

I (we), the undersigned BAYER HEALTHCARE AG

of Leverkusen, Germany

hereinafter the ASSIGNOR(s) owner of the Patent Application No. 05.111.848

in Colombia as follows: SUBSTITUTED DIHYDROCHINAZOLINES HAVING ANTIVIRAL PROPERTIES

declares by this document that assigns and transfers all rights and property to AICURIS GMBH & CO. KG

a corporation organized and existent under the laws of Germany

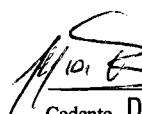
and domiciled in Friedrich-Ebert-Str. 475, 42117 Wuppertal, Germany

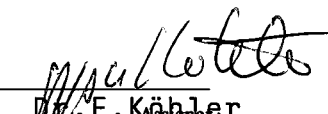
(which in this document will be called the ASSIGNEE) on the mentioned patent Application and all the rights and privileges thereto including the good will. Consequently, the ASSIGNEE, may consider itself, from today on, the sole owner and may use it (them) or dispose of it (them) in the way the ASSIGNEE wishes.

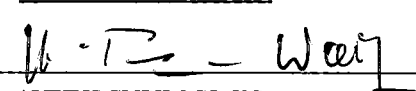
The ASSIGNEE accepts the said assignment and together with the ASSIGNOR appoints EMILIO FERRERO, T.P.A. N° 31.929; GONZALO PERDOMO, T.P.A. N° 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, T.P.A. N° 23.555 and GERMAN CAVELIER, T.P.A. N° 832, domiciled at Carrera 4a. N° 72-35, Bogotá 8, Colombia, to apply for the recordal of said assignment as well as to take all the necessary steps to obtain the corresponding certificate(s).

Given and signed this 28 day of March, 2007

in Leverkusen


Cedente Dr. F. Burkert
Patent Counsel
BAYER HEALTHCARE AG


Assignee Dr. F. Köhler
Patent Counsel


Cesionario Prof. Dr. Helga Rübsamen-Waigmann
AICURIS GMBH & CO. KG
CEO

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de
_____ es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía BAYER HEALTHCARE AG.

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes del Alemania,

que la dirección de dicha compañía es 51368 Leverkusen, Republica Federal de Alemania
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of _____ is authentic, that the signatory currently acts in the position of _____

of the company BAYER HEALTHCARE AG.

a company currently existing and organized under the laws of Germany

that the address is 51368 Leverkusen, Germany

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in _____

On _____

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

235

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de
_____ es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía AICURIS GMBH & CO. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Alemania,
que la dirección de dicha compañía es Friedrich-Ebert-Str. 475, 42117 Wuppertal, Alemania,
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of _____ is authentic, that the signatory currently acts in the position of _____

of the company AICURIS GMBH & CO. KG

a company currently existing and organized under the laws of Germany,
that the address is Friedrich-Ebert-Str. 475, 42117 Wuppertal, Germany,
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in _____

On _____

[Handwritten signature]

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften von :

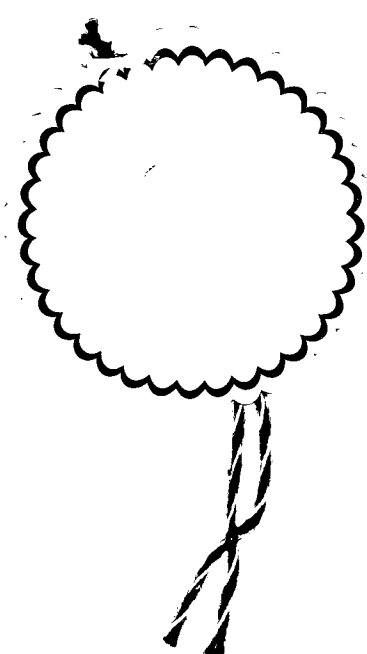
1. Herrn Dr. Frank Burkert, geschäftsansässig in 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,
2. Herrn Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

- zu 1. und 2. von Person bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass Herr Dr. Frank Burkert und Herr Dr. Ferdinand Köhler berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

I further confirm that Mr. Dr. Frank Burkert and Mr. Dr. Ferdinand Köhler are authorised representatives of Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen and having today inspected the commercial register of the legal court in Cologne, are recorded in Section B 49894 as authorised representatives.

Leverkusen, den 28. März 2007.



Klaus Striewski
(Notar in Leverkusen)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von **Klaus Striewski**

3. in seiner Eigenschaft als **Notar**

4. Sie ist versehen mit dem Siegel des
Notars Klaus Striewski in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln

6. am 11.04.2007

7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln

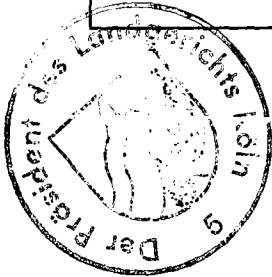
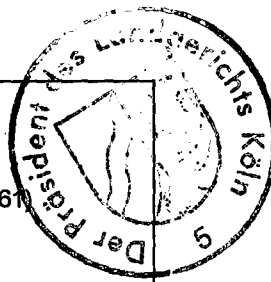
8. unter Nr. 1484/07

9. Stempel

10. Unterschrift

Caliebe

Caliebe



Handwritten: *Handwritten: 1000,-*

Wert: 1000,-

Geb. 2000, 40 (1)	LUR	1000,-
Geb. 2000	EUR	1000,-
<i>geb. 5150</i>	<i>2.233,-</i>	
Umsatzsteuer	<i>2.233,-</i>	
§ 151e, 16	% EUR	<i>623</i>
	Zus. EUR	<i>3878</i>

gez.: Striewski, Notar

237

Nummer 872 der Urkundenrolle für 2007

AiCuris GmbH & Co.KG

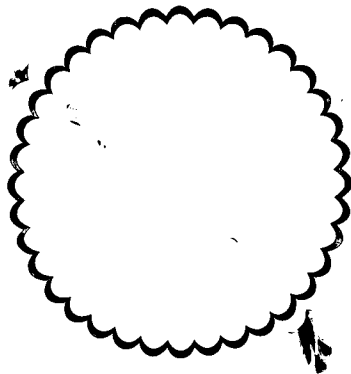
Ich beglaubige hiermit die vorstehende, vor mir geleistete Namensunterschrift von:

Frau Prof. Dr. Helga Rübsamen-Waigmann, geschäftsansässig in 42117 Wuppertal,
Germany,

von Person bekannt.

Ich bescheinige aufgrund Einsichten vom heutigen Tage in das Handelsregister des
Amtsgerichts Wuppertal – HRB 20379 –, dass Frau Prof. Dr. Helga Rübsamen-
Waigmann als Geschäftsführerin zur alleinigen Vertretung der AiCuris Verwaltungs-
GmbH in Wuppertal berechtigt ist und in – HRA 22253 –, dass die AiCuris Verwal-
tungs-GmbH als persönlich haftende Gesellschafterin zur alleinigen Vertretung der
AiCuris GmbH & Co. KG in Wuppertal berechtigt ist.

Wuppertal-Elberfeld, den 02. Mai 2007

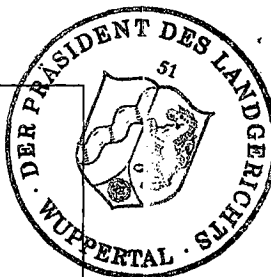


Dr. Anton, Notar

6

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)



1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Herrn Notar Dr. Anton
3. in seiner Eigenschaft als Notar in Wuppertal
4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des Notars Dr. Udo Anton, Notar in Wuppertal

Bestätigt

5. in Wuppertal

6. am 8. MAI. 2007

7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts

8. unter Nr.

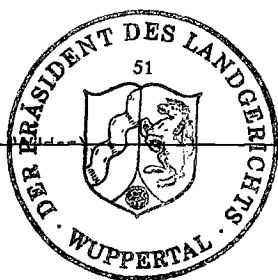
910E-177/2007-A

9. Stempel/Siegel:

10. Unterschrift:

Wilden

(Wilden)



Kostenberechnung

§§ 141, 154 Abs. 2 KostO

Geschäftswert: €	3.000,-	
Gebühr §§ 32, 45	€	10,-
§ 150	€	13,-
§ 150	€	13,-
Zusatzgeb. §§ 32, 58	€	10,-
Schreibausl. §§ 136, 152 ^I	€	
Post-/Tel.-Entgelte § 152 ^{II} , Nr.	€	
Ausl. § 137 Nr.	€	
Umsatzsteuer (MwSt) § 151a	19%	€ 8,74
Zus.		€ 54,74
Notar		

238

Notarielle Bestätigung
betr. die AiCuris GmbH & Co. KG

Aufgrund einer Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts Wuppertal HR A 22253 bestätige ich hiermit, dass die AiCuris GmbH & Co. KG mit Sitz in Wuppertal eine nach dem Recht der Bundesrepublik Deutschland existierende und bestehende Gesellschaft ist.

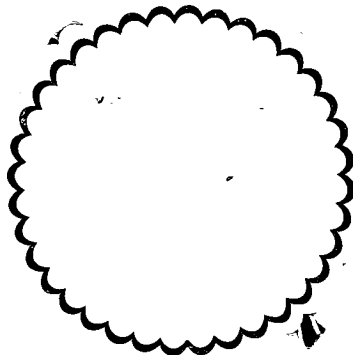
Ferner bestätige ich, dass nach dem mir vorgelegten Gesellschaftsvertrag der AiCuris GmbH & Co. KG die von dieser tatsächlich ausgeübten Tätigkeiten dem folgenden, in dem Gesellschaftsvertrag aufgeführten Gesellschaftszweck entsprechen:

§ 2

Object of the Partnership

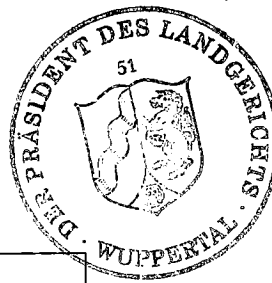
"The object of the Partnership ist the conduct of research, development and other industrial activities and performance of services in the area of healthcare."

Wuppertal-Elberfeld, den 02. Mai 2007




Dr. Anton, Notar

7



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

- 2. ist unterschrieben von Herrn Notar Dr. Anton
- 3. in seiner Eigenschaft als Notar in Wuppertal
- 4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des Notars Dr. Udo Anton, Notar in Wuppertal

Bestätigt

- 5. in Wuppertal
- 6. am 18. MAI. 2007
- 7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts
- 8. unter Nr. 910 E-202/2007 A
- 9. Stempel/Siegel:
- 10. Unterschrift:

(Wilden)



Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Inhaber, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vorstand, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis	Prokura	a) Rechtsform, Beginn und Satzung b) Sonstige Rechtsverhältnisse c) Kommanditisten, Mitglieder	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6
1	a) AiCuris GmbH & Co. KG b) Wuppertal	a) Jeder persönlich haftende Gesellschafter vertritt einzeln. Jeder persönlich haftende Gesellschafter ist befugt, im Namen der Gesellschaft mit sich im eigenen Namen oder als Vertreter eines Dritten Rechtsgeschäfte vorzunehmen. b) Persönlich haftender Gesellschafter: AiCuris Verwaltungs-GmbH, Wuppertal (Amtsgericht Wuppertal HRB 20379)		a) Kommanditgesellschaft b) Der Sitz ist von Leverkusen (bisher Amtsgericht Köln, HRA 23233) nach Wuppertal verlegt. c) Kommanditist: Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, Leverkusen (Amtsgericht Köln HRB 49894), Einlage: 30.000,00 EUR. Kommanditist: Dom Capital GmbH, Bonn (Amtsgericht Bonn HRB 14777), Einlage: 22.000,00 EUR. Kommanditist: Dr. Ruhfus, Rolf, Düsseldorf, *31.08.1944, Einlage: 4.500,00 EUR. Kommanditist: Santo Holding (Deutschland) GmbH, Stuttgart (Amtsgericht Stuttgart HRB 22519), Einlage: 193.500,00 EUR.	a) 10.04.2007 Schmidt

241

TRADUCCION OFICIAL No. 13069

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen en el documento de traspaso, representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual BAYER HEALTHCARE AG, domiciliada en Leverkusen – 51368, Alemania, CEDENTE, Propietaria de la solicitud de patente No. 05.111.848 en Colombia, declara que cede dicha solicitud de patente a AiCuris GmbH & Co. KG, domiciliada en Wuppertal –42117, República Federal de Alemania, la cual acepta el traspaso y nombra como sus representantes a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Hay tres firmas ilegibles, dos de los representantes legales de la Cedente, y una de la representante legal de la Cesionaria, respectivamente.-

Dado y firmado el 28 de marzo de 2007 en Leverkusen, Alemania.

Sigue Protocolo notarial URNo. 545/2007, escrito en inglés y alemán.

Se traduce el texto alemán.

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

- 1- Dr. Frank Burkert, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania,
- 2- Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania,

1- y 2- conocidos en persona -.

Certifico por haber tenido a la vista en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 48248 -, que los señores Dr. Frank Burkert y Dr. Ferdinand Köhler como apoderados están facultados para representar individualmente a la sociedad Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 28 de marzo 2007.

(Hilo y oblea notarial)

Fdo.: firma ilegible
Klaus Striewski
(Notario de Leverkusen)

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No 599 Minjusticia

Cálculo de Costas

Art. 141, 154 KostO

Valor EUROS 3.000.-

Derechos Art. 32,45 (1) EUROS 10,00

Derechos Art. 58 EUROS 10,00

Derechos Art. 150 EUROS 13,00

EUROS 33,00

Art. 151 a, IVA 16%

EUROS 6,29

Total

EUROS 39,29

Fdo.: Striewski, notario

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Dr. Klaus Striewski

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello del notario Dr. Klaus Striewski, notario de Leverkusen

Certificado

5. en Colonia

6. El 11.04.2007

7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No. 1484/07

9. Sello

(sello redondo No. 5 - en tinta -)

El Presidente del Tribunal

Regional de Colonia

10. Firma

Fdo: firma ilegible

Caliebe

(dos sellos redondos No. 5 – El Presidente del Tribunal Regional de Colonia en los extremos superior e inferior de la Apostille).

Sigue Protocolo notarial URNo. 872/2007, escrito en inglés y alemán.

AiCuris GmbH & Co. KG

Se traduce el texto alemán.

Certifico la autenticidad de la firma antecedente puesta ante mí por la señora:

Prof. Dra. Helga Rübsamen-Waigmann, con domicilio comercial en 42117
Wuppertal, Alemania,

- conocida en persona.-

LUZ APRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Asociación No. 100 - Jurística

11

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

[Signature]

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA. 12 JUL 2007

COOPERATIVAS



Certifico por haber tenido a la vista en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Wuppertal - HRB 20379 -, que la Prof. Dra. Helga Rübsamen-Waigmann en calidad de gerente está facultada para representar individualmente a la sociedad AiCuris Verwaltungs-GmbH, domiciliada en Wuppertal, que la AiCuris Verwaltungs-GmbH como socia personalmente responsable está facultada para representar individualmente a la AiCuris GmbH & Co. KG, domiciliada en Wuppertal.

Wuppertal-Elberfeld, 02 de mayo de 2007

Fdo.: firma ilegible
(Hilo y oblea notarial)

Dr. Anton, Notario

Cálculo de Costas

Art. 141, 154 inciso 2 KostO

Valor EUROS 3.000,-

Derechos Art. 32,45

EUROS 10,-

Derechos Art. 150

EUROS 13,-

Derechos Art. 150

EUROS 13,-

Derechos Art. 32, 58

EUROS 10,-

EUROS 46,-

IVA 16%

EUROS 8,74

Total

EUROS 54,74

Fdo.: firma ilegible, Notario

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por el notario Dr. Anton
3. Actuando en calidad de notario de Wuppertal
4. Lleva el sello del notario Dr. Udo Anton, notario de Wuppertal

Certificado

5. en Wuppertal
- 7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 910 E – 177/2007 A
9. Sello
(sello redondo No. 51 – tinta)
El Presidente del Tribunal
Regional de Wuppertal

6. El 8 de mayo de 2007

10. Firma

Fdo.: firma ilegible
(Wilden)

LUZ ABRIAGA DE HENDER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Reconocida en el Ministerio de Justicia

12

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

del Angel
del Verson

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA,

12 JUL 2007

 CODIX JURIS CIVILIS



244

**Certificación notarial relacionada
con la Auris GmbH & Co. KG**

Certifico, por haber tenido a la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de HR A 22253, que la AiCuris GmbH & Co. KG domiciliada en Wuppertal, es una sociedad constituida y existente según la legislación alemana.

Certifico, además, que de acuerdo con el contrato social de la AiCuris GmbH & Co. KG que tengo a la vista, las actividades realmente desarrolladas por esta compañía corresponden a las descritas en el contrato social como el Objeto Social que aparece a continuación:

EN INGLES:

§2

Object of the Partnership

"The object of the Partnership is the conduct of research, development and other industrial activities and performance of services in the area of healthcare."

Wuppertal-Elberfeld, 02 de mayo de 2007

Fdo.: firma ilegible
(Hilo y oblea notarial)

Dr. Anton, Notario

**APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por el notario Dr. Anton
3. Actuando en calidad de notario de Wuppertal
4. Lleva el sello del notario Dr. Udo Anton, notario de Wuppertal

LIZ ARRIAGA DE HERRER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 598 - Minjusticia

245

Certificado

5. en Wuppertal
7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 910 E – 202/2007 A
9. Sello
(sello redondo No. 51 – en tinta)
El Presidente del Tribunal
Regional de Wuppertal

6. El 18 de mayo 2007

10. Firma

Fdo.: firma ilegible
(Wilden)

2007 JUL 12 P 1:36
REGISTRO DE COMERCIO
BOGOTÁ D.C.

(Nota de la traductora)

Anexa Nota y copia del extracto del Registro de Comercio

No puedo certificar que la actividad real de la AiCuris GmbH & Co. KG corresponda a las actividades inscritas en la copia del extracto del Registro de Comercio, dado que en el caso de una GmbH & Co. KG (sociedad de responsabilidad limitada & Co. Sociedad en Comandita) el Objeto Social no se anota en el Registro de Comercio.

Fdo. firma ilegible
Dr. Antón, Notario

LUZ ABRIAGA DE NEUBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 598 Minjusticia

4

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Señor [Signature]

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA.

12 JUL 2007

CODEX JURIS CIVILIS



246
6

Registro de Comercio A del Juzgado Municipal de Wuppertal

Copia

No. empresarial HRA 22253

consulta del 25.4.2007 13:03

Ins- crip	a) Razón social b) domicilio, establecimiento, sucursales c) Objeto social	a) Reglamentación general de representación b) Propietarios, Socios personalmente responsables gerentes, junta directiva, autorización de representación y facultad especial de representación	Apoderados	a) Relación jurídica, inicio y estatutos b) Otras relaciones jurídicas c) Socios comanditarios, miembros	a) Fecha inscripción b) Observaciones
1	2	3	4	5	6
1	a) AiCuris GmbH & Co. KG b) Wuppertal	a) Todo socio personalmente responsable representa individualmente. Todo socio personalmente responsable está facultado para realizar negocios jurídicos en nombre de la sociedad consigo mismo en nombre propio o como representante de un tercero. b) Socio personalmente responsable: AiCuris Verwaltungs-GmbH, Wuppertal (Juzgado Municipal Wuppertal HRB 20379)		a) Sociedad en Comandita b) Se trasladó el domicilio de Leverkusen (hasta ahora Juzgado Municipal Colonia HRB 23233) a Wuppertal. c) Socio comanditario: Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, Leverkusen (Juzgado Municipal Colonia HRB 49894), Aporte: 30.000 Euros Socio comanditario: Dom Capital GmbH, Bonn (Juzgado Municipal de Bonn HRB 14777). Aporte : 22.000,00 Euros Socio comanditario: Dr. Rufus, Rolf, Düsseldorf, *31.08.1944, Aporte: 4.500,00 Euros Socio comanditario: Santo Holding (Alemania) GmbH, Stuttgart (Juzgado Municipal Stuttgart HRB 22519), Aporte: 193.500,00 Euros	a) 10.04.2007 Schmidt

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 10 de julio de 2007

C. 6743

LUZ ARRIAGA DE HERBER
INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No 599 Minjusticia

246

65

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Sej Ampaga de

Person

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 2 JUL 2007

 CODEX JURIS CIVILIS



Foglio: 017/2457715-X - Esp: 2020 NUECREACIONE
 1. 3.775 - Esp: 375 FASENACIONALI
 1. 12.000 - Esp: 12.000 FASENACIONALI
 1. 16.000 - Esp: 16.000 FASENACIONALI

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7 - 98,201
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2007

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48825361	03/12/2007	68.286.000.00

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12	MARCAS Y LENAS COMERCIALES
			99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

RESPONSABLE : _____

010 15381-843-001-6

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 05-111848

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 570 DE

FECHA 30 DE NOVIEMBRE DE 2006 EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL 01 DE MARZO DEL 2007

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** _____

D1
249

Solid-Phase Synthesis of 3,4-Dihydroquinazoline

Fengliang Wang* and James R. Hauske

Department of Drug Discovery, Sepracor Inc., 111 Locke Drive, Marlborough, MA 01752, USA

Abstract: A novel, facile and efficient method for the synthesis of aryl iminophosphorane has been developed by treating a series of Ar-NH₂ (1) attached to a solid support with Ph₃P and diethyl azodicarboxylate at room temperature. The resulting solid-supported cinnamyl iminophosphorane (4) was treated with an aryl isocyanate to generate the corresponding solid-supported carbodilimide (5), which upon exposure to a secondary amine underwent 1,2-addition followed by an intramolecular Michael addition to afford the desired 3,4-dihydroquinazoline (7). © 1997 Elsevier Science Ltd.

The promise of combinatorial approaches to drug discovery will only be realized by the application of this technique to the synthesis of small molecule, non-peptide structures.¹ Clearly, this is widely appreciated, since most of the recent publications in this field are focused on the synthesis of small, drug-like molecules.² Specifically, substituted heterocyclic compounds offer a high degree of structural diversity and have proven to be broadly useful as therapeutic agents. As a result, a number of pharmaceutically useful heterocyclic compounds recently have been prepared by solid-phase methodology, which is a convenient method for the generation of combinatorial libraries.

The carbodilimides are well known dehydrative agents and are very useful for the selective construction of many nitrogen-containing heterocyclic systems. Access to the carbodilimide functionality is readily achieved by treating iminophosphoranes with heterocumulenes (isocyanates or thioisocyanates)³ in an aza-Wittig reaction. Iminophosphoranes, the key intermediates in this synthetic pathway, are generally prepared by Staudinger reaction,⁴ via the imination reaction of trivalent phosphorus derivatives with organic azides. Although there are a number of recent reports detailing the synthesis of iminophosphoranes,^{3, 5} the application of this useful intermediate to the synthesis of 3,4-dihydroquinazolines in solid-phase has not been highlighted.

In our ongoing project directed toward the synthesis of structurally diverse heterocycles, we discovered a novel, facile and efficient method for the synthesis of aryl iminophosphorane in solid-phase (Figure 1) and successfully applied this protocol to the synthesis of 3,4-dihydroquinazolines. For example, substituted aminobenzoic acid attached to Wang resin was treated with Ph₃P and diethyl azodicarboxylate (DEAD) in THF at 23 °C, which are typical Mitsunobu reaction conditions⁶, to form the corresponding aryl iminophosphorane in high yield (>95%) and in high purity (>97%). The reaction took place smoothly under mild, neutral conditions.

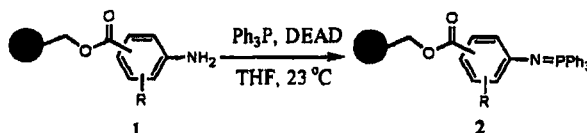
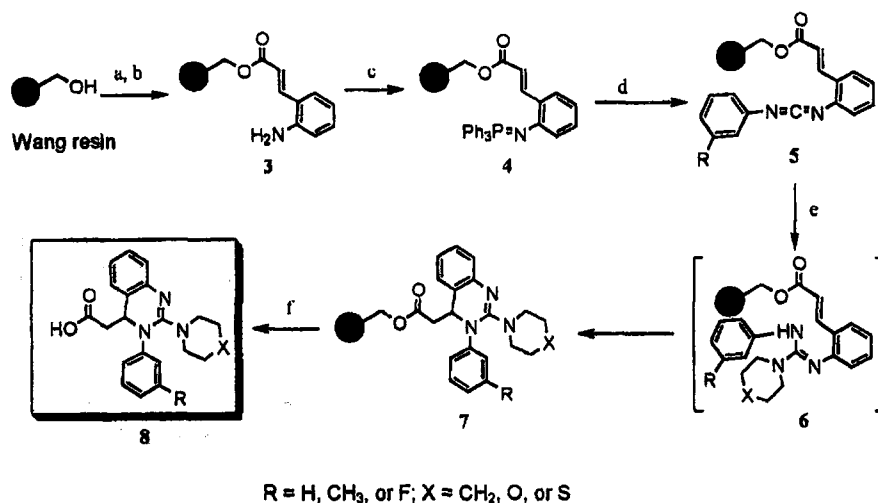


Figure 1. Solid-phase synthesis of aryl iminophosphorane.

250

We next employed this intermediate in the solid-phase approach to the synthesis of 3,4-dihydroquinazoline⁷ via aza-Wittig coupling, and subsequent addition of a secondary amine to the carbodilimide followed by a tandem intramolecular Michael addition.⁸ Our synthetic approach is illustrated in Scheme 1.⁹ Commercially available 2-nitrocinnamic acid was attached to Wang resin followed by reduction of the nitro functionality to an amino group with $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in DMF.¹⁰ Treatment of the resulting resin **3** with excess Ph_3P and DEAD in THF proceeded smoothly at room temperature to provide the iminophosphorane (resin **4**). Very high yield and high purity were obtained as assessed by HPLC. Surprisingly, no impurities from over-reaction were observed. This was also the case when the reaction times were extended. The carbodilimide resin **5** was prepared by the aza-Wittig reaction of the iminophosphorane with ArNCO in toluene at room temperature under nitrogen. The formation of the carbodilimide could be confirmed by the analysis of solid-phase FT-IR (KBr film), which displayed an intense absorption at 2135 cm^{-1} , which is the characteristic absorption of carbodilimides.¹¹ Diamromatic substituted urea was obtained by treating the resin **5** with moist $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ and assessing the purity of the structurally characterized urea by HPLC.¹²



Scheme 1. Solid-phase synthesis of 3,4-dihydroquinazoline. Reagents and conditions: (a) 2-nitrocinnamic acid, DIC, DMAP, $\text{DMF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 23°C , 17 h; (b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, DMF, 23°C , 6 h; (c) Ph_3P , DEAD, THF, 23°C , 36 h; (d) ArNCO , toluene, 23°C , 4 h; (e) secondary amine, *m*-xylene, 23°C , 2 h, then 80°C , 4 h; (f) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 23°C , 1 h.

Treatment of the carbodilimide resin with excess secondary amine in anhydrous *m*-xylene at room temperature for 2 hours generated the intermediate guanidine (resin **6**). The reaction progress could be qualitatively monitored by the analysis of solid-phase FT-IR by following the disappearance of the carbodilimide absorption at 2135 cm^{-1} . Interestingly, the guanidine gradually underwent the intramolecular Michael addition even at this stage. For example, with piperidine ($\text{X}=\text{CH}_2$) 50-60% of the guanidine was converted to the corresponding 3,4-dihydroquinazoline, whereas only 10-25% of the desired cyclization product was observed with morpholine or thiomorpholine ($\text{X}=\text{O}$ or S). Upon heating the mixture at 80°C for 4 hours, the guanidine was completely cyclized to the corresponding 3,4-dihydroquinazoline (resin **7**). The resulting resin was then treated with $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, dried and lyophilized to give the desired heterocycle **8** in excellent yield and purity (Table 1). With more reactive aryl isocyanates (phenyl isocyanate and *m*-tolyl isocyanate), the yields and purities were more than 90%; also, the yields for the pure products were observed to be very good (>80%) even with deactivated aryl isocyanate (3-fluorophenyl isocyanate). There was no

significant difference on the course of reaction between the secondary amines and the source of the impurities was mainly from the hydrolysis of the carbodiimide. All the products were identified by ^1H NMR, ^{13}C NMR, HPLC, and mass spectroscopy.

In summary, an efficient route has been developed for the synthesis of 3,4-dihydroquinazoline in solid-phase. This procedure allows the construction of a 3,4-dihydroquinazoline scaffold with a set of diverse substituents at various positions in a convergent fashion.

Table 1. Solid-phase synthesis of 3,4-dihydroquinazoline **8**

3,4-Dihydroquinazoline	R	X	Yield (%) ^a	Purity (%) ^b
8a	H	CH ₂	95	90
8b	H	O	100	94
8c	H	S	96	93
8d	CH ₃	CH ₂	94	92
8e	CH ₃	O	96	93
8f	CH ₃	S	91	90
8g	F	CH ₂	90	83
8h	F	O	91	87
8i	F	S	87	85

a) Yields are based on mass balance of lyophilized product relative to the resin substitution level. b) Purity was determined by HPLC analysis.

Acknowledgment. We would like to thank Mr. Doug Gabler for mass spectrometry support.

References and Notes:

1. Reviews: (a) Gordon, E. M.; Barrett, R. W.; Dower, W. J.; Fodor, S. P. A.; Gallop, M. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1385. (b) Ecker, D. J.; Crooke, S. T. *Biotechnology* **1995**, *13*, 351. (c) Terrett, N. K.; Gardner, M.; Gordon, D. W.; Kobylecki, R. J.; Steele J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8135.
2. Reviews: (a) Thompson, L. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555. (b) Herkens, P. H. H.; Ottenheijm, H. C. J.; Rees, D. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4527. (c) Früchtel, J. S.; Jung, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17. (d) Nefzi, A.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449. (e) Hermkens, P. H. H.; Ottenheijm, H. C. J.; Rees, D. C. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 5643.
3. Reviews: (a) Wamhoff, H.; Richardt, G.; Stölben, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1995**, *64*, 159. (b) Molina, P.; Vilaplana, M. J. *Synthesis* **1994**, 1197. (c) Eguchi, S.; Matsushita, Y.; Yamashita, K. *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 209. (d) Barluenga, J.; Palacios, F. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, *23*, 1.
4. (a) Staudinger, M.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta.* **1919**, *49*, 815. (b) Review: Golodogov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 1353.
5. (a) Drewry, D. H.; Gerritz, S. W.; Linn, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3377. (b) Bittner, S.; Assaf, Y.; Krief, P.; Pomerantz, M.; Ziernicka, B. T.; Smith, C. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1712.
6. The treatment of aniline with Ph_3P and DEAD in solution-phase also gave the corresponding aryl iminophosphorane. This reaction, both in solution-phase and in solid-phase, has not been previously reported. See Reviews for Mitsunobu reaction: (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1. (b) Hughes, D. L. *Org. React.* **1992**, *42*, 335.
7. 3,4-Dihydroquinazolines may potentially have bioactivities: Ishikawa, F.; Watanabe, Y.; Saegusa, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1357.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO
Apoderado

ASUNTO

Radicación 05-111848
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio 2300
Folios 07

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/004103
Fecha de Presentación Internal. 17/04/2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 66 a 166 y 174 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 167 a 173 como se radicó inicialmente

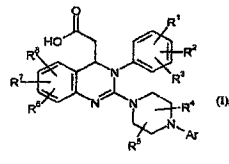
Prioridad: Folios: 01
02/05/2003, DE, 10319612.9

2. Objeto de la Invención

Titulo de la invención: "Dihidroquinazolinás sustituidas con propiedades antivirales"

Problema Técnico Planteado: obtener dihidroquinazolinás sustituidas con propiedades antivirales, especialmente contra citomegalovirus

Solución: Un compuesto de fórmula:



3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 16 se refiere al procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) se encuentra de forma general y amplia, sin presentarse sus elementos característicos.

La reivindicación 17 se refiere a un compuesto, encontrándose caracterizada por el método de tratamiento.

La reivindicación 21 caracterizada por un medicamento se encuentra caracterizada por el método de tratamiento.

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

La reivindicación 22 se refiere a métodos de tratamiento, los cuales no son patentables de acuerdo a los artículos mencionados de la normatividad vigente.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 19 y 20, se refieren al uso de la combinación, las cuales no son patentables de acuerdo a los artículos mencionados de la normatividad vigente.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 24 de Abril de 2003

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 24/04/2003 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

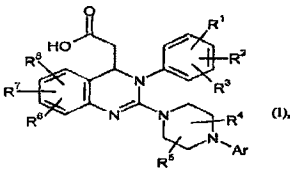
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Tetrahedron Letters, Vol 38, No 50 pp 8651-8654	"Solid-Phase Synthesis of 3,4-Dihidroquinazoline"	1997

7. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

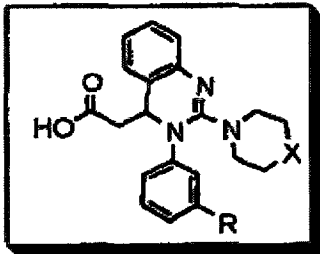
- 1) Respecto a la solicitud en estudio:

La reivindicación 1 se encuentra caracterizada por un compuesto de fórmula:



2) Respecto al estado de la Técnica:

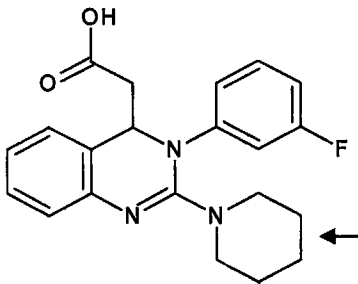
D1 divulga previamente la síntesis en fase sólida de 3,4-dihidroquinazolina donde se encuentra divulgado el compuesto (8) (Ver página 8652):



8

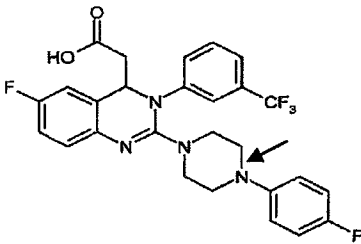
D1

Al realizar los reemplazos de **D1** cuando X es CH_2 , O o S y R es H, CH_3 o F según tabla 1 (Ver página 8653) se obtiene el compuesto:



D1

En la solicitud presentada se divulga el compuesto 7 entre otros (Ver folio 134, solicitud presentada) con la siguiente estructura:



Solicitud presentada

1) Estado de la Técnica más cercano: D1

La solicitud se diferencia de **D1** en el empleo de un anillo de piperazina sustituida con arilo en vez de una piperidina no sustituida y en las sustituciones sobre los anillos.

En **D1** ya se encuentra sugerida la estructura química 3, 4 dihidroquinazolina con sustituciones tales como hidrógeno, alquilo, haloalquilo o halógeno. El solicitante emplea en la estructura de los compuestos 3, 4 dihidroquinazolina otras sustituciones diferentes, por ejemplo reemplaza X por nitrógeno sustituido con arilo, y realiza sustituciones directamente sobre el anillo de 3,4 dihidroquinazolina.

Es evidente para el experto en la materia que con el documento **D1**, se obtendrían los compuestos de la solicitud presentada utilizando otras sustituciones dentro del

campo de la química orgánica sobre el anillo de 3,4 dihidroquinazolina. De manera tal que se consideran como compuestos alternos.

El Problema Técnico Objetivo fundamental el cual es **“obtener dihidroquinazolinas sustituidas con propiedades antivirales, especialmente contra citomegalovirus”**, queda plenamente resuelto con las estructuras químicas de la anterioridades encontradas, pues es evidente para el experto en la materia con el documento **D1**, se obtendrían los compuestos de la solicitud presentada; careciendo de habilidad inventiva.

De manera tal que los compuestos de la solicitud presentada y sus medicamentos carecen de nivel inventivo.

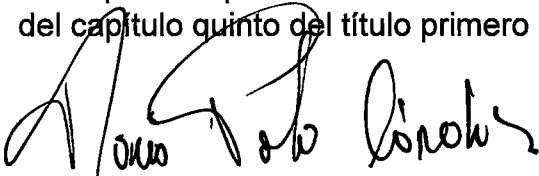
8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Tetrahedron Letters, Vol 38, No 50 pp 8651-8654	1-18	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 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 quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



DORIS ELENA POLO CÓRDOBA
Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 27 FEB. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 03538	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
-----------------------------------	--