

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

108

58541

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-074367 - 00002-0000
Fec: 2006-11-09 16:59:20 Dep. 2020 NUEVAS CREACIONES
Trá. 11. PATENTE
Ene. 379 FASE NACIONAL II
Adm 444 RESPUESTA REQUE Folios: 29

E. S. D.

Re: Expediente No. 06 074367

Solicitud de patente PCT fase nacional

Solicitud patente internacional No. PCT/EP2005/000365

Solicitante: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

Yo, LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, obrando como apoderado en este negocio, manifiesto a usted que doy respuesta al oficio 10485 notificado por estado el 15 de septiembre de 2006, sobre la solicitud de patente de la referencia, en los siguientes términos:

1. Acompaño el Reporte de Examen Preliminar Internacional con la traducción de sus anexos al español (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. Acompaño al presente memorial el documento en el cual consta la cesión del derecho a la patente de los inventores al solicitante, debidamente traducido y legalizado, para que agregado al expediente arriba citado.

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

Atentamente,



LUIS PATIÑO LEYVA

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P. No. 2698

58541

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 16 JAN 2006

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts DEAV2004/0007	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEAA10	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/000365	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15.01.2005	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 02.02.2004
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D231/58, A81K31/418, A81P3/10		
Anmelder SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH		
1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. 3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen a. ☒ (an den Anmelder und das internationale Büro gesandt) insgesamt 8 Blätter; dabei handelt es sich um ☒ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften). ☐ Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht. b. ☐ (nur an das internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthalten/enthalten, nur in computerisierter Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).		
4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheides ☐ Feld Nr. II Priorität ☒ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung ☒ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen ☒ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung ☒ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 31.08.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 13.01.2006	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80289 München Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 823698 epma d Fax: +49 89 2369 - 4486	Bevollmächtigter Beauftragter Zellner, A Tel. +49 89 2369-6078 	

Feld Nr. 1 Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Sprache beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ Internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 29.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ Internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der Bestandteile* der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt).

Beschreibung, Seiten

1-38

In der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-21

eingegangen am 31.08.2005 mit Schreiben vom 29.08.2005

- ☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll
3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (genaue Angaben):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (genaue Angaben):
 4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (genaue Angaben):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (genaue Angaben):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 14-20

Begründung:

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 14-20 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

☐ Das Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll entspricht nicht dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, weil

die schriftliche Form

☐ nicht eingereicht wurde.

☐ nicht dem Standard entspricht.

die computerisierbare Form

☐ nicht eingereicht wurde.

☐ nicht dem Standard entspricht.

☐ Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in computerisierbarer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.

☐ siehe Beiblatt für weitere Angaben.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/000365

11v

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N) Ja: Ansprüche 3,8,12-20
Nein: Ansprüche 1,2,4-7,9-11,21
Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche 3,8,12-20
Nein: Ansprüche 1,2,4-7,9-11,21
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche 1-13, 21
Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

6
173

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT
(BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/000365

1. In diesem Bescheid werden folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D) genannt; die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

- D1: DE 24 58 985 A1 (BAYER AG; BAYER AG, 5090 LEVERKUSEN) 16. Juni 1976 (1976-06-16)
D2: WO 03/035005 A (UNIVERSITY OF CONNECTICUT; MAKRIYANNIS, ALEXANDROS; LIU, QIAN) 1. Mai 2003 (2003-05-01)
D3: LAN ET AL: "Structure-Activity Relationships of Pyrazole Derivatives as Cannabinoid Receptor Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 42, Nr. 4, 1999, Seiten 769-776, XP002145465 ISSN: 0022-2623
D4: WO 03/097610 A (PHARMACIA ITALIA S.P.A; MARTINA, KATIA; BRILL, WOLFGANG) 27. November 2003 (2003-11-27)
D5: WO 03/068773 A (GLAXO GROUP LIMITED; WITHERINGTON, JASON) 21. August 2003 (2003-08-21)
D6: WO 2004/022544 A (AVENTIS PHARMA S.A) 18. März 2004 (2004-03-18)
D7: WO 2004/062662 A (AVENTIS PHARMA S.A) 29. Juli 2004 (2004-07-29)
D8: WO 2004/046090 A (NEUROSEARCH A/S; VALGEIRSSON, JON; NIELSEN, ELSEBET, OESTERGAARD; PETE) 3. Juni 2004 (2004-06-03)

2. Die vorliegende Anmeldung bezieht sich auf Indazolderivate und diese enthaltende Arzneimittel.
3. Die mit Schreiben vom 29.08.2005 eingereichten Änderungen erfüllen die Erfordernisse des Art. 34(2)(b) PCT.

zu Punkt III

4. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 15-20 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf

die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

zu Punkt V

5. Neuheit (Art. 33(2) PCT)

Durch die Änderung der Definition für "Y" im vorliegenden Anspruch 1 werden die Offenbarungen der Dokumente D1, D4 und D5 nicht mehr als neuheitsschädlich erachtet.

Im Dokument D2 werden Verbindungen bzw. Arzneimittel offenbart, die in den Bereich der vorliegenden Ansprüche 1, 2, 4-7 sowie 9-11 und 21 fallen (D2: Überlappungsbereich mit allg. Formel I worin: $R^1 = -Q-Z$ mit Q abwesend, Z = H; $R^2 = -Q_1\text{-het-}Q_2\text{-Z}$ mit Q_1 und Q_2 abwesend, het = O und Z = $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$ oder worin $R^1 = -Q-Z$ mit Q abwesend, Z = $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$; $R^2 = -Q_1\text{-het-}Q_2\text{-Z}$ mit Q_1 und Q_2 abwesend, het = O und Z = H). Die in D2 offenbarten Verbindungen scheinen (zumindest teilweise) dieselben Krankheiten zu betreffen wie die vorliegende Anmeldung (Wirkung siehe S. 16, Z. 15ff und S. 17, Z. 22ff). Auch wenn D2 keine Beispiele offenbart, so wird der Überlappungsbereich der beiden generischen Formeln (D2 und vorliegende Anmeldung) als neuheitsschädlich erachtet.

Der Gegenstand der besagten Ansprüche wird deshalb nicht als neu erachtet, die Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Art. 33(2) PCT.

6. Erfindertätigkeit (Art. 33(3) PCT)

Durch den vorliegenden Stand der Technik scheint die Bereitstellung von Verbindungen der allg. Formeln (I) bzw. (II) der vorliegenden Anmeldung, die über eine hemmende

Wirkung an der HSL verfügen (siehe S. 8 der vorliegenden Anmeldung) nicht nahegelegt. Der Teil des Anmeldegegenstandes, der neu ist, kann demnach auch als auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhend angesehen werden. Die Ansprüche 3, 8 und 12-20 erfüllen daher die Erfordernisse des Art. 33(3) PCT.

3. Industrielle Anwendbarkeit (Art. 33(4) PCT)

Wird anerkannt für die Ansprüche 1-13 und 21.

zu Punkt VI

Die Dokumente D6-D8 wurden nach dem Prioritätsdatum der vorliegenden Anmeldung, aber vor dem Datum dessen internationalen Anmeldung veröffentlicht. Bei ungültiger Priorität der vorliegenden Anmeldung würde daher deren Inhalt als zum Stand der Technik gehörig betrachtet werden.

zu Punkt VII

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1(a)(ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D4 und D5 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

zu Punkt VIII

1. Anspruch 3 scheint abhängig vom Anspruch 1 zu sein und sollte entsprechend formuliert werden (Art. 6 PCT).
2. Der Widerspruch zwischen der Formulierung der Ansprüche und der S. 7, letzter Absatz der Beschreibung (nicht pharmazeutisch verträgliches Anion) sollte beseitigt werden (Art. 6 PCT).

8
116

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT
(BEI BLATT)**

Internationales Aktenzeichen

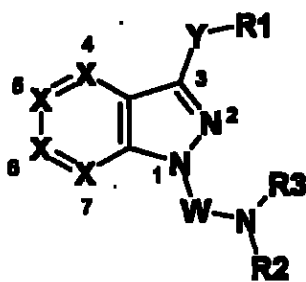
PCT/EP2005/000365

3. Die nun vorliegenden Ansprüche 9-13 und 20 erfüllen nicht die Erfordernisse des Art. 6 PCT. Die medizinische Verwendung ist durch funktionelle Merkmale definiert durch einen Wirkungsmechanismus. Dies erlaubt keine praktische Anwendung in Form einer definierten, tatsächlichen Behandlung eines pathologischen Zustandes (Krankheit).

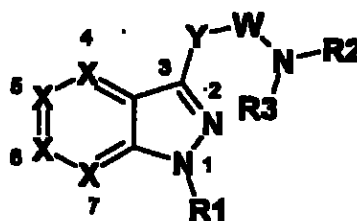
Patentansprüche

1. Indazolderivat der allgemeinen Formeln I oder II,

5



(I)



(II)

wobei bedeuten:

- 10 W $-(C=O)-$, $-(S=O)-$, $-(SO_2)-$;
- X $=C(-R)-$ oder $=N-$;
- Y $-O-$ oder $-N(R1)-$;
- 15 R Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_3) -Alkyl-O- (C_1-C_3) -alkylen, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkylmercapto, Amino, (C_1-C_6) -Aminamino, di- (C_2-C_{12}) -Alkylamino, mono- (C_1-C_6) -Alkylaminocarbonyl, di- (C_2-C_6) -Alkylaminocarbonyl, COOR₄, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -
- 20 Alkylsulfonyl, (C_1-C_6) -Alkylsulfinyl, Aminosulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfonyl, (C_6-C_{10}) -Aryl, (C_6-C_{12}) -Heteroaryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃, O-CO- (C_1-C_6) -Alkylen-CO-O- (C_1-C_6) -Alkyl, O-CO- (C_1-C_6) -Alkylen-CO-OH, O-CO- (C_1-C_6) -Alkylen-CO-NR₂R₃ oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C_1-C_6) -Alkyloxy;
- 25 R₁ H, (C_1-C_6) -Alkyl, Benzyl;

GEÄNDERTES BLATT

- 5 R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Phenyl und Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₆)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Nitro substituiert sein können oder Tetramethyl-tetrahydronaphthalin;
- 10 R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl; oder
- 15 R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;
- 20 R4 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- R5 (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen;
- 25 sowie deren physiologische verträglichen Salze und tautomeren Formen, unter der Maßgabe, dass in den Verbindungen der Formel (I) mit W = CO
- a) R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden N-Atom ein monocyclisches oder bicyclisches Ringsystem bilden, falls Y = N(R₁) mit R₁ = H oder (C₁-C₆)-Alkyl oder
- 30 b) YR₁, R2 und R3 nicht gleichzeitig nachfolgende Bedeutungen haben können:
YR₁ = OH, R2 = gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl und R3 = H.

41

~~2. Indazolderivat der Formel I oder II gemäß Anspruch 1, worin~~
~~Y für -O- steht.~~

52. ~~2.~~ Indazolderivat der Formel I oder II gemäß Anspruch 1 ~~oder 2~~³, worin
 W für -(C=O)- steht.

3. ~~1.~~ Indazolderivat der Formeln I und II, worin
 10 NR2R3 für ein monocyclisches gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem steht,
 das in 4 Position ein Atom oder Atomglied aus der Reihe -CHR5-, -
 CR5R5-, -(C=R5)-, -NR5-, -O-, -S- enthält.

154. ~~5.~~ Indazolderivat der Formel I oder II gemäß den Ansprüchen 1 bis ~~4~~³, worin
 X in Position 4, 5 und 7 für =C(-R)- mit R = Wasserstoff steht.

205. ~~5.~~ Indazolderivat der Formel I oder II gemäß den Ansprüchen 1 bis ~~5~~⁴, worin

W -(C=O)-;

X =C(-R)- oder =N-;

25

Y -O-;

R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Amino, COOR₄,
 Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfonyl, (C₈-C₁₀)-
 30 Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃ oder O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-
 C₆)-Alkyl;

GEÄNDERTES BLATT

- R1 H, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- R2 (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Tetramethyl-
tetrahydronaphthalin;
- 5 R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl; oder
- R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches,
gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches
10 gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem
bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis
zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -
(C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass
zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;
- 15 R4 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Benzyl bedeuten;
- R5 (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl,
Cyclopropylen bedeuten.
- 20
6. 1. Indazolderivat der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis ⁵6, worin
- W -(C=O)-;
- 25 X =C(-R)- oder =N-;
- Y -O-;
- 30 R Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkyl;
- R1 H oder (C₁-C₆)-Alkyl;

GEÄNDERTES BLATT

- R2 (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl oder (C₈-C₁₀)-Aryl;
- R3 (C₁-C₈)-Alkyl; oder
- 5 R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 8-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein Atom oder eine Atomgruppe aus der Reihe -CHR⁵-, -NR⁵-, -ersetzt sein können; und
- 10 R5 (C₁-C₈)-Alkyl, oder Cyclopropyl bedeuten.
- 15 7. Indazolderivat der Formel II gemäß den Ansprüchen 1 bis ⁵8, worin
- W -(C=O)-;
- 20 X =C(-R)- oder =N-;
- Y -O-;
- R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy, Amino, COOR⁴,
25 Trifluormethyl, (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfonyl, (C₈-C₁₀)-Aryl, CO-NR²R³, O-CO-NR²R³ oder O-CO-(C₁-C₈)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl;
- R1 H, (C₁-C₈)-Alkyl oder Benzyl;
- 30 R2 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₈-C₁₀)-Aryl oder Tetramethyl-tetrahydronaphthalin;

- R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl; oder
- R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, - (C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;
- R4 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl ; und
- R5 (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen bedeuten.
9. 8. Indazolderivat der Formel II gemäß den Ansprüchen 1 bis ⁵ und ⁷ ~~8~~, worin
- NR₂R₃ für Piperidin steht, das in 4 Position das Atomglied CHR₅ enthält.
9. 10. Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ⁸ ~~9~~.
10. 11. Arzneimittel mit hemmender Wirkung an der hormonsensitiven Lipase enthaltend ein oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ⁸ ~~9~~.
11. 12. Arzneimittel mit hemmender Wirkung an der hormonsensitiven Lipase enthaltend ein oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ⁸ ~~9~~ und einen oder mehrere Wirkstoffe, die günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen oder damit assoziierte Erkrankungen haben.

16
123

12. 16. Arzneimittel mit hemmender Wirkung an der hormonsensitiven Lipase enthaltend ein oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und einen oder mehrere Antidiabetika.
- 5 13. 14. Arzneimittel mit hemmender Wirkung an der hormonsensitiven Lipase enthaltend ein oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und einen oder mehrere Lipidmodulatoren.
14. 16. Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.
- 10 15. 16. Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.
- 15 16. 17. Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung und/oder Prävention von Diabetes mellitus und der damit verbundenen Folgeerkrankungen.
- 20 17. 18. Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien und deren Folgen.
- 25 18. 16. Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sind.
19. 20. Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.
- 30

20. 21. Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ⁹9 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin
5 Resistenz eine Rolle spielt.

21 22. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ⁹9, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem
10 pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del tratado de Cooperación Internacional en materia de Patentes)

Referencia del expediente del solicitante o del agente DEAV2004/0007	PARA ACCIÓN ADICIONAL Véase formulario PCT/IPEA/418	
Solicitud Internacional n° PCT/EP2005/000385	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 15.01.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 02.02.2004
Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP C07D231/56, A81K31/418, A81P3/10		
Solicitante SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH		
1. El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 38. 2. Este INFORME comprende un total de 8 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 8 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 807 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 (ver 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 aplicabilidad 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 31.08.2005	Fecha de terminación del presente informe 13.01.2006	
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional  Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Zellner, A Tel. +49 89 2399-8078 	

Recuadro I. Base del 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, este informe se basa en *(las hojas de reemplazo que se han enviado a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el artículo 14 se denominan en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, páginas:

1-38

como se depositaron inicialmente

Reivindicaciones, N°:

1-21

recibida el 31.08.2005 con escrito del 29.08.2005

- ☐ en lo que se refiere a una lista de secuencia(s) y/o tabla(s) relativa(s), ver recuadro suplementario relativo a la lista de secuencia(s)

3. ☐ Las modificaciones han 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°
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*)

* En caso de que se aplique el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

20
127**Recuadro III. Ausencia de formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad Industrial**

1. No se ha examinado la cuestión de si el objeto de la invención reivindicada parece ser nuevo, implicar una actividad inventiva (no ser evidente) o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta:

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
☒ a las reivindicaciones n°s. 14-20

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones n°s. 14-20 en lo que se refiere a la aplicación industrial en cuestión, se refieren al objeto siguiente, respecto del cual la Administración encargada del examen preliminar internacional no está obligada a efectuar un examen preliminar internacional (*precisar*):

véase hoja separada

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indíquense cuáles a continuación*) o las reivindicaciones nos en cuestión, no son claros, de manera que no es posible formular una opinión significativa (*precisar*):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones nos en cuestión, no están fundadas adecuadamente en la descripción, por lo que es imposible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. en cuestión.
- ☐ la lista de secuencias de nucleótidos o de aminoácidos no cumple la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas porque:

la lista presentada por escrito

- ☐ no se presentó
☐ no cumple la norma

la lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
☐ no cumple la norma

- ☐ la o las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Véase recuadro suplementario para más detalles.

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	3,8,12-20
	No:	Reivindicaciones	1,2,4-7,9-11,21
Actividad inventiva	Sí:	Reivindicaciones	3,8,12-20
	No:	Reivindicaciones	1,2,4-7,9-11,21
Aplicabilidad industrial	Sí:	Reivindicaciones	1-13,21
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

véase hoja separada

Recuadro VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)
y / o
2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

véase hoja separada

Recuadro VII. Defectos en la solicitud internacional

Se han comprobado los defectos siguientes, respecto de la forma o el contenido de la solicitud internacional:

véase hoja separada

Recuadro VIII. Observaciones relativas a la solicitud internacional

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos, y sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

Véase hoja separada

1. En este Informe se mencionan los siguientes documento (D) citados en el Informe de Búsqueda; la numeración se conserva también en el procedimiento ulterior:

D1: DE 24 58 965 A1 (BAYER AG; BAYER AG, 5090 LEVERKUSEN) 16 Junio 1976 (1976-06-16)
D2: WO 03/035005 A (UNIVERSITY OF CONNECTICUT; MAKRIYANNIS, ALEXANDROS; LIU, QIAN) 1 Mayo 2003 (2003-05-01)
D3: LAN ET AL; "Structure-Activity Relationships of Pyrazole Derivatives as Cannabinoid Receptor Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Tomo 42, N° 4, 1999, Hojas 769-776, XP002145465 ISSN: 0022-2623
D4: WO 03/097610 A (PHARMACIA ITALIA S.P.A; MARTINA, KATIA; BRILL, WOLFGANG) 27 Noviembre 2003 (2003-11-27)
D5: WO 03/068773 A (GLAXO GROUP LIMITED; WITHERINGTON, JASON) 21 Agosto 2003 (2003-08-21)
D6: WO 2004/022544 A (AVENTIS PHARMA S.A) 18 Marzo 2004 (2004-03-18)
D7: WO 2004/062862 A (AVENTIS PHARMA S.A) 29 Julio 2004 (2004-07-29)
D8: WO 2004/046090 A (NEUROSEARCH A/S; VALGEIRSSON, JON; NIELSEN, ELSEBET, OESTERGAARD; PETE) 3 Junio 2004 (2004-06-03)

2. La presente solicitud se refiere a derivados de indazol y a medicamentos que los contienen.
3. Las modificaciones presentadas con el escrito del 29.08.2005 cumplen los requisitos del Artículo 34(2) (b) PCT.

Con respecto al Punto III

4. Para enjuiciar la cuestión de si los objetos de las presentes reivindicaciones 15-20 son industrialmente aplicables, no existen criterios unitarios en los Estados contratantes de la PCT. La patentabilidad puede depender también de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo, la OEP no reconoce al objeto

de reivindicaciones, que están dirigidas a la aplicación médica de un compuesto, como industrialmente aplicable; sin embargo, se pueden aceptar reivindicaciones que estén dirigidas a un compuesto conocido para el primer uso médico y el uso de un compuesto de este tipo para preparar un medicamento para una nueva aplicación médica.

Con respecto al Punto V

5. Novedad (Artículo 33(2) PCT)

Mediante la modificación de la definición para "Y" en la presente reivindicación 1 no se consideran ya como perjudiciales para la novedad las divulgaciones de los documentos D1, D4 y D5.

En el documento D2 se dan a conocer compuestos o medicamentos que caen en el marco de las presentes reivindicaciones 1, 2, 4-7, así como 9-11 y 21 (D2: marco de solapamiento con la fórmula general I, en donde $R^1 = -Q-Z$, con Q ausente, $Z = H$; $R^2 = Q_1\text{-het-}Q_2\text{-}Z$ con Q_1 y Q_2 ausentes, $\text{het} = O$ y $Z = SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, o en donde $R^1 = Q-Z$ con Q ausente, $Z = SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$; $R^2 = -Q_1\text{-het-}Q_2\text{-}Z$ con Q_1 y Q_2 ausentes, $\text{het} = O$ y $Z = H$). Los compuestos dados a conocer en D2 parecen referirse (al menos en parte) a las mismas enfermedades que la presente solicitud (efecto, véase pág. 16, línea 15 y siguientes, y pág. 17, línea 22 y siguientes). Aun cuando tampoco D2 da a conocer ejemplos, el marco de solapamiento de las dos fórmulas genéricas (D2 y la presente solicitud) se considera como perjudicial para la novedad.

Por lo tanto, el objeto de las citadas reivindicaciones no se considera nuevo, la solicitud no cumple los requisitos del Artículo 33(2) PCT.

6. Actividad inventiva (Artículo 33(3) PCT).

Mediante el presente estado conocido de la técnica, no parece estar anticipada la puesta a disposición de compuestos de las fórmulas generales (I) o (II) de la presente solicitud que disponen de un efecto inhibidor en la HSL (véase la página 8 de la presente solicitud). La parte del objeto de la presente solicitud que es nueva puede considerarse, por lo tanto, también basado en una actividad

inventiva. Por lo tanto, las reivindicaciones 3, 8 y 12-20 cumplen los requisitos del Artículo 33(3) PCT.

3. Aplicación industrial (Artículo 33(4) PCT)

Se reconoce para las reivindicaciones 1-13 y 21.

C n respecto al Punto VI

Los documentos D6-D8 se publicaron después de la fecha prioritaria de la presente solicitud, pero antes de la fecha de su solicitud internacional. En el caso de una prioridad no válida de la presente solicitud, su contenido se consideraría como perteneciente al estado conocido de la técnica.

Con respecto al Punto VII

En contraposición a los requisitos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, en la parte descriptiva no se indica el estado de la técnica correspondiente dado a conocer en los documentos D4 y D5 ni se indican estos documentos.

Con respecto al Punto VIII

1. La reivindicación 3 parece depender de la reivindicación 1 y debería formularse de manera correspondiente (Artículo 6 PCT).
2. La discordancia entre la formulación de las reivindicaciones y la página 7, último párrafo de la parte descriptiva (anión no farmacéuticamente compatible) debería ser eliminada (Artículo 6 PCT).

Los suscritos
(We, the undersigned)

- 1) Dr. Gerhard Zoller, Höhenstr. 8, 61137 Schönbeck, Germany
- 2) Dr. Stefan Petry, Sendelbacher Weg 48, 65779 Kalkheim, Germany
- 3) Dr. Günter Müller, Im Haindell 1b, 65843 Sulzbach, Germany
- 4) Dr. Hubert Heuer, Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim, Germany
- 5) Dr. Karl-Heinz Baringhaus, Weingartenstr. 31, 61200 Wölfersheim, Germany

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

Indazole derivatives as Inhibitors of hormone-sensitive lipases

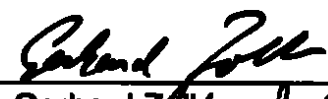
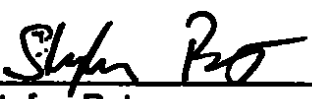
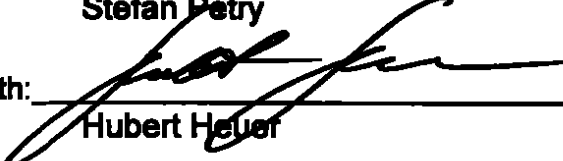
y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios y
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its privileges and

anexidades a favor de **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**, domiciliada en **Frankfurt am Main, Alemania**
(attachments, to Sanofi-Aventis Deutschland GmbH domiciled in Frankfurt, Germany)

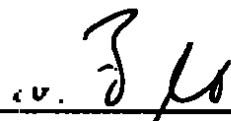
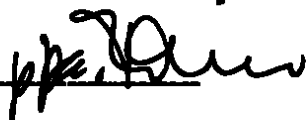
Firma de los cedentes
Firmado en Frankfurt
El

Signatures of Assignors
Signed at
on

INVENTORS:

1st: 	2nd: 
Gerhard Zoller	Stefan Petry
3rd: 	4th: 
Günter Müller	Hubert Heuer
5th: 	
Karl-Heinz Baringhaus	

DEAV2004/0007 CO PCT
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH



Signature of Assignee
Signed at Frankfurt
On 29 SEP. 2006

Firma del Cesionario
Firmado en
el

Nummer 1194 /2006 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 der Herren

It is officially certified that Messrs.

1. Dr. Gerhard Zoller,
wohnhaft/resident Höhenstraße 8, 61137 Schönbeck,
2. Dr. Stefan Petry,
wohnhaft/resident Sendelbacher Weg 46, 65779 Kelkheim,
3. Dr. Günter Müller,
wohnhaft/resident Im Heindell 1b, 65843 Sulzbach,
4. Dr. Hubert Heuer,
wohnhaft/resident Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim,
5. Dr. Karl-Heinz Baringhaus,
wohnhaft/resident Weingartenstraße 31, 61200 Wölfersheim,
6. Prokurist Dr. Hans-Jürgen Fischer,
wohnhaft/resident Darmstadt,
7. Handlungsbevollmächtigter Dieter Breuer,
wohnhaft/resident Frankfurt am Main,

werden hiermit beglaubigt.
Sie sind mir persönlich bekannt.

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

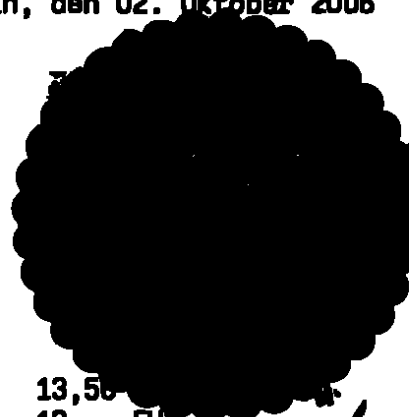
Gleichzeitig wird bestätigt, dass die Personen zu 6) und 7) gemeinsam zeichnungs- und vertretungsberechtigt sind für die

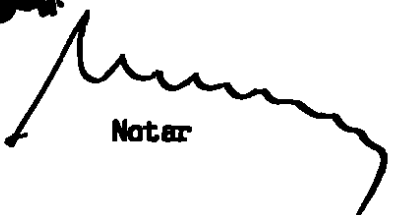
At the same time it is confirmed that the persons 6) and 7) are entitled to jointly sign and represent in legally binding manner the

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main
laut Eintragung im Handelsregister -HR B 40661-, das vom Notar am 15.09.2006 eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender Vollmacht.

according to the Commercial Register -HR B 40661-, which has been inspected by the Notary Public on 15.09.2006 or according to the letter of authorization, which I have before me.

Frankfurt am Main, den 02. Oktober 2006


ledrich,
ar/Notary


Notar

Kostenrechnung :

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

13,56
13,-- EUR
4,24 EUR
30,74 EUR
=====

APOSTILLE

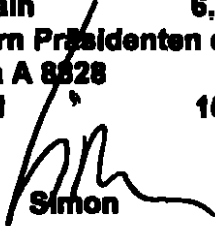
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)



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 05.10.06
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 8828
9. Siegel/Stempel
Im Auftrag
10. Unterschrift


Simon



[Traducción Oficial del Alemán]

Número 1194/2006 del Registro Notarial

El suscrito Notario confirma que él preguntó a los participantes acerca de algún eventual impedimento previo en el sentido del Artículo 3 inciso 1 frase 1 numeral 7 de la Ley 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 los Señores

1. Doctor Gerhard Zoller,
domiciliado en Höhenstraße 8, 61137 Schönbeck
2. Doctor Stefan Petri,
domiciliado en Sandelbacher Weg 46, 65779 Kelkheim
3. Doctor Günter Müller,
domiciliado en Im Haindell 1b, 65843 Sulzbach
4. Doctor Hubert Heuer,
domiciliado en Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim
5. Doctor Karl-Heinz Baringhaus,
domiciliado en Weingartenstraße 31, 61200 Wölfersheim
6. Apoderado Doctor Hans-Jürgen Fischer,
domiciliado en Darmstadt
7. Apoderado Dieter Breuer,
domiciliado en Frankfurt am Main.

Ellos son conocidos personalmente por el suscrito Notario.

Al mismo tiempo se confirma que las personas mencionadas en 6) y 7) se encuentran autorizadas para firmar conjuntamente en nombre y representación de la compañía

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main,

según consta en la correspondiente entrada del Registro Comercial HRB 40661, el cual fue revisado por el suscrito Notario

el día 15.09.2006 o según consta en el poder que él ha tenido a la vista.

Frankfurt am Main, 02 de Octubre de 2006

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

Nota 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
Impuesto sobre el valor agregado 16%	4,24 EUROS
Total:	30,74 EUROS

Klaus Peter Friedrich, Notario

(Firma y Sello Oficial)

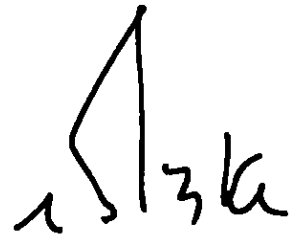
APOSTILLA

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

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por: 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: 05.10.06
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No.: 91 Ea A 8828
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL
EN FRANKFURT AM MAIN
10. Firma: Por encargo: Simon



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 8433 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

AL 519485
Adolf Watzke
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 NOV -9 P 12 20
CUB
JEFE DE REALIZACIONES
BOGOTA D.C.