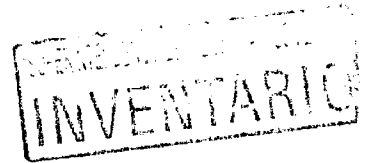




Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-108103

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____

TRATAMIENTO PARA TRASTORNOS RELACIONADOS CON LOS OJOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO _____

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO _____

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-108103- 00000-0000

Fecha: 2010-09-01 16:49:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174 avenue de France,
75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)****1. Thomas OLIGINO**c/o Sanofi-Aventis U.S. Inc.,
1041 Route 202-206,
Mail Code : BWD-303A,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América**3. Timothy A. GILLESPIE**c/o Sanofi-Aventis U.S. Inc.,
1041 Route 202-206,
Mail Code : BWD-303A,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América**5. Ellen MATZKIN**c/o Sanofi-Aventis U.S. Inc.,
1041 Route 202-206,
Mail Code : BWD-303A,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América**2. Chang HAHN**c/o Sanofi-Aventis U.S. Inc.,
1041 Route 202-206,
Mail Code : BWD-303A,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América**4. Ramalinga DHARANIPRAGADA**c/o Sanofi-Aventis U.S. Inc.,
1041 Route 202-206,
Mail Code : BWD-303A,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2009/036119Fecha: 5 de marzo de 2009Publicación Internacional No. WO 2009/114373 A1Fecha: 17 de septiembre de 2009

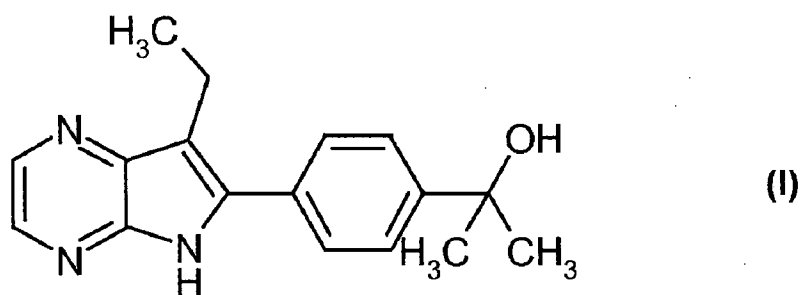
6

Título (54)*Cambio Título***TRATAMIENTO PARA TRASTORNOS RELACIONADOS CON LOS OJOS***2- [4-(7-ETIL-5H-PIRROLO[2,3-B]PIRAZIN-6-IL)-FENIL]-PROPAN-2-OL ó una sal farmacéuticamente aceptable o profarmaco del mismo*

7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/4985</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐		(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>10 de marzo de 2008</u>
		(31) Número de Solicitud <u>61/035,073</u>	
9 Comprobante de pago No.: <u>10-69,415</u> Comprobante de pago No.: <u>10-69,485</u>		Fecha: <u>23 de agosto de 2010</u> Fecha: <u>23 de agosto de 2010</u>	
10 Anexos:			
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.			
☒ Comprobante de pago por 1 reivindicación adicional después de la décima reivindicación por \$26.000.oo.			
☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.			
☒ Poderes, si fuere el caso.			
☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.			
☐ Declaraciones.			
☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.			
☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.			
☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.			
☒ Arte final 12x12			
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.			
☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZFIRMA: Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/114373 A1

Descripción:

Páginas 21 en el idioma original

Páginas 23 en español

Reivindicaciones: Número (s) 11

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

Notaría Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 5

DE LA ESCRITURA NUMERO:
FECHA: 26/Julio/2010

38701

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3.870 - - - -
TRES MIL OCHOCIENTOS SETENTA - - - - -
DE FECHA: JULIO VEINTISEIS (26) - - - - -
DE DOS MIL DIEZ (2010) - - - - -
OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL
CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. -----

ACTO: PODER -----

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS Nit. 860.041.367-3 ✓

APODERADOS: -----

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	C.C. 35.456.344
NIDIA OSORIO LOPEZ	C.C. 39.787.682
OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA	C.C. 79.524.634
EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY	C.C. 52.006.265
JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL	C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, ante mí AMPARO
QUINTERO ARTURO - Notaria(o) Sexta(o) (6) - - - - -de este Círculo
Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes
términos: -----

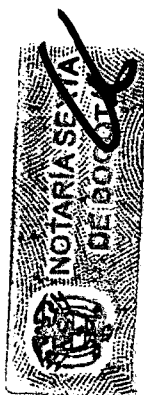
Compareció: con minuta escrita la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor
de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía
No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: -----

----- ESTIPULACIONES -----

PRIMERA: Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad
denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35,
Bogotá, Colombia. -----

SEGUNDA: Que **SANOFI-AVENTIS**, sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia,
designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad
Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en
la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -----

TERCERA: Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER
ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **SANOFI-AVENTIS**,
confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555,
identificada con cédula de ciudadanía número **35.456.344** de Usaquen, **NIDIA**



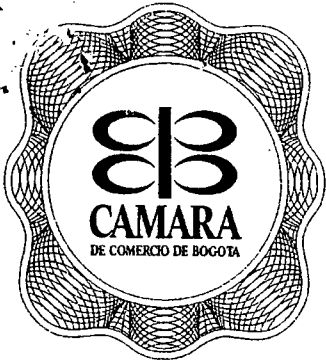
OSORIO LOPEZ, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número **52.006.265** de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número **16.209.380** de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: -----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO: Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO: Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **28 de Mayo de 2010** por **SANOFI-**



01



* 9 4 7 1 9 8 3 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 1 de 3

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA)..

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.

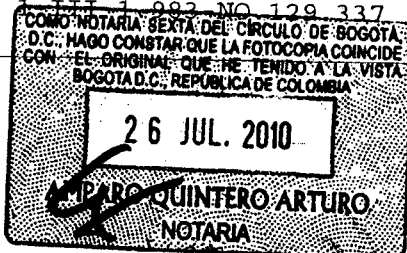
FECHA

NOTARIA

INSCRIPCION

842	10-V-1.977	18. BTA.
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.
432	10-II-1.983	6A. BTA.

27-V-1.977-NO.	46.204
3-IX-1.980-NO.	89.582
8-X-1.980-NO.	91.261
1-III-1.983-NO.	129.337



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO. 71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506

CERTIFICA:

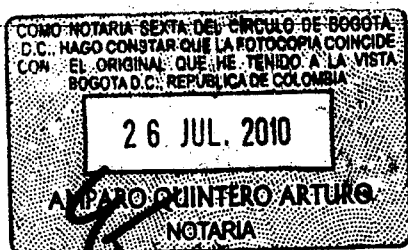
VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

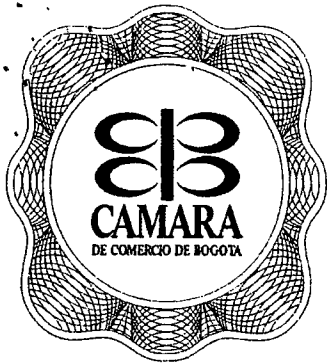
CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :
- SOCIO CAPITALISTA (S)





01



* 9 4 7 1 9 8 3 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 2 de 3

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
NO. CUOTAS: 8,800.00	VALOR: \$8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00	VALOR: \$1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)	
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA	C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
CHAVARRO JORGE	C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
TOTALES	
NO. CUOTAS: 10,000.00	VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO,

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

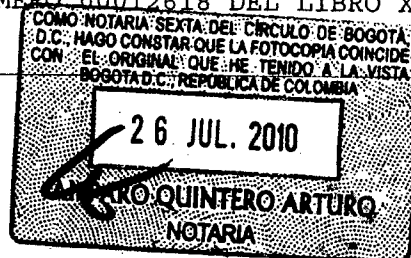
CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII,



FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA	
ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

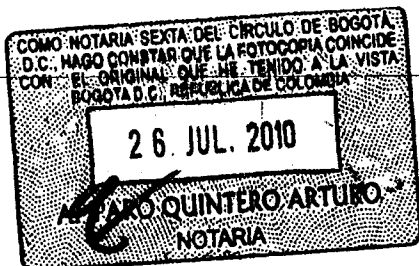
** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.



9



01



* 9 4 7 1 9 8 3 9 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 3 de 3

*** EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE ***
*** FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO ***

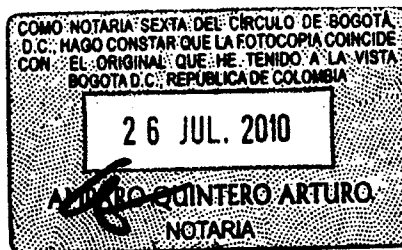
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

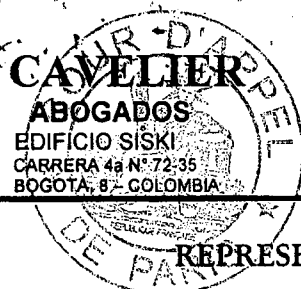
RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Robinson Esteban D





Sanq
nyio
co
oco
10

REPRESENTACION

REPRÉSENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/Je (nous) soussigné(s)
SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s)
domicilié(s) à 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

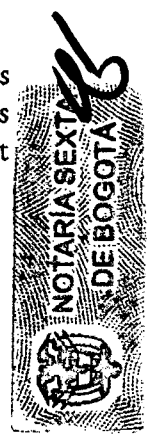
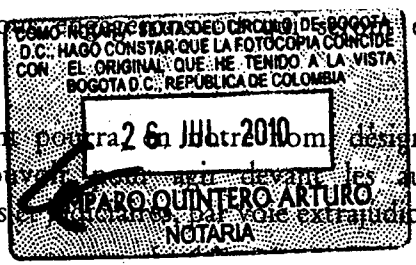
CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y

Par le présent instrument, procède (procédons) à la désignation de CAVELIER ABOGADOS, une société collective constituée conformément aux lois de la République de Colombie selon l'acte No. 6233 déposé le 10 septembre 1974 au rang des minutes à l'étude de notaire six de l'arrondissement notarial de Bogota, sise à Bogota D.C., titulaire de l'immatriculation commerciale No. 00820237 et du matricule fiscal 860041367-3, sise Carrera 4 No. 72 - 35, Bogota, Colombie, comme notre représentant pour toutes les affaires de Propriété Industrielle, ayant la faculté de recevoir des notifications et de nommer les fonds des pouvoirs judiciaires ou extrajudiciaires.

CAVELIER ABOGADOS pourra également nous représenter, avec les mêmes facultés ci-dessus indiquées, devant toute entité ou toute personne, ayant ou non juridiction, toute administration ou toute autorité juridictionnelle, tout tribunal d'arbitrage, dans des affaires de nature civile, commerciale, pénale, constitutionnelle, de concurrence, de concurrence déloyale, administrative, contentieuse-administrative, de protection du consommateur, de variétés végétales, de noms de domaine, d'oppositions ou d'observations, de radiations administratives et judiciaires, de nullité, de mesures conservatoires, de concession de licences, d'actions de protection juridique des droits constitutionnels, de protection de secrets industriels, de droit réglementaire et en général pour qu'il me(nous) représente dans toutes les actions ou dans tous les procès que nous pourrions être engagés contre nous.

Le représentant pourra, en notre nom, désigner des fondés de pouvoir pour agir devant les autorités administratives et judiciaires, par voie extrajudiciaire et



demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

11
égatement dans des procès en notre nom, en tant que demandeurs, défendeurs, cointéressés, agents officiels, tiers, pour appel en garantie ou comme intervenants ad excludendum. Dans le cadre de cette autorisation, le représentant pourra autoriser les fondés de pouvoir qu'il désignera à transiger, concilier, admettre les faits du procès, désister, radier, recevoir, renoncer et substituer le pouvoir qui lui sera octroyé. De même, le représentant aura la faculté de révoquer le pouvoir ainsi octroyé au moment où il jugera opportun. Le représentant pourra en tout cas ratifier les actes d'agents officiels.

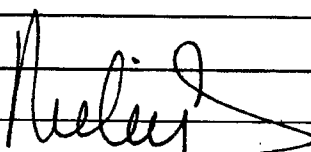
Dado y firmado hoy/Fait et signé
aujourd'hui le

28 Mai 2010

en/à Paris

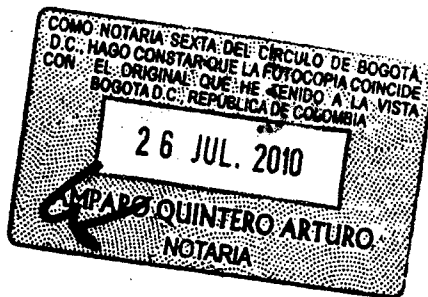
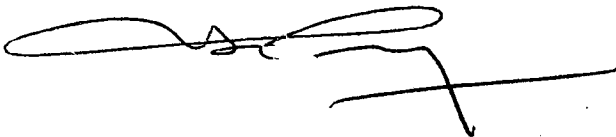
por/par

Firma/Signature


Josiane MERLIER
Directeur, Administration Brevets

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Madame **Josiane MERLIER**.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M^e POHHERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

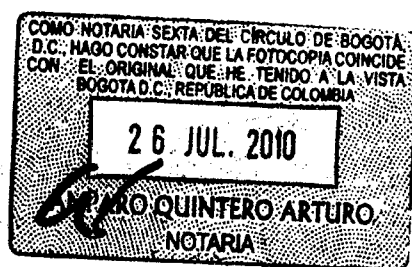
6. le 08 JUIN 2010

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 40356

9. Sceau : Jean MARTIN
..... Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES; LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT. DE 1972.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN OTORGADO POR **SANOFI-AVENTIS**, DOMICILIADA EN 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, FRANCE, A **CAVELIER ABOGADOS**

DADO Y FIRMADO EL 28 DE MAYO DE 2010 /

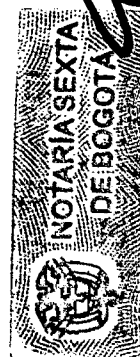
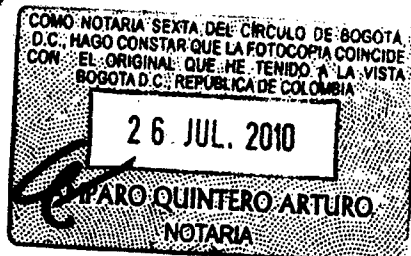
POR: **JOSIANE MERLIER**, DIRECTOR ADMINISTRACIÓN DE PATENTES

EL SUSCRITO ABOGADO **HERVE POMMERY**, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA MATERIALMENTE LA FIRMA DE LA SEÑORA **JOSIANE MERLIER**, PUESTA EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACIÓN NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACIÓN ACERCA DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

FIRMADO: **HERVE POMMERY**, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

Hde L



EL ESPACIO

EN

BLANCO

13

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961 /

1. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: EL ABOGADO HERVE POMMERY
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

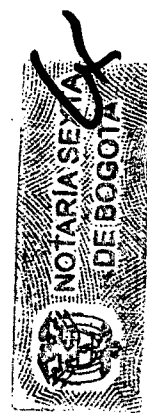
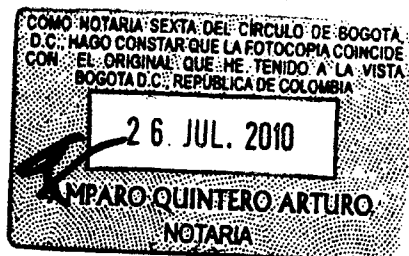
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARÍS
8. BAJO EL NO: 40356
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARÍS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



RESECCION
071113

025547
Helena Uribe
BOGA FIRMADA EN EL
DOCUMENTO DE EMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 27 P 1:00

JEFE DE LEGACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
CARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

000 14



ATTESTATION NOTARIEE

Je soussigné, Maître Hervé POMMERY,
notaire :

CERTIFIÉ :

Que la signature qui précède de
Mme Josiane MERLIER est
authentique

Que la signataire exerce actuellement la
fonction de

Directeur, Administration Brevets

de la société

SANOFI AVENTIS

Société légalement constituée et existant
selon les lois de France

Domiciliée à

**174 Avenue de France
75013 PARIS, (France)**

Et que la signataire est dûment autorisée à
concéder le présent document.

Fait et signé à **PARIS**

Le **7 juin 2010**

Signature : **Hervé POMMERY**
NOTAIRE

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El infrascrito, Maître Hervé POMMERY,
Notario :

CERTIFICA :

Que la Firma que antecede de
Sra. Josiane MERLIER es auténtica

Que el signatario desempeña actualmente
el cargo de

Directeur, Administration Brevets

de la compañía

SANOFI AVENTIS

Sociedad que actualmente existe y está
organizada de acuerdo a las leyes de
FRANCIA

Que la dirección de dicha compañía es

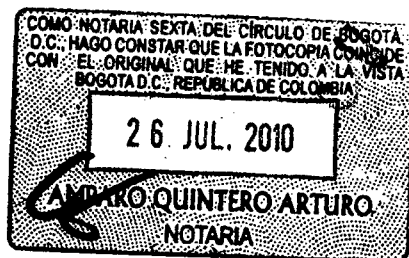
**174 Avenue de France
75013 PARIS, (Francia)**

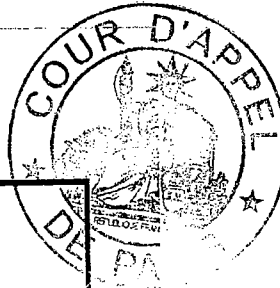
Y que el signatario tiene facultad para
otorgar este documento.

Dado y firmado en **PARIS**

El **7 junio de 2010**

Firma : **Hervé POMMERY**
NOTAIRE





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. M. POMMERY

3. agissant en qualité de. Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de. Son étude

Attesté

5. à Paris 08 JUIN 2010

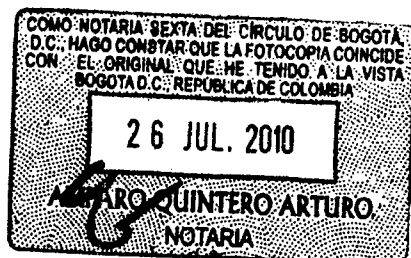
6. le.....

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 40355 [Signature]

9. Sceau : Jean MARTIN
"AVOCAT GÉNÉRAL"

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



15

AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

EL INFRASCRITO ABOGADO HERVE POMMERY, NOTARIO:, CERTIFICA QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE DE LA SEÑORA JOSIANE MERLIER ES AUTENTICA; QUE EL SIGNATARIO DESEMPEÑA ACTUALMETNE EL CARGO DE **DIRECTOR, ADMINISTRACIÓN DE PATENTES**, DE LA SOCIEDAD **SANOFI AVENTIS**, SOCIEDAD QUE ACTUALMENTE EXISTE Y ESTA ORGANIZADA DE ACUERDO A LAS LEYES DE FRANCIA, QUE LA DIRECCION DE DICHA COMPAÑÍA ES 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, (FRANCIA) Y QUE EL SIGNATARIO TIENE FACULTAD PARA OTORGAR ESTE DOCUMENTO.

DADO Y FIRMADO: EN PARIS EL 7 DE JUNIO DE 2010

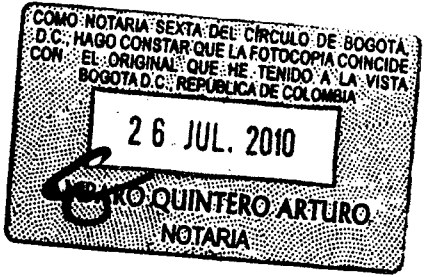
FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS

HAY SELLO DEL NOTARIO

Heve



3



ESPACIO

EN

BLANCO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

2. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

- 2. HA SIDO FIRMADO POR: **EL ABOGADO HERVE POMMERY**
- 3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: **NOTARIO**
- 4. LLEVA EL SELLO DE: **SU DESPACHO**

CERTIFICADO

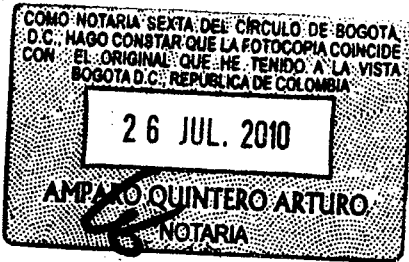
- 5. EN: **PARÍS**
- 6. EL: **8 DE JUNIO DE 2010**
- 7. POR: **EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS**
- 8. BAJO EL NO: **40355**
- 9. SELLO: **CORTE DE APELACIONES DE PARIS**
- 10. FIRMADO: **JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL**

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 26 P 1:00

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

26 JUL. 2010

ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

025549
Helena Uribe,
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS



AVENTIS, documento que está debidamente legalizado. --
Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**
domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de
su firma y manifestó que está conforme con el contenido
de esta escritura pública. -----

----- **HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO** -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por
el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita
Notaria quien en esta forma lo autoriza. -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 42.860.00 -----

IVA: \$ 14.732.00 -----

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: \$3.570.00 -----

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: \$3.570.00 -----

RESOLUCIÓN 10301 DE DICIEMBRE 17 DE 2009 -----

PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las
hojas de papel notarial números: 7-700044-126454 7-700044-125990

EN BLANCO... EN BLANCO


ADRIANA ZAPATA GIRALDO

C.C. 51680061

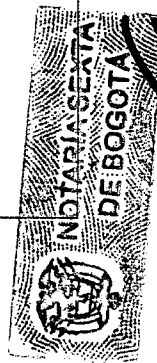
TEL. 2110348

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**



AMPARO QUINTERO ARAÑO
NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

T CAVELIER.Angelica.PE



ES FIEL Y QUINTA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3870 DE FECHA 26 DE JULIO 2010.

COPIA QUE EXPIDO EN 12 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. AGOSTO 23 DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 September 2009 (17.09.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/114373 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

(74) Agents: BOLCSAK, James, W. et al.; Sanofi-Aventis
U.S. Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A,
Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2009/036119

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
5 March 2009 (05.03.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/035,073 10 March 2008 (10.03.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): OLIGINO, Thomas
[US/US]; c/o Sanofi-Aventis U.S. Inc., 1041 Route
202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jer-
sey 08807 (US). HAHN, Chang [KR/US]; c/o Sanofi-
Aventis U.S. Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code:
BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).
GILLESPIE, Timothy A. [US/US]; c/o Sanofi-Aventis
U.S. Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A,
Bridgewater, New Jersey 08807 (US). DHARANIPRA-
GADA, Ramalinga [US/US]; c/o Sanofi-Aventis U.S.
Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A,
Bridgewater, New Jersey 08807 (US). MATZKIN, Ellen
[US/US]; c/o Sanofi-Aventis U.S. Inc., 1041 Routes
202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jer-
sey 08807 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

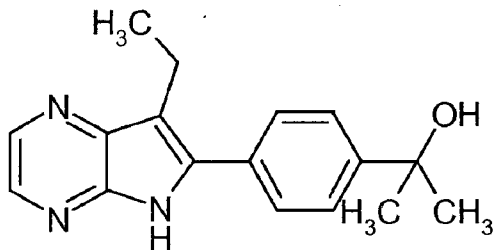
Declarations under Rule 4.17:

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of
the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: TREATMENT FOR OCULAR-RELATED DISORDERS



(I)

(57) Abstract: A treatment for ocular related disorders, such as macular degeneration, and preferably age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, and diabetic macular edema is disclosed, using a compound of Formula I.

WO 2009/114373 A1

5

10

TREATMENT FOR OCULAR-RELATED DISORDERS

FIELD OF THE INVENTION

15

This invention is directed to methods of therapy for human and non-human patients suffering from, or subject to, ocular disorders such as age related macular degeneration, diabetic retinopathy, and diabetic macular edema.

BACKGROUND OF THE INVENTION

20

25

30

Protein kinases participate in the signalling events which control the activation, growth and differentiation of cells in response to extracellular mediators and to changes in the environment. In general, these kinases fall into several groups; those which preferentially phosphorylate serine and/or threonine residues and those which preferentially phosphorylate tyrosine residues [S.K.Hanks and T.Hunter, FASEB. J., 1995, 9, pages 576-596]. The serine/threonine kinases include for example, protein kinase C isoforms [A.C.Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, pages 28495-28498] and a group of cyclin-dependent kinases such as cdc2 [J.Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, pages 195-197]. The tyrosine kinases include membrane-spanning growth factor receptors such as the epidermal growth factor receptor [S.Iwashita and M.Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, pages 123-132], and cytosolic non-receptor kinases such as p56lck, p59fyn, ZAP-70 and csk kinases [C.Chan et. al., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, pages 555-592].

Inappropriately high protein kinase activity has been implicated in many diseases resulting from abnormal cellular function. This might arise either directly or indirectly, for example by failure of the proper control mechanisms for the kinase, related for example to mutation, over-expression or inappropriate activation of the enzyme; or by over- or underproduction of cytokines or growth factors also participating in the transduction of signals upstream or downstream of the kinase. In all of these instances, selective inhibition of the action of the kinase might be expected to have a beneficial effect.

Syk is a 72-kDa cytoplasmic protein tyrosine kinase that is expressed in a variety of hematopoietic cells and is an essential element in several cascades that couple antigen receptors to cellular responses. Thus, Syk plays a pivotal role in signalling of the high affinity IgE receptor, FcεR1, in mast cells and in receptor antigen signalling in T and B lymphocytes. The signal transduction pathways present in mast, T and B cells have common features. The ligand binding domain of the receptor lacks intrinsic tyrosine kinase activity. However, they interact with transducing subunits that contain immunoreceptor tyrosine based activation motifs (ITAMs) [M.Reth, Nature, 1989, 338, pages 383-384]. These motifs are present in both the β and γ subunits of the FcεR1, in the ξ-subunit the of T cell receptor (TCR) and in the IgGα and IgG β subunits of the B cell receptor (BCR). [N.S.van Oers and A.Weiss, Seminars in Immunology, 1995, 7, pages 227-236] Upon binding of antigen and multimerization, the ITAM residues are phosphorylated by protein tyrosine kinases of the Src family. Syk belongs to a unique class of tyrosine kinases that have two tandem Src homology 2 (SH2) domains and a C terminal catalytic domain. These SH2 domains bind with high affinity to ITAMs and this SH2-mediated association of Syk with an activated receptor stimulates Syk kinase activity and localises Syk to the plasma membrane.

Angiogenesis or the formation of new blood vessels by sprouting from the preexisting vasculature is of central importance for embryonic development and organogenesis. Abnormal enhanced neovascularization is observed in rheumatoid arthritis, diabetic retinopathy and during tumor development (Folkman, Nat. Med., 1995, 1, 27-31.). Angiogenesis is a complex multistage process which includes activation, migration, proliferation and survival of endothelial cells. Extensive studies in the field of tumor angiogenesis in the past two decades have identified a number of therapeutic targets including kinases, proteases and integrins resulting in the discovery of many new anti-angiogenic agents, including KDR inhibitors

some of which are currently under clinical evaluation (Jekunen, et al Cancer Treatment Rev. 1997 , 23, 263-286.). Angiogenesis inhibitors may be used in frontline, adjuvant and even preventive settings for the emergence or regrowth of malignancies.

5 Important causes of severe vision loss and blindness are ocular-related disorders where the vascular system of the eye is damaged or insufficiently regulated. Ocular-related diseases comprising a neovascularization aspect are many and include, for example, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, and diabetic macular edema. It is likely that severe vision loss does not result directly from neovascularization, but from the effect of
10 neovascularization on the retina. The retina is a delicate ocular membrane on which images are received. Near the center of the retina is the macula lutea, an oval area of retinal tissue where visual sense is most acute. The retina is most delicate at the fovea centralis, the central depression located in the center of the macula. Damage of the retina such as retinal degeneration is directly connected to vision loss. While a common cause of retinal
15 detachment, retinal tears, and retinal degeneration is abnormal, i.e., uncontrolled, vascularization of various ocular tissues, this is not always the case. Atrophic complications associated with age-related macular degeneration, nonproliferative diabetic retinopathy, and inflammatory ocular damage are not associated with neovascularization, but can result in severe vision loss if not treated. Disorders associated with both neovascular and atrophic
20 components, such as age-related macular degeneration, diabetic retinopathy and diabetic macular edema, are particularly difficult to treat due to the emergence of a wide variety of complications. See Diabetic Retinopathy: A Review; June Chu and Yusuf Ali; Drug Development Research 69: 1-14 (2008); New Developments in Diabetic Retinopathy; Expert Rev. Ophthalmol. 2(6), 947-956 (2007); and Diabetic Retinopathy; Robert Frank; N. Engl. J.
25 Med. 350;1; 48-58 (2004).

What has been discovered now is in one embodiment, a method of prophylactically or therapeutically treating a patient for an ocular related disorder, wherein the method comprises administering to the patient a pharmaceutically effective amount of a compound of formula I,
30 or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. Administration to an individual at risk of abnormal angiogenesis or vascularization of the eye can prevent abnormal angiogenesis of the eye, especially the retina. The patient is at risk of, or has been diagnosed with, abnormal angiogenesis of the eye, and is transformed by treatment with the compound

of the invention from a disease susceptible state to a disease resistant state. Untreated, this type of disease is characterized by invasion of new blood vessels into the structures of the eye, such as the retina. It is a common cause of blindness and is involved in approximately twenty eye diseases. In age-related macular degeneration, the associated visual problems are caused by an ingrowth of choroidal capillaries through defects in Bruch's membrane with proliferation of fibrovascular tissue beneath the retinal pigment epithelium. Angiogenic damage is also associated with diabetic retinopathy and diabetic macular edema.

Age-related macular degeneration (AMD) is a degenerative condition of the macula (the central retina). It is the most common cause of vision loss in the United States in those 50 or older, and its prevalence increases with age. AMD is caused by hardening of the arteries that nourish the retina. This deprives the sensitive retinal tissue of oxygen and nutrients that it needs to function and thrive. As a result, the central vision deteriorates.

Macular degeneration varies widely in severity. In the worst cases, it causes a complete loss of central vision, making reading or driving impossible. For others, it may only cause slight distortion. Fortunately, macular degeneration does not cause total blindness since it does not affect the peripheral vision.

AMD is classified as either wet (neovascular) or dry (non-neovascular). About 10% of patients who suffer from macular degeneration have wet AMD. This type occurs when new vessels form to improve the blood supply to oxygen-deprived retinal tissue. However, the new vessels are very delicate and break easily, causing bleeding and damage to surrounding tissue. While wet AMD represents a significant minority of AMD cases it is associated with 90% of significant vision loss associated with the disorder.

Current treatments for AMD are focused on affecting the neovascularization that leads to the vision loss associated with wet AMD. The current gold standard therapies are biologicals that are injected directly into the eye. These are listed in Table 1. These treatments are expensive, cumbersome and limited by dose. There is a clear need for effective oral therapies for this disorder.

AGENT	COMPANY	MODE OF ACTION	ROUTE OF ADMINISTRATION
Laser	Multiple	Laser mediated vessel occlusion	Laser
Visudyne	Novartis	Reactive oxygen radicals mediated vessel occlusion	Intravenous then laser activation
Macugen	EyeTech/OSI	Anti-VEGF inhibitor (RNA)	Intravitreal
Lucentis	Genetech Novartis	Anti-VEGF mAb	Intravitreal

TABLE 1

5 In view of the current situation regarding therapies for treating macular degeneration, it is clear that there is a need for more effective and better tolerated therapies.

10 Diabetic retinopathy is an ocular disorder that is subdivided into two stages. These are a non-proliferative stage, usually occurring first, and a proliferative stage. Non-proliferative diabetic retinopathy frequently leads to vision loss in patients due to retinal edema, in particular diabetic macular edema, this resulting in vascular leakage. Focal and diffuse macular leakage occurs as a result of microvascular abnormalities, intraretinal microaneurysms, capillary closure, and retinal hemorrhages. Prolonged periods of vascular leakage ultimately lead to

15 thickening of the basement membrane and formation of soft and hard exudates. Non-proliferative diabetic retinopathy is also characterized by loss of retinal pericytes. The proliferative stage of diabetic retinopathy is characterized by neovascularization and fibrovascular growth (i.e., scarring involving glial and fibrous elements) from the retina or optic nerve over the inner surface of the retina or disc or into the vitreous cavity. Retinal

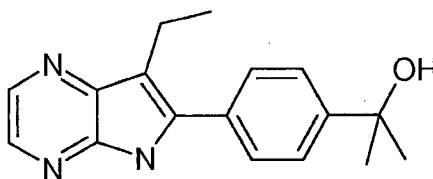
20 neovascularization is the leading cause of vision loss associated with proliferative diabetic retinopathy.

Current approaches to the treatment of abnormal angiogenesis and vascularization in the eye include laser therapy, which destroys some retinal tissue in order to preserve some vision. There remains a clear need for improved methods and agents for prevention and treatment of conditions involving abnormal angiogenesis and harmful angiogenesis such as pathological angiogenesis in the tissues of the eye.

Given the prevalence of ocular-related disorders, there remains a need for an effective prophylactic and therapeutic treatment of ocular-related disorders, in particular those ocular-related disorders associated with both atrophic and neovascular complications, such as age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, and diabetic macular edema. Accordingly, the present invention is concerned with a compound and methods for prophylactically and therapeutically treating ocular-related disorders. This and other advantages of the present invention will become apparent from the detailed description provided herein.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to a method of treating macular degeneration, and more specifically age-related macular degeneration using a compound of Formula I:



Formula I

This invention is directed to a substituted azaindole of Formula I, which has now been found to be active in the inhibition of macular degeneration in animal models.

Another aspect of the present invention is a treatment for wet AMD.

The compound of Formula I may be used as an effective oral treatment for AMD.

Furthermore we envision, based on our data, that Syk inhibitors in general can be useful agents for the treatment of this disorder. Data for these conclusions is outlined below.

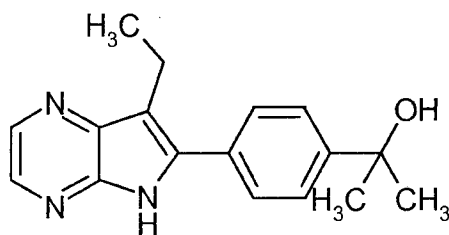
- 5 Another aspect of the present invention is a method of treating diabetic retinopathy by administering to a patient in need thereof, a pharmaceutically effective amount of a compound of Formula I.

- 10 Yet another aspect of the present invention is a method of treating diabetic macular edema by administering to a patient in need thereof, a pharmaceutically effective amount of a compound of Formula I.

- 15 Yet another aspect of the present invention is a treatment for macular degeneration, diabetic retinopathy or diabetic macular edema by treating a patient with a Syk inhibitor in general.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- 20 Thus, in one aspect, the present invention is directed to therapeutic treatments and pharmaceutical compositions comprising a compound of general formula (I):



(I)

- 25 which also may be known as: 2-[4-(7-Ethyl-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-6-yl)-phenyl]-propan-2-ol. The synthesis of this compound is known to a person skilled in the art from its publication in International Application WO 2008/033798. It is also known from this publication that this compound is a Syk inhibitor.

In the present specification, the term "compound of the invention", and equivalent expressions, are meant to embrace a compound of general formula (I) as hereinbefore described, which expression includes the prodrugs, the pharmaceutically acceptable salts, and the solvates, e.g. hydrates, where the context so permits. Similarly, reference to intermediates, whether or not they themselves are claimed, is meant to embrace their salts, and solvates, where the context so permits. For the sake of clarity, particular instances when the context so permits are sometimes indicated in the text, but these instances are purely illustrative and it is not intended to exclude other instances when the context so permits.

DEFINITIONS

As used above, and throughout the description of the invention, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:-

"Patient" includes both human and other mammals.

"Pharmaceutically acceptable ester" refers to esters that hydrolyze *in vivo* and include those that break down readily in the human body to leave the parent compound or a salt thereof, Suitable ester groups include, for example, those derived from pharmaceutically acceptable aliphatic carboxylic acids, particularly alkanoic, alkenoic, cycloalkanoic and alkanedioic acids, in which each alkyl or alkenyl moiety advantageously has not more than 6 carbon atoms. Exemplary esters include formates, acetates, propionates, butyrates, acrylates, ethylsuccinates, and the like.

"Pharmaceutically acceptable prodrugs" as used herein refers to those prodrugs of the compounds of the present invention which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of patients with undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use of the compounds of the invention. The term "prodrug" refers to compounds that are rapidly transformed *in vivo* to yield the parent compound of the above formula, for example by hydrolysis in blood. Functional groups that may be rapidly transformed, by metabolic cleavage, *in vivo* form a class of groups reactive with the carboxyl

group of the compounds of this invention. They include, but are not limited to such groups as alkanoyl (such as acetyl, propanoyl, butanoyl, and the like), unsubstituted and substituted aroyl (such as benzoyl and substituted benzoyl), alkoxycarbonyl (such as ethoxycarbonyl), trialkylsilyl (such as trimethyl- and triethylsilyl), monoesters formed with dicarboxylic acids (such as succinyl), and the like. Because of the ease with which the metabolically cleavable groups of the compounds of this invention are cleaved *in vivo*, the compounds bearing such groups act as pro-drugs. The compounds bearing the metabolically cleavable groups have the advantage that they may exhibit improved bioavailability as a result of enhanced solubility and/or rate of absorption conferred upon the parent compound by virtue of the presence of the metabolically cleavable group. A thorough discussion is provided in Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology; K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, 309-396 (1985); A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bandaged, ed., Chapter 5; "Design and Applications of Prodrugs" 113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, 1-38, (1992); J. Pharm. Sci., 77, 285 (1988); Chem. Pharm. Bull., N. Nakaya et al, 32, 692 (1984); Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, 14 A.C.S. Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, which are incorporated herein by reference.

"Pharmaceutically acceptable salts" refers to the relatively non-toxic, inorganic and organic acid addition salts, and base addition salts, of compounds of the present invention. These salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of the compounds. In particular, acid addition salts can be prepared by separately reacting the purified compound in its free base form with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. Exemplary acid addition salts include the hydrobromide, hydrochloride, sulfate, bisulfate, phosphate, nitrate, acetate, oxalate, valerate, oleate, palmitate, stearate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate, sulfamates, malonates, salicylates, propionates, methylene-bis- β -hydroxynaphthoates, gentisates, isethionates, di-p-toluoyltartrates, methanesulfonates, ethanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluenesulfonates, cyclohexylsulfamates and laurylsulfonate salts, and the like. See, for example S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977). Base addition salts can also be prepared by separately reacting the purified compound in its acid form with a suitable organic

or inorganic base and isolating the salt thus formed. Base addition salts include pharmaceutically acceptable metal and amine salts. Suitable metal salts include the sodium, potassium, calcium, barium, zinc, magnesium, and aluminum salts. The sodium and potassium salts are preferred. Suitable inorganic base addition salts are prepared from metal
5 bases which include sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, aluminum hydroxide, lithium hydroxide, magnesium hydroxide, zinc hydroxide and the like. Suitable amine base addition salts are prepared from amines which have sufficient basicity to form a stable salt, and preferably include those amines which are frequently used in medicinal chemistry because of their low toxicity and acceptability for
10 medical use. ammonia, ethylenediamine, N-methyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, diethanolamine, procaine, N-benzylphenethylamine, diethylamine, piperazine, tris(hydroxymethyl)-aminomethane, tetramethylammonium hydroxide, triethylamine, dibenzylamine, ephenamine, dehydroabietylamine, N-ethylpiperidine, benzylamine, tetramethylammonium,
15 tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, basic amino acids, e.g., lysine and arginine, and dicyclohexylamine, and the like.

EMBODIMENTS

20

With reference to inventions described herein, below are particular embodiments related thereto.

25

A particular embodiment according to the invention is the treatment of macular degeneration by administering to a patient in need thereof, a pharmaceutically effective amount of a compound of Formula I.

30

Another particular embodiment according to the invention is the treatment of macular degeneration by administering to a patient in need thereof, a pharmaceutically effective amount of a Syk inhibitor.

A preferred embodiment according to the invention is where the macular degeneration is age-related macular degeneration and the effective amount is of a compound of Formula I.

Another preferred embodiment according to the invention is where the macular degeneration is age-related macular degeneration and the effective amount is of a Syk inhibitor.

- 5 Another embodiment according to the invention is the treatment of diabetic retinopathy by administering to a patient in need thereof, a pharmaceutically effective amount of a compound of Formula I.

- 10 Another embodiment according to the invention is the treatment of diabetic macular edema by administering to a patient in need thereof, a pharmaceutically effective amount of a compound of Formula I.

- The compounds of the invention optionally are supplied as salts. Those salts that are pharmaceutically acceptable are of particular interest since they are useful in administering the foregoing compounds for medical purposes. Salts that are not pharmaceutically acceptable are useful in manufacturing processes, for isolation and purification purposes, and in some instances, for use in separating stereoisomeric forms of the compounds of this invention. The latter is particularly true of amine salts prepared from optically active amines.

- 20 An aspect of the present invention is to provide a pharmaceutical composition comprising, a pharmaceutically effective amount of a compound of formula 1 and pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

- 25 Another aspect of the invention to provide a pharmaceutical composition which is effective, in and of itself, for utilization in a beneficial combination therapy because it includes a plurality of active ingredients which may be utilized in accordance with the invention.

- The amount of the compound of Formula I in any of the foregoing applications can be a pharmaceutically effective amount, a suboptimal effective amount, or combinations thereof, so long as the final combination of ingredients comprises a pharmaceutically effective amount of compounds that is effective in treating or preventing macular degeneration, diabetic retinopathy, or diabetic macular edema in a patient.

In-Vivo Efficacy of the Compound of Formula I in Models of Ocular-Related Disorders such as AMD

5 Several models of wet AMD are available in the rodent and rabbit. The pre-clinical efficacy of the compound of Formula I was assessed in a laser induced model of macular degeneration in the rat. In this model injury is induced on the retina of the rat by a focused laser beam. This injury results in vascularization and inflammation, and the subsequent formation of a plaque on the retina that is associated with loss of vision. The ability of treatments with a compound of Formula I to inhibit the size and thickness of such plaques serves as an indicator for the potential for the treatment of wet AMD patients. A krypton laser was used to irradiate the retina of a rat eye at 75 microns for 0.1 seconds, at each of 3-4 spots. From days 1 to 14, the irradiated rats were dosed twice a day with the compound of Formula I perorally (bid PO). Doses used were 3 mg/kg, 10 mg/kg, and 30 mg/kg body weight. An additional treatment group was given the vehicle for the oral compound, also bid PO administration. A positive control was used with 0.5 mg triamcinolone delivered to the intraocular subtenon. At 14 days after such irradiation, the rat was perfused with FITC-dextran (fluorescein isothiocyanate dextran) and the eyes were removed for evaluation. Evaluation was by funduscopy and fluorescein angiography. The data with the compound of Formula I in this model demonstrated that the compound significantly reduced plaque thickness at 30 and 10 mg/kg bid PO. These results were significantly better than what was observed with the positive control triamcinolone (intravitreal injection of a steroid). The results are shown in Table 2.

Treatment	% Inhibition of Plaque	Significance
Vehicle	0	
3 mg/kg compound of Formula I	12	
10 mg/kg compound of Formula I	36	p<0.003
30 mg/kg compound of Formula I	33	p<0.0006
0.5 mg triamcinolone	26	p<0.0245

TABLE 2

Another aspect of the present invention herein described is a method of treating a patient suffering from or subject to macular degeneration, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of a Syk inhibitor. References herein to "treating" should be understood to include prophylactic therapy to prevent or inhibit a disorder, as well as the treatment of a patient to ameliorate or improve a disorder that the patient has. "Effective amount" is meant to describe an amount of the compound of the present invention effective within the scope of reasonable biological judgment, suitable for use in contact with the cells of humans and other mammals without undue toxicity, irritation, allergic response and the like, and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio in treating an and thus producing the desired therapeutic effect.

A particular aspect of the invention provides for a compound according to the invention to be administered in the form of a pharmaceutical composition, though the compound may be administered alone. "Pharmaceutical composition" means a composition comprising a compound of formula I and at least one component selected from the group comprising pharmaceutically acceptable carriers, diluents, coatings, adjuvants, excipients, or vehicles, such as preserving agents, fillers, disintegrating agents, wetting agents, emulsifying agents, emulsion stabilizing agents, suspending agents, isotonic agents, sweetening agents, flavoring agents, perfuming agents, coloring agents, antibacterial agents, antifungal agents, other therapeutic agents, lubricating agents, adsorption delaying or promoting agents, and dispensing agents, depending on the nature of the mode of administration and dosage forms. The compositions may be presented in the form of tablets, pills, granules, powders, aqueous solutions or suspensions, injectable solutions, elixirs or syrups. Exemplary suspending agents include ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar and tragacanth, or mixtures of these substances. Exemplary antibacterial and antifungal agents for the prevention of the action of microorganisms include parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. Exemplary isotonic agents include sugars, sodium chloride and the like. Exemplary adsorption delaying agents to prolong absorption include aluminum monostearate and gelatin. Exemplary adsorption promoting agents to enhance absorption include dimethyl sulfoxide and related analogs. Exemplary carriers, diluents, solvents, vehicles, solubilizing

agents, emulsifiers and emulsion stabilizers, include water, chloroform, sucrose, ethanol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, tetrahydrofurfuryl alcohol, benzyl benzoate, polyols, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, glycerol, polyethylene glycols, dimethylformamide, Tween® 60, Span® 60, cetostearyl alcohol, myristyl alcohol, glyceryl mono-stearate and sodium lauryl sulfate, fatty acid esters of sorbitan, vegetable oils (such as cottonseed oil, groundnut oil, com germ oil, olive oil, castor oil and sesame oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate, and the like, or suitable mixtures of these substances. Exemplary excipients include lactose, milk sugar, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate. Exemplary disintegrating agents include starch, alginic acids and certain complex silicates. Exemplary lubricants include magnesium stearate, sodium lauryl sulfate, talc, as well as high molecular weight polyethylene glycols.

Other therapeutic agents may be used in combination with a compound of the present invention, including other anti agents. Therapeutic agents used in combination with a compound of the present invention may be administered separately, simultaneously or sequentially. The choice of material in the pharmaceutical composition other than the compound of formula I is generally determined in accordance with the chemical properties of the active compound such as solubility, the particular mode of administration and the provisions to be observed in pharmaceutical practice. For example, excipients such as lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and disintegrating agents such as starch, alginic acids and certain complex silicates combined with lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc may be used for preparing tablets.

The pharmaceutical compositions may be presented in assorted forms such as tablets, pills, granules, powders, aqueous solutions or suspensions, injectable solutions, elixirs or syrups.

“Liquid dosage form” means the dose of the active compound to be administered to the patient is in liquid form, for, example, pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active compounds, the liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art, such solvents, solubilizing agents and emulsifiers.

Solid compositions may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols, and the like.

- 5 When aqueous suspensions are used they can contain emulsifying agents or agents which facilitate suspension.

The oily phase of the emulsion pharmaceutical composition may be constituted from known ingredients in a known manner. While the phase may comprise merely an emulsifier
10 (otherwise known as an emulgent), it desirably comprises a mixture of at least one emulsifier with a fat or an oil or with both a fat and an oil. In a particular embodiment, a hydrophilic emulsifier is included together with a lipophilic emulsifier that acts as a stabilizer. Together, the emulsifier(s) with or without stabilizer(s) make up the emulsifying wax, and the way together with the oil and fat make up the emulsifying ointment base which forms the oily
15 dispersed phase of the cream formulations.

If desired, the aqueous phase of the cream base may include, for example, a least 30% w/w of a polyhydric alcohol, i.e. an alcohol having two or more hydroxyl groups such as propylene glycol, butane 1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol and polyethylene glycol (including PEG
20 400) and mixtures thereof. The topical formulations may desirably include a compound that enhances absorption or penetration of the active ingredient through the skin or other affected areas.

The choice of suitable oils or fats for a formulation is based on achieving the desired
25 properties. Thus the cream should preferably be a non-greasy, non-staining and washable product with suitable consistency to avoid leakage from tubes or other containers. Straight or branched chain, mono- or dibasic alkyl esters such as di-isopropyl myristate, decyl oleate, isopropyl palmitate, butyl stearate, 2-ethylhexyl palmitate or a blend of branched chain esters known as Crodamol CAP may be used. These may be used alone or in combination
30 depending on the properties required. Alternatively, high melting point lipids such as white soft paraffin and/or liquid paraffin or other mineral oils can be used.

In practice, a compound/pharmaceutical composition of the present invention may be administered in a suitable formulation to humans and animals by topical or systemic administration, including oral, inhalational, rectal, nasal, buccal, sublingual, vaginal, colonic, parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous, intradermal, intrathecal and epidural), intracisternal and intraperitoneal. It will be appreciated that the preferred route may vary with for example the condition of the recipient.

“Pharmaceutically acceptable dosage forms” refers to dosage forms of the compound of the invention, and includes, for example, tablets, dragées, powders, elixirs, syrups, liquid preparations, including suspensions, sprays, inhalants tablets, lozenges, emulsions, solutions, granules, capsules and suppositories, as well as liquid preparations for injections, including liposome preparations. Techniques and formulations generally may be found in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition.

“Formulations suitable for oral administration” may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A tablet may be made by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tables may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, preservative, surface active or dispersing agent. Molded tablets may be made by molding in a suitable machine a mixture of the powdered compounds moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein.

Solid compositions for rectal administration include suppositories formulated in accordance with known methods and containing at least one compound of the invention.

If desired, and for more effective distribution, the compounds can be microencapsulated in, or attached to, a slow release or targeted delivery systems such as a biocompatible,

biodegradable polymer matrices (e.g., poly(d,l-lactide co-glycolide)), liposomes, and microspheres and subcutaneously or intramuscularly injected by a technique called subcutaneous or intramuscular depot to provide continuous slow release of the compound(s) for a period of 2 weeks or longer. The compounds may be sterilized, for example, by

5 filtration through a bacteria retaining filter, or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions which can be dissolved in sterile water, or some other sterile injectable medium immediately before use.

“Formulations suitable for oral administration” means formulations which are in a form

10 suitable to be administered orally to a patient. The formulations may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

15 “Formulations suitable for parenteral administration” means formulations that are in a form suitable to be administered parenterally to a patient. The formulations are sterile and include emulsions, suspensions, aqueous and non-aqueous injection solutions, which may contain suspending agents and thickening agents and anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes

20 which render the formulation isotonic, and have a suitably adjusted pH, with the blood of the intended recipient.

“Formulations suitable for systemic administration” means formulations that are in a form suitable to be administered systemically to a patient. The formulation is preferably

25 administered by injection, including transmuscular, intravenous, intraperitoneal, and subcutaneous. For injection, the compounds of the invention are formulated in liquid solutions, in particular in physiologically compatible buffers such as Hank's solution or Ringer's solution. In addition, the compounds may be formulated in solid form and redissolved or suspended immediately prior to use. Lyophilized forms are also included.

30 Systematic administration also can be by transmucosal or transdermal means, or the compounds can be administered orally. For transmucosal or transdermal administration, penetrants appropriate to the barrier to be permeated are used in the formulation. Such penetrants are generally known in the art, and include, for example, bile salts and fusidic acid

37

derivatives for transmucosal administration. In addition, detergents may be used to facilitate permeation. Transmucosal administration may be through use of nasal sprays, for example, or suppositories. For oral administration, the compounds are formulated into conventional oral administration forms such as capsules, tablets, and tonics.

5

“Formulations suitable for topical administration” means formulations that are in a form suitable to be administered topically to a patient. The formulation may be presented as a topical ointment, salves, powders, sprays and inhalants, gels (water or alcohol based), creams, as is generally known in the art, or incorporated into a matrix base for application in a patch, which would allow a controlled release of compound through the transdermal barrier. When formulated in an ointment, the active ingredients may be employed with either a paraffinic or a water-miscible ointment base. Alternatively, the active ingredients may be formulated in a cream with an oil-in-water cream base. Formulations suitable for topical administration in the eye include eye drops wherein the active ingredient is dissolved or suspended in a suitable carrier, especially an aqueous solvent for the active ingredient. Formulations suitable for topical administration in the mouth include lozenges comprising the active ingredient in a flavored basis, usually sucrose and acacia or tragacanth; pastilles comprising the active ingredient in an inert basis such as gelatin and glycerin, or sucrose and acacia; and mouthwashes comprising the active ingredient in a suitable liquid carrier.

20

“Solid dosage form” means the dosage form of the compound of the invention is solid form, for example capsules, tablets, pills, powders, dragées or granules. In such solid dosage forms, the compound of the invention is admixed with at least one inert customary excipient (or carrier) such as sodium citrate or dicalcium phosphate or (a) fillers or extenders, as for example, starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol and silicic acid, (b) binders, as for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose and acacia, (c) humectants, as for example, glycerol, (d) disintegrating agents, as for example, agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates and sodium carbonate, (e) solution retarders, as for example paraffin, (f) absorption accelerators, as for example, quaternary ammonium compounds, (g) wetting agents, as for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate, (h) adsorbents, as for example, kaolin and bentonite, (i) lubricants, as for example, talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium

30

lauryl sulfate, (j) opacifying agents, (k) buffering agents, and agents which release the compound(s) of the invention in a certain part of the intestinal tract in a delayed manner.

Actual dosage levels of active ingredient(s) in the compositions of the invention may be varied so as to obtain an amount of active ingredient(s) that is (are) effective to obtain a desired therapeutic response for a particular composition and method of administration for a patient. A selected dosage level for any particular patient therefore depends upon a variety of factors including the desired therapeutic effect, on the route of administration, on the desired duration of treatment, the etiology and severity of the disease, the patient's condition, weight, sex, diet and age, the type and potency of each active ingredient, rates of absorption, metabolism and/or excretion and other factors.

Total daily dose of the compounds of this invention administered to a patient in single or divided doses may be in amounts, for example, of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight daily and preferably 0.01 to 10 mg/kg/day. For example, in an adult, the doses are generally from about 0.01 to about 100, preferably about 0.01 to about 10, mg/kg body weight per day by inhalation, from about 0.01 to about 100, preferably 0.1 to 70, more especially 0.5 to 10, mg/kg body weight per day by oral administration, and from about 0.01 to about 50, preferably 0.01 to 10, mg/kg body weight per day by intravenous administration. The percentage of active ingredient in a composition may be varied, though it should constitute a proportion such that a suitable dosage shall be obtained. Dosage unit compositions may contain such amounts of such submultiples thereof as may be used to make up the daily dose. Obviously, several unit dosage forms may be administered at about the same time. A dosage may be administered as frequently as necessary in order to obtain the desired therapeutic effect. Some patients may respond rapidly to a higher or lower dose and may find much weaker maintenance doses adequate. For other patients, it may be necessary to have long-term treatments at the rate of 1 to 4 doses per day, in accordance with the physiological requirements of each particular patient. It goes without saying that, for other patients, it will be necessary to prescribe not more than one or two doses per day.

The formulations can be prepared in unit dosage form by any of the methods well known in the art of pharmacy. Such methods include the step of bringing into association the active ingredient with the carrier that constitutes one or more accessory ingredients. In general the

formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product.

5 The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials with elastomeric stoppers, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously
10 described.

Compounds within the scope of the present invention exhibit marked pharmacological activities according to tests described in the literature and herewith, which tests results are believed to correlate to pharmacological activity in humans and other mammals.

15

The chemical reactions described in the references cited above are generally disclosed in terms of their broadest application to the preparation of the compounds of this invention. Occasionally, the reactions may not be applicable as described to each compound included within the scope of compounds disclosed herein. The compounds for which this occurs will
20 be readily recognized by those skilled in the art. In all such cases, either the reactions can be successfully performed by conventional modifications known to those skilled in the art, e.g., by appropriate protection of interfering groups, by changing to alternative conventional reagents, by routine modification of reaction conditions, and the like, or other reactions disclosed herein or otherwise conventional will be applicable to the preparation of the
25 corresponding compounds of this invention. In all preparative methods, all starting materials are known or readily preparable from known starting materials.

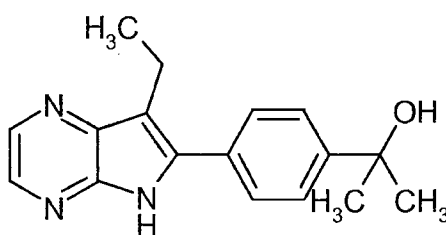
The regimen for treating a patient suffering from a macular degeneration with the compounds and/or compositions of the present invention is selected in accordance with a variety of
30 factors, including the age, weight, sex, diet, and medical condition of the patient, the severity of the infection, the route of administration, pharmacological considerations such as the activity, efficacy, pharmacokinetic, and toxicology profiles of the particular compounds employed, and whether a drug delivery system is utilized. Administration of the drug

combinations disclosed herein should generally be continued over a period until acceptable, indicating that has been controlled or eradicated. Patients undergoing treatment with the drug combinations disclosed herein can be routinely monitored by fundoscopy to determine the effectiveness of therapy. Continuous analysis of the data obtained by these methods permits
5 modification of the treatment regimen during therapy so that optimal amounts of each component in the combination are administered, and so that the duration of treatment can be determined as well. Thus, the treatment regimen/dosing schedule can be rationally modified over the course of therapy so that the lowest amounts of each of the compounds used in combination which together exhibit satisfactory effectiveness are administered, and so that
10 administration of such compounds in combination is continued only so long as is necessary to successfully treat the macular degeneration, diabetic retinopathy, or diabetic macular edema.

An aspect of the present invention encompasses the use of combinations of anti-VEGF inhibitors and compounds having Syk activity as described above to treat or prevent macular
15 degeneration where one or more of these compounds is present in a pharmaceutically effective amount, and the other(s) is(are) present in a subclinical pharmaceutically effective or an effective amount(s) owing to their additive or synergistic effects. As used herein, the term “additive effect” describes the combined effect of two (or more) pharmaceutically active agents that is equal to the sum of the effect of each agent given alone. A “synergistic effect”
20 is one in which the combined effect of two (or more) pharmaceutically active agents is greater than the sum of the effect of each agent given alone.

The present invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof.

1. A method of treating a patient for an ocular related disorder, wherein the method comprises administering to the patient a pharmaceutically effective amount of a compound of formula I,



10

2. The method of claim 1, wherein the ocular related disorder is ocular neovascularization.

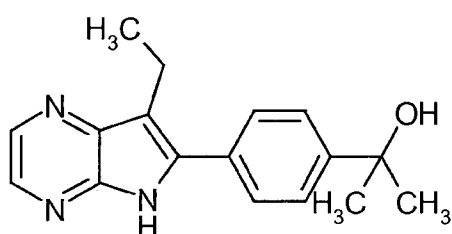
4. The method of claim 1, wherein the ocular related disorder is selected from: age related macular degeneration, diabetic retinopathy, and diabetic macular edema.

25

7. The method of claim 4, wherein the ocular disorder is diabetic macular edema.

8. The method of claim 1, wherein the compound of formula I is administered to a patient who is concurrently being treated with ranizumab.

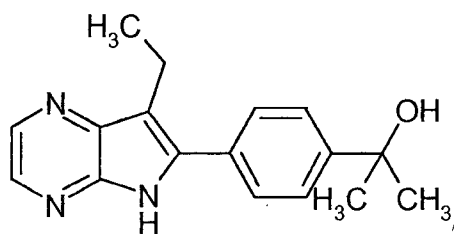
5 9. A pharmaceutical composition for treating macular degeneration, diabetic retinopathy,
or diabetic macular edema, comprising a compound of Formula I:



Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

10. The use of a compound of Formula I:



Formula I

20 for making a pharmaceutical composition for treating macular degeneration, diabetic
retinopathy, or diabetic macular edema.

43

11. A method of treating macular degeneration, diabetic retinopathy, or diabetic macular edema, comprising: administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a Syk kinase inhibitor.

TRATAMIENTO PARA TRASTORNOS RELACIONADOS CON LOS OJOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a métodos de terapia para pacientes humanos y no humanos que padecen de, o son susceptibles de, trastornos oculares tales como degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, y edema macular diabético.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Las proteína quinasas participan en los eventos de señalización que controlan la activación, crecimiento y diferenciación de las células en respuesta a mediadores extracelulares y a cambios en el medio. En general, estas quinasas se clasifican dentro de varios grupos; las que fosforilan preferentemente restos de serina y/o
15 treonina y las que fosforilan preferentemente restos de tirosina [S. K. Hanks y T. Hunter, FASEB. J., 1995, 9, páginas 576-596]. Las serina/treonina quinasas incluyen, por ejemplo, isoformas de proteína quinasas C [A. C. Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, páginas 28495-28498] y un grupo de quinasas dependientes de ciclina tales como cdc2 [J.Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, páginas 195-197]. Las
20 tirosina quinasas incluyen receptores de factores del crecimiento transmembrana tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico [S. Iwashita y M. Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, páginas 123-132], y quinasas citosólicas no asociadas a receptores tales como las quinasas p56lck, p59fyn, ZAP-70 y csk [C. Chan et. al., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, páginas 555-592].

25 Una actividad quinasa inapropiadamente elevada se ha implicado en muchas enfermedades debidas a una función celular anómala. Esto puede ocurrir de forma directa o indirecta, por ejemplo, por el fallo de los mecanismos de control apropiados para la quinasa, relacionado, por ejemplo, con mutación, sobreexpresión o una
30 activación inapropiada de la enzima; o por una sobre- o infraproducción de citoquinas o factores de crecimiento que también participan en la transducción de señales corriente arriba o corriente abajo de la quinasa. En todos estos casos, sería de esperar que la inhibición selectiva de la acción de la quinasa tuviera un efecto beneficioso.

35 Syk es una proteína tirosina quinasa citoplásmica de 72-kDa que se expresa en una

45

diversidad de células hematopoyéticas y es un elemento esencial en varias cascadas que acoplan receptores de antígenos a respuestas celulares. De esta manera, Syk juega un papel central en la señalización del receptor de IgE de alta afinidad, FcεR1, en mastocitos y en la señalización de receptores antigénicos en linfocitos T y B. Las

5 rutas de transducción de señales presentes en mastocitos, células T y células B tienen características comunes. El dominio de unión al ligando del receptor carece de actividad tirosina quinasa intrínseca. Sin embargo, interaccionan con subunidades de transducción que contienen motivos de activación basados en tirosina de

10 motivos están presentes tanto en las subunidades β como en las subunidades γ de FcεR1, en la subunidad ξ del receptor de células T (TCR) y en las subunidades IgGα e IgG β del receptor de células B (BCR). [N.S.van Oers y A.Weiss, Seminars in Immunology, 1995, 7, páginas 227-236] Tras la unión del antígeno y la multimerización, los restos de ITAM se fosforilan por proteínas tirosina quinasas de la

15 familia Src. Syk pertenece a una clase única de tirosina quinasas que tienen dos dominios de homología al dominio 2 de Src (SH2) en tándem y un dominio catalítico C terminal. Estos dominios SH2 se unen con alta afinidad a ITAM y esta asociación mediada por SH2 de Syk con un receptor activado estimula la actividad quinasa Syk y localiza Syk en la membrana plasmática.

20

La angiogénesis o la formación de nuevos vasos sanguíneos que crecen a partir de la vasculatura preexistente tiene una importancia central en el desarrollo embrionario y la organogénesis. Se observa una neovascularización aumentada anómala en la artritis reumatoide, retinopatía diabética y durante el desarrollo tumoral (Folkman, Nat. Med.,

25 1995, 1, 27-31.). La angiogénesis es un proceso complejo de múltiples etapas que incluye la activación, migración, proliferación y supervivencia de las células endoteliales. Ciertos estudios exhaustivos en el campo de la angiogénesis tumoral en las últimas dos décadas han identificado varios agentes terapéuticos que incluyen quinasas, proteasas e integrinas, que han tenido como resultado el descubrimiento de

30 muchos agentes anti-angiogénicos nuevos, incluyendo inhibidores de KDR de los que algunos están actualmente en evaluación clínica (Jekunen, et al Cancer Treatment Rev. 1997, 23, 263-286). Los inhibidores de la angiogénesis pueden usarse en situaciones de primera línea, adyuvantes e incluso preventivas para la aparición o reaparición de malignidades.

Causas importantes de pérdida de visión grave y ceguera son los trastornos relacionados con los ojos en los que el sistema vascular de los ojos está dañado o insuficientemente regulado. Las enfermedades relacionadas con los ojos que comprenden un aspecto de neovascularización son muchas en incluyen, por ejemplo, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, y edema macular diabético. Es probable que la pérdida de visión grave no sea consecuencia directa de la neovascularización, pero si del efecto de la neovascularización sobre la retina. La retina es una membrana ocular delicada en la cual se reciben las imágenes. Cerca del centro de la retina está la mácula lútea, un área oval de tejido retiniano en la que el sentido visual es el más agudo. La retina es más delicada en la fovea central, la depresión central situada en el centro de la mácula. El daño de la retina tal como la degeneración macular está directamente relacionado con la pérdida de visión. Si bien una causa común de desprendimiento de retina, desgarros de retina, y degeneración de retina es anormal, es decir, la vascularización, incontrolada, de diversos tejidos oculares, este no es el caso. Las complicaciones atróficas asociadas con degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética no proliferativa, y daño ocular inflamatorio no están asociadas con la neovascularización, pero pueden dar como resultado la pérdida de visión grave si no se tratan. Los trastornos asociados tanto con componentes neovasculares como atróficos, tales como degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética y edema macular diabético, son particularmente difíciles de tratar debido a la aparición de una amplia variedad de complicaciones. Véase Diabetic Retinopathy: A Review; June Chu y Yusuf Ali; Drug Development Research 69: 1-14 (2008); New Developments in Diabetic Retinopathy; Expert Rev. Ophthalmol. 2(6), 947-956 (2007); y Diabetic Retinopathy; Robert Frank; N. Engl. J. Med. 350; 1; 48-58 (2004).

Lo que se ha descubierto ahora está en una realización, un método de tratar profiláctica o terapéuticamente a un paciente por un trastorno relacionado con los ojos, en la que el método comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo. La administración a un individuo en riesgo de angiogénesis o vascularización anormal del ojo puede prevenir la angiogénesis anormal del ojo, especialmente la retina. El paciente está en riesgo de, o ha sido diagnosticado con, angiogénesis anormal del ojo, y se transforma mediante el

tratamiento con el compuesto de la invención de un estado susceptible a la enfermedad a un estado resistente a la enfermedad. Sin ser tratada, este tipo de enfermedad se caracteriza por la invasión de nuevos vasos sanguíneos en las estructuras del ojo, tales como la retina. Es una causa común de ceguera y está
5 implicada en aproximadamente veinte enfermedades del ojo. En la degeneración macular asociada con la edad, los problemas visuales asociados son causados por un crecimiento hacia adentro de capilares coroideos a través de defectos en la membrana de Bruch, con proliferación de tejido fibrovascular bajo el epitelio pigmentado retiniano. El daño angiogénico también se asocia con la retinopatía diabética y el edema macular
10 diabético.

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad degenerativa de la mácula (la retina central). Es la causa más común de pérdida de visión en los Estados Unidos en los pacientes de 50 años o mayores, y su prevalencia
15 aumenta con la edad. La DMAE está causada por el endurecimiento de las arterias que nutren la retina. Esto priva al tejido sensible de la retina del oxígeno y los nutrientes que necesita para funcionar y prosperar. Como resultado, la visión central se deteriora.

20 La degeneración macular varía ampliamente en gravedad. En el peor de los casos, provoca una pérdida completa de visión central, haciendo imposible la lectura o la conducción. Para otros, puede causar solamente una leve distorsión. Afortunadamente, la degeneración macular no causa ceguera total ya que no afecta a la visión periférica.

25 La DMAE se clasifica como húmeda (neovascular) o como seca (no neovascular). Aproximadamente el 10% de los pacientes que padecen de degeneración macular tienen DMAE húmeda. Este tipo se produce cuando se forman nuevos vasos para mejorar el suministro de sangre al tejido privado de oxígeno de la retina. Sin embargo,
30 los nuevos vasos son muy delicados y se rompen fácilmente, causando hemorragias y daño a los tejidos circundantes. Mientras que la DMAE húmeda representa una minoría significativa de los casos de DMAE se asocia con el 90% de la pérdida de visión significativa asociada con el trastorno.

35 Los tratamientos actuales para la DMAE se centran en que afectan a la

neovascularización que conduce a la pérdida de la visión asociada con la DMAE húmeda. Las actuales terapias bien establecidas y reconocidas son productos biológicos que se inyectan directamente en el ojo. Estas se enumeran en la Tabla 1. Estos tratamientos son caros, engorrosos y limitados por la dosis. Existe una clara
5 necesidad de terapias orales eficaces para este trastorno.

AGENTE	COMPañIA	MODO DE ACCIÓN	RUTA DE ADMINISTRACIÓN
Láser	Múltiple	Oclusión de vasos mediada por láser	Láser
Visudyne	Novartis	Oclusión de vasos mediada por radicales de oxígeno reactivo	Intravenosa a continuación activación láser
Macugen	EyeTech/OSI	Inhibidor anti-VEGF (ARN)	Intravítrea
Lucentis	Genetech Novartis	Anti-VEGF mAb	Intravítrea

TABLA 1

10

En vista de la situación actual con respecto a las terapias para el tratamiento de la degeneración macular, es evidente que existe una necesidad de terapias más eficaces y mejor toleradas.

15

La retinopatía diabética es un trastorno ocular que se subdivide en dos etapas. Hay una etapa no proliferativa, que normalmente ocurre primero, y una etapa proliferativa. La retinopatía diabética no proliferativa conduce frecuentemente a pérdida de visión en los pacientes debido a edema retiniano, en particular edema macular diabético, dando
20 esto como resultado un derrame vascular. El derrame macular focal y difuso ocurre como consecuencia de anomalías microvasculares, microaneurismas

intrarretinianos, cierre capilar, y hemorragias retinianas. Periodos prolongados de derrame vascular conducen en última instancia al espesamiento de la membrana basal y a la formación de exudados duros y blandos. La retinopatía diabética no proliferativa se caracteriza también por la pérdida de pericitos retinianos. La etapa proliferativa de la retinopatía diabética se caracteriza por neovascularización y crecimiento fibrovascular (es decir, formación de cicatrices que implican elementos gliales y fibrosos) de la retina o el nervio óptico sobre la superficie interna de la retina o la papila óptica o en la cavidad vítrea. La neovascularización retiniana es la causa principal de pérdida de visión asociada con la retinopatía diabética proliferativa.

10

Las aproximaciones actuales al tratamiento de angiogénesis y vascularización anormales en el ojo incluyen la terapia láser, que destruye algunos tejidos retinianos para preservar algo de visión. Sigue habiendo una clara necesidad de mejorar los métodos y agentes de prevención y tratamiento de dolencias que implican angiogénesis anormal y angiogénesis perniciosa tal como la angiogénesis patológica en los tejidos del ojo.

15

Dada la prevalencia de los trastornos relacionados con los ojos, sigue existiendo la necesidad de un tratamiento profiláctico y terapéutico eficaz de los trastornos relacionados con los ojos, en particular los trastornos relacionados con los ojos asociados tanto con complicaciones atróficas como neovasculares, tales como degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, y edema macular diabético. Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto y los métodos para tratar profilácticamente y terapéuticamente trastornos relacionados con los ojos. Esta y otras ventajas de la presente invención llegarán a ser evidentes a partir de la descripción detallada proporcionada en la presente memoria.

20

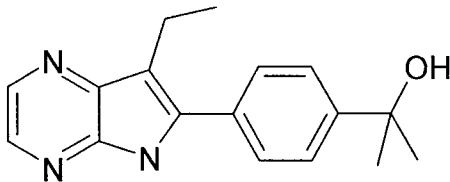
25

COMPENDIO DE LA INVENCION

30

La presente invención se refiere a un método de tratar la degeneración macular, y más específicamente la degeneración macular asociada a la edad, utilizando un compuesto de Fórmula I:

50



Fórmula I

5 Esta invención se refiere a un azaindol sustituido de Fórmula I, que ahora se ha encontrado que es activo en la inhibición de la degeneración macular en modelos animales.

Otro aspecto de la presente invención es un tratamiento para la DMAE húmeda.

10 El compuesto de Fórmula I se puede utilizar como un tratamiento oral eficaz para la AMD. Además prevemos, basándonos en nuestros datos, que los inhibidores Syk en general pueden ser agentes útiles para el tratamiento de este trastorno. Los datos para estas conclusiones se exponen a continuación.

15 Otro aspecto de la presente invención es un método de tratar la retinopatía diabética administrando a un paciente que lo necesita, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

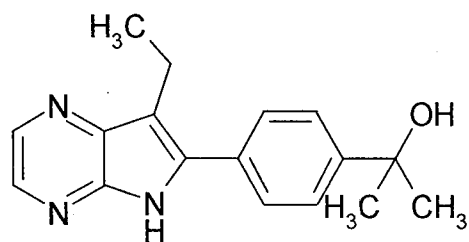
20 Aún otro aspecto de la presente invención es un método de tratar el edema macular diabético administrando a un paciente que lo necesita, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

Aún otro aspecto de la presente invención es un tratamiento para la degeneración macular, retinopatía diabética o edema macular diabético tratando a un paciente con
25 un inhibidor Syk en general.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30 Así, en un aspecto, la presente invención se refiere a tratamientos terapéuticos y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula general (I):

51



(I)

5 que también puede conocerse como: 2-[4-(7-Etil-5H-pirrólo[2,3-b]pirazin-6-il)-fenil]-propan-2-ol. La síntesis de este compuesto es conocida por los expertos en la técnica a partir de su publicación en la solicitud internacional WO 2008/033798. A partir de esta publicación también se sabe que este compuesto es un inhibidor Syk.

10 En la presente memoria descriptiva, la expresión "compuesto de la invención", y expresiones equivalentes, pretenden incluir un compuesto de fórmula general (I) como se ha descrito anteriormente en este documento, incluyendo dicha expresión los profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, cuando el contexto lo permita. Análogamente, la referencia a intermedios,
 15 reivindicados o no por sí mismos, pretende incluir sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita. Por claridad, se indican a veces en el texto ejemplos concretos cuando el contexto así lo permita, pero estos ejemplos son puramente ilustrativos y no pretenden excluir otros ejemplos cuando el contexto lo permita.

20 Definiciones

Tal como se ha usado anteriormente y a lo largo de la descripción de la invención, debe entenderse que los siguientes términos y expresiones, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:-

25 "Paciente" incluye tanto seres humanos como otros mamíferos.

La expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen los que se rompen fácilmente en el cuerpo humano para

dejar el compuesto parental o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los obtenidos a partir de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenilo tiene
5 ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Los ésteres ejemplares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos, etilsuccinatos y similares.

"Profármacos farmacéuticamente aceptables", como se usa en la presente memoria, se refiere a los profármacos de los compuestos de la presente invención que son,
10 dentro del alcance de un criterio médico razonable, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable y eficaces para el uso deseado de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente in vivo para producir un compuesto
15 parental de la fórmula anterior, por ejemplo por hidrólisis en la sangre. Los grupos funcionales que pueden transformarse rápidamente, por escisión metabólica, in vivo forman una clase de grupos reactivos con el grupo carboxilo de los compuestos de esta invención. Incluyen, pero sin limitación, grupos tales como alcanilo (tales como acetilo, propanilo, butanoilo y similares), aroilo no sustituido y sustituido (tales como
20 benzoilo y benzoilo sustituido), alcoxicarbonilo (tales como etoxicarbonilo), trialkilsililo (tales como trimetilo y trietilsililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tales como succinilo) y similares. Gracias a la facilidad con la que los grupos escindibles metabólicamente de los compuestos de esta invención se escinden in vivo, los compuestos que llevan tales grupos actúan como profármacos. Los compuestos
25 que llevan los grupos escindibles metabólicamente tienen la ventaja de que pueden mostrar una mejor biodisponibilidad como resultado de la mayor solubilidad y/o velocidad de absorción otorgada por el compuesto parental en virtud de la presencia del grupo metabólicamente escindible. Se proporciona un análisis minucioso en Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology; K. Widder et al., Ed., Academic Press, 42, 309-396 (1985); Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen y H. Bandaged, ed., capítulo 5; "Design and Applications of Prodrugs" 113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgard, 8, 1-38, (1992); *J. Pharm. Sci.*, 77, 285 (1988); *Chem. Pharm. Bull.*, N. Nakeya et al., 32, 692 (1984); Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi y V.
30 Stella, 14 A.C.S. Symposium Series and Bioreversible Carriers en Drug Design, E.B.
35

53

Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, que se incorporan en la presente memoria como referencia.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos y a las sales de adición de bases, relativamente no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos. En particular, las sales de adición de ácidos pueden prepararse haciendo reaccionar de forma separada el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de esta manera. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen las sales hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metileno-bis- β -hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos, laurilsulfonato y similares. Véase, por ejemplo S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977). También pueden prepararse sales de adición de base haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada y aislando la sal formada de esta manera. Las sales de adición de base incluyen sales de metales y sales de aminas farmacéuticamente aceptables. Las sales de metales adecuadas incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio y aluminio. Se prefieren las sales de sodio y potasio. Las sales de adición de base inorgánica adecuadas se preparan a partir de bases de metales que incluyen hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc y similares. Las sales de adición de bases de amina adecuadas se preparan a partir de aminas que tienen suficiente basicidad para formar una sal estable, y preferiblemente incluyen las aminas que se usan con frecuencia en la química medicinal debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso en medicina, amoniaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'- dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina,

tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina, dicitclohexilamina y similares.

REALIZACIONES

5

Con referencia a las invenciones descritas en la presente memoria, a continuación se dan realizaciones particulares de la misma.

Una realización particular según la invención es el tratamiento de degeneración macular administrando a un paciente que lo necesita, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

Otra realización particular según la invención es el tratamiento de degeneración macular administrando a un paciente que lo necesita, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor Syk.

Una realización preferida según la invención es cuando la degeneración macular es degeneración macular asociada a la edad y la cantidad eficaz es de un compuesto de la Fórmula I.

20

Otra realización preferida según la invención es cuando la degeneración macular es degeneración macular asociada a la edad y la cantidad eficaz es de un inhibidor Syk.

Otra realización según la invención es el tratamiento de la retinopatía diabética administrando a un paciente que lo necesita, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

25

Otra realización según la invención es el tratamiento del edema macular diabético administrando a un paciente que lo necesita, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

30

Los compuestos de la invención opcionalmente se suministran como sales. Las sales farmacéuticamente aceptables tienen interés particular puesto que son útiles para administrar los compuestos anteriores para propósitos médicos. Las sales que no son farmacéuticamente aceptables son útiles en procedimientos de fabricación, para

35

SS

propósitos de aislamiento y purificación, y en algunos casos, para usar para separar formas estereoisómeras de los compuestos de la invención. Esto último es particularmente cierto para sales de amina preparadas a partir de aminas ópticamente activas.

5

Un aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende, una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que sea eficaz, en y de sí misma, para la utilización en una politerapia beneficiosa, ya que incluye una pluralidad de ingredientes activos que pueden utilizarse de acuerdo con la invención.

15 La cantidad del compuesto de Fórmula I en cualquiera de las aplicaciones anteriores puede ser una cantidad farmacéuticamente eficaz, una cantidad eficaz subóptima, o sus combinaciones, siempre que la combinación final de ingredientes comprenda una cantidad farmacéuticamente eficaz de los compuestos que es eficaz para tratar o prevenir la degeneración macular, retinopatía diabética, o edema macular diabético en
20 un paciente.

Eficacia In-Vivo del Compuesto de Fórmula I en Modelos de Trastornos Relacionados con los Ojos tales como DMAE

25

Están disponibles varios modelos de DMAE húmeda en roedor y conejo. La eficacia pre-clínica del compuesto de Fórmula I se evaluó en un modelo de degeneración macular inducida por láser en la rata. En este modelo se induce la lesión en la retina de la rata mediante un haz láser focalizado. Esta lesión da como resultado
30 vascularización e inflamación, y la subsiguiente formación de una placa sobre la retina que se asocia con la pérdida de visión. La capacidad de los tratamientos con un compuesto de Fórmula I para inhibir el tamaño y espesor de tales placas sirve como indicador del potencial para el tratamiento de pacientes de DMAE húmeda. Se utilizó un láser de kriptón para irradiar la retina de un ojo de rata a 75 micrones durante 0,1
35 segundos, en cada uno de 3-4 puntos. De los días 1 a 14, a las ratas irradiadas se les

dosificó dos veces al día el compuesto de Fórmula I peroralmente (b.i.d. PO). Las dosis utilizadas fueron 3 mg/kg, 10 mg/kg, y 30 mg/kg de peso corporal. A un grupo de tratamiento adicional se le dio el vehículo del compuesto oral, también en administración b.i.d. PO. Se utilizó un control positivo con 0,5 mg de triamcinolona administrada en el subtendón intraocular. A los 14 días después de tal irradiación, la rata fue perfundida con FITC-dextrano (dextrano marcado con isotiocianato de fluoresceína) y se extrajeron los ojos para evaluación. La evaluación fue mediante oftalmoscopia y angiografía con fluoresceína. Los datos con el compuesto de Fórmula I en este modelo demostraron que el compuesto reducía significativamente el espesor de la placa a 30 y 10 mg/kg b.i.d. PO. Estos resultados fueron significativamente mejores que los que se observaron con el control positivo de triamcinolona (inyección intravítrea de un esteroide). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tratamiento	% de Inhibición de Placa	Significación
Vehículo	0	
3 mg/kg de compuesto de Fórmula I	12	
10 mg/kg de compuesto de Fórmula I	36	p<0,003
30 mg/kg de compuesto de Fórmula I	33	p<0,0006
0.5 mg de triamcinolona	26	p<0,0245

TABLA 2

Otro aspecto de la presente invención descrito en la presente memoria es un método para tratar a pacientes que padecen de o son susceptibles de degeneración macular, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor Syk. Las referencias en la presente memoria a "tratar o tratamiento" se deben entender que incluyen la terapia profiláctica para prevenir o inhibir un trastorno, así como el tratamiento de un paciente para aliviar o mejorar un trastorno que tiene el paciente. "Cantidad eficaz" se usa para describir una cantidad del compuesto de la presente invención eficaz dentro del alcance del criterio biológico razonable, adecuada para usar en contacto con las células de seres humanos y otros mamíferos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que corresponde a una

57

relación beneficio/riesgo razonable en el tratamiento y que por lo tanto produce el efecto terapéutico deseado.

Un aspecto particular de la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para administrar en forma de una composición farmacéutica, aunque el compuesto se puede administrar solo. "Composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula I, y al menos un componente seleccionado del grupo que comprende vehículos, diluyentes, revestimientos, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservantes, cargas, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes estabilizadores de emulsión, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de perfume, agentes colorantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, otros agentes terapéuticos, agentes lubricantes, agentes para retrasar o promover la adsorción y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas farmacéuticas. Las composiciones se pueden presentar en forma de comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires o jarabes. Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol y sorbitán polioxietilénicos, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias. Los ejemplos de agentes antibacterianos y antifúngicos para la prevención de la acción de microorganismos incluyen parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Los ejemplos de agentes isotónicos incluyen azúcares, cloruro sódico, y similares. Los ejemplos de agentes que retrasan la adsorción para prolongar la absorción incluyen monoestearato de aluminio y gelatina. Los ejemplos de agentes que promueven la adsorción para mejorar la absorción incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes, vehículos, agentes solubilizantes, emulsionantes y estabilizadores de emulsión incluyen agua, cloroformo, sacarosa, etanol, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, benzoato de bencilo, polioles, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, dimetilformamida, Tween® 60, Span® 60, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico, ésteres de ácido graso de sorbitán, aceites vegetales (tales como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva,

aceite de ricino y aceite de sésamo) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo y similares, o mezclas adecuadas de estas sustancias. Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar de leche, citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico. Los ejemplos de agentes disgregantes incluyen almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato sódico, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

Se pueden usar otros agentes terapéuticos en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyendo otros antiagentes. Los agentes terapéuticos usados en combinación con un compuesto de la presente invención, se pueden administrar por separado, simultánea o secuencialmente. Los agentes terapéuticos usados en combinación con un compuesto de la presente invención, se pueden administrar por separado, simultánea o secuencialmente. La elección de material en la composición farmacéutica distinto del compuesto de fórmula I, en general se determina de acuerdo con las propiedades químicas del compuesto activo, tales como la solubilidad, el modo particular de administración y las condiciones que hay que observar en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, para preparar comprimidos pueden usarse excipientes tales como lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y agentes disgregantes tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco.

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas variadas tales como comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires o jarabes.

La expresión "forma farmacéutica líquida" se refiere a que la dosis de compuesto activo a administrar al paciente está en forma líquida, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes.

Las composiciones sólidas también pueden emplearse como cargas en cápsulas de

gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

5 Cuando se usan suspensiones acuosas, éstas pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión.

10 La fase oleosa de la composición farmacéutica en emulsión puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otra manera como un emulgente), convenientemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. En una realización particular, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. Conjuntamente, el(los) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen la cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la
15 grasa constituyen la base de ungüento emulsionante que constituye la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihidroxiílico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos
20 hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas, de forma deseable, pueden incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas.

25 La elección de aceites o grasas adecuadas para una formulación se basa en la obtención de las propiedades deseadas. De esta manera, la crema preferiblemente debe ser un producto no graso, que no manche y que sea lavable, con una consistencia adecuada para evitar las fugas de los tubos u otros envases. Pueden usarse ésteres de alquilo mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como
30 miristato de diisopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP. Éstos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

En la práctica, un compuesto/composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse en una formulación adecuada para seres humanos y otros animales mediante administración tópica o sistémica, incluyendo la administración oral, mediante inhalación, rectal, nasal, bucal, sublingual, vaginal, colónica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), intracisternal e intraperitoneal. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, según la afección del destinatario.

La expresión "formas de dosificación farmacéuticamente aceptables" se refiere a formas farmacéuticas del compuesto de la invención e incluye, por ejemplo, comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas, incluyendo suspensiones, pulverizaciones, inhalantes, comprimidos, comprimidos para chupar, emulsiones, soluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyección, incluyendo las preparaciones de liposomas. Las técnicas y formulaciones pueden encontrarse, en general, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Las "formulaciones adecuadas para la administración oral" se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de un polvo o gránulos; como una disolución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido puede prepararse por compresión o por moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos de compresión pueden prepararse por compresión en una máquina adecuada del principio activo en forma fluida tal como en forma de polvo o de gránulos, opcionalmente mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden obtenerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla de los compuestos en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo presente en su interior.

Las composiciones sólidas para administración rectal incluyen supositorios formulados

de acuerdo con métodos conocidos y que contienen al menos un compuesto de la invención.

Si se desea y para conseguir una distribución más eficaz, los compuestos pueden microencapsularse o asociarse a sistemas de liberación lenta o de liberación dirigida tales como matrices poliméricas biocompatibles y biodegradables (por ejemplo, poli(d,l-lactida co-glicolida)), liposomas y microesferas, e inyectarse por vía subcutánea o intramuscular por una técnica denominada depósito subcutáneo o intramuscular para proporcionar la liberación lenta continua del compuesto o compuestos durante un periodo de 2 semanas o más. Los compuestos pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por medio de la incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

Las "formulaciones adecuadas para administración oral" se refieren a formulaciones que están en una forma adecuada para administrarse por vía oral a un paciente. Las formulaciones se pueden presentar como unidades discretas en forma de cápsulas, sellos o comprimidos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de un polvo o gránulos; como una disolución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Las "formulaciones adecuadas para administración parenteral" se refieren a formulaciones que están en una forma adecuada para administrarse por vía parenteral a un paciente. Las formulaciones son estériles e emulsiones, suspensiones o soluciones de inyección acuosas o no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y agentes espesantes y antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que las formulaciones sean isotónicas y tengan un pH ajustado convenientemente, con la sangre del receptor deseado.

Las "formulaciones adecuadas para administración sistémica" se refieren a formulaciones que están en una forma adecuada para administrarse sistémicamente a un paciente. La formulación preferiblemente se administra por inyección, incluyendo la

transmuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea. Para inyección, los compuestos de la presente invención se formulan en soluciones líquidas, en particular en tampones fisiológicamente compatibles tales como disolución de Hank o disolución de Ringer. Además, los compuestos pueden formularse en forma sólida y redisolverse o suspenderse inmediatamente antes del uso. También se incluyen las formas liofilizadas. La administración sistémica también puede ser por vía transmucosa o transdérmica, o los compuestos se pueden administrar por vía oral. Para la administración por vía transmucosa o transdérmica, se usan en la formulación agentes penetrantes adecuados para la barrera que se va a penetrar. En general dichos agentes penetrantes son conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración por vía transmucosa, sales biliares, y derivados del ácido fusídico. Además, se pueden usar detergentes para facilitar la permeación. La administración por vía transmucosa se puede llevar a cabo mediante el uso de pulverizadores nasales, por ejemplo, o supositorios. Para la administración oral, los compuestos se formulan en formas de administración oral convencionales tales como cápsulas, comprimidos y tónicos.

Las "formulaciones adecuadas para administración tópica" se refieren a formulaciones que están en una forma adecuada para administrarse por vía tópica a un paciente. La formulación puede presentarse como una pomada tópica, ungüento, polvos, pulverizaciones e inhalantes, geles (basados en agua o en alcohol), cremas, como se conoce generalmente en la técnica, o incorporarse en una base de matriz para aplicarse en un parche, que permitiría la liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base parafínica o con una base de pomada miscible en agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen gotas oftálmicas en las que el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

La expresión "forma de dosificación sólida" significa que la forma de dosificación del compuesto de la invención está en forma sólida, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, grageas o gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto de la invención se mezcla con al menos un excipiente (o vehículo) inerte habitual tal como citrato sódico o fosfato dicálcico o (a) cargas o diluyentes, tales como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, tales como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, (c) humectantes, tales como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes tales como, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato sódico, (e) agentes para retrasar la disolución, tales como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción, tales como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, tales como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) adsorbentes, tales como por ejemplo, caolín y bentonita, (i) lubricantes, tales como por ejemplo, talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, (j) agentes opacificadores, (k) agentes tamponantes y agentes que liberan el compuesto o compuestos de la invención en una cierta parte del tracto intestinal de una manera retardada.

Los niveles de dosificación reales del(de los) ingrediente(s) activo(s) en las composiciones de la invención pueden variarse para obtener una cantidad del(de los) ingrediente(s) activo(s) que sea(n) eficaz(eficaces) para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición concreta y un método de administración al paciente. Un nivel de dosificación seleccionado para cualquier paciente concreto, por lo tanto, depende de una diversidad de factores, incluyendo el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración deseada del tratamiento, la etiología y gravedad de la enfermedad, el estado, peso, sexo, dieta y edad del paciente, el tipo y potencia de cada ingrediente activo, las velocidades de absorción, metabolismo y/o excreción y otros factores.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas puede estar en cantidades, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y preferiblemente de 0,01 a 10 mg/kg/día. Por ejemplo, en un adulto, las dosis son

generalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día por inhalación, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, preferentemente de 0,1 a 70, más especialmente de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal por día por administración oral, y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50, preferentemente de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal por día por administración intravenosa. El porcentaje de principio activo en una composición puede variarse, aunque debería constituir una proporción de modo que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener tales cantidades de tales submúltiplos de las mismas como puedan usarse para constituir la dosis diaria. Obviamente, pueden administrarse varias formas de dosificación unitaria aproximadamente al mismo tiempo. Una dosis puede administrarse con tanta frecuencia como sea necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder con rapidez a una dosis mayor o menor y pueden encontrar adecuada una dosis de mantenimiento mucho más débil. Para otros pacientes, puede ser necesario proporcionar tratamientos a largo plazo en la proporción de 1 a 4 dosis al día, de acuerdo con los requisitos fisiológicos de cada paciente en particular. Se entiende que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis diarias.

20

Las formulaciones pueden prepararse en forma de dosificación unitaria mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

25

Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados con tapones elastoméricos, y pueden conservarse en un estado secado por congelación (lío filizado) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección improvisada pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

35

Los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la presente invención presentan actividades farmacológicas marcadas según los ensayos descritos en la bibliografía y con la presente memoria, cuyos resultados se cree que coinciden con la actividad farmacológica en seres humanos y en otros mamíferos.

5

Las reacciones químicas descritas en las referencias citadas anteriormente están descritas en general en términos de su aplicación más amplia para preparar los compuestos de esta invención. Ocasionalmente, las reacciones pueden no ser aplicables ya que se describen para cada compuesto incluido en el alcance de los compuestos descritos en la presente memoria. Los compuestos para los que esto ocurre, los reconocerán fácilmente los expertos en la técnica. En todos los casos, o bien las reacciones se pueden llevar a cabo satisfactoriamente por modificaciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, por protección adecuada de grupos que interfieren, por cambio a reactivos convencionales alternativos, por modificación rutinaria de las condiciones de reacción, y similares, o bien se podrán aplicar otras reacciones alternativas descritas en la presente memoria o por lo demás convencionales, para preparar los correspondientes compuestos de esta invención. En todos los métodos de preparación, todos los productos de partida son conocidos o se pueden preparar fácilmente a partir de productos de partida conocidos.

20

El régimen de tratamiento de un paciente que padece una degeneración macular con los compuestos y/o composiciones de la presente invención, se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, que incluyen la edad, peso, sexo, dieta y estado médico del paciente, la gravedad de la invención, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como actividad, eficacia, farmacocinética y perfiles toxicológicos de los compuestos particulares empleados, y si se utiliza un sistema de suministro de fármaco. La administración de las combinaciones de fármacos descritas en la presente memoria, en general debe continuarse a lo largo de un periodo aceptable, que indique que se ha controlado o erradicado. Se puede hacer el seguimiento rutinario de los pacientes sometidos a tratamiento con las combinaciones de fármacos descritas en la presente memoria mediante oftalmoscopia para determinar la eficacia de la terapia. El análisis continuo de los datos obtenidos por estos métodos permite modificar el régimen de tratamiento durante la terapia, de modo que se administren las cantidades óptimas de cada componente en la combinación, y así se pueda determinar también la

30

35

duración del tratamiento. Así, el régimen de tratamiento/esquema de dosificación se puede modificar racionalmente a lo largo del curso de la terapia, de modo que se administren las cantidades más bajas de cada uno de los compuestos usados en la combinación, que presenten juntos una eficacia satisfactoria, y de modo que la
5 administración de dichos compuestos en combinación se continúe sólo el tiempo que sea necesario para tratar la degeneración macular, retinopatía diabética, o edema macular diabético de forma satisfactoria.

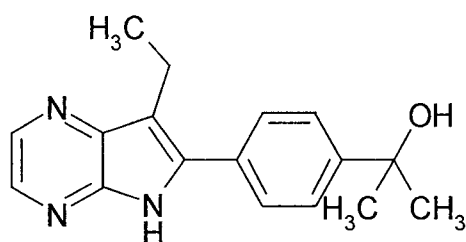
Un aspecto de la presente invención abarca el uso de combinaciones de inhibidores
10 anti-VEGF y de compuestos que tienen actividad Syk como se ha descrito anteriormente para tratar o prevenir la degeneración macular, en la que uno o más de estos compuestos están presentes en una cantidad farmacéuticamente eficaz, y el o los otros están presentes en una cantidad o cantidades farmacéuticamente eficaces subclínicas o una cantidad o cantidades eficaces debido a sus efectos aditivos o
15 sinérgicos. Según se usa en la presente memoria, la expresión "efecto aditivo" describe el efecto combinado de dos (o más) agentes farmacéuticamente activos que es igual a la suma del efecto de cada agente administrado solo. Un "efecto sinérgico" es uno en el que el efecto combinado de dos (o más) agentes farmacéuticamente activos es mayor que la suma del efecto de cada agente administrado solo.

20

La presente invención puede llevarse a la práctica en otras formas específicas manteniendo su espíritu o sus atributos esenciales.

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratar a un paciente por un trastorno relacionado con los ojos, en el que el método comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I,
- 5



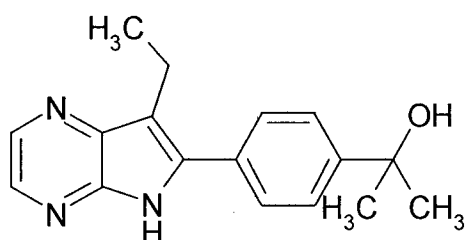
Fórmula I'

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el trastorno relacionado con los ojos es la neovascularización ocular.
- 15 3. El método de la reivindicación 2, en el que el trastorno relacionado con los ojos es la neovascularización ocular de la retina.
4. El método de la reivindicación 1, en el que el trastorno relacionado con los ojos se selecciona de: degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, y
- 20 edema macular diabético.
5. El método de la reivindicación 4, en el que el trastorno ocular es la degeneración macular asociada a la edad.
- 25 6. El método de la reivindicación 4, en el que el trastorno ocular es la retinopatía diabética.
7. El método de la reivindicación 4, en el que el trastorno ocular es el edema macular diabético.

68

8. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I se administra a un paciente que está siendo concurrentemente tratado con ranizumab.

5 9. Una composición farmacéutica para tratar la degeneración macular, retinopatía diabética, o edema macular diabético, que comprende un compuesto de Fórmula I:

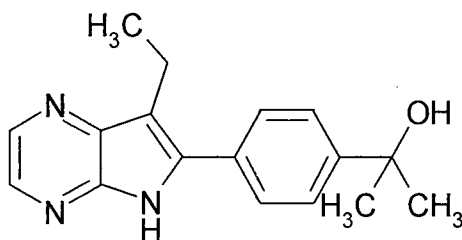


Fórmula I

10

o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

10. El uso de un compuesto de Fórmula I:



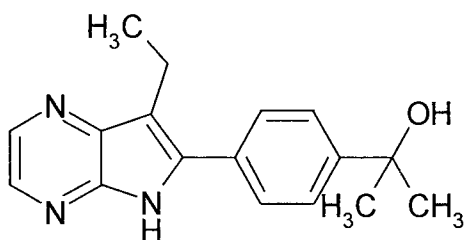
15

Fórmula I

para fabricar una composición farmacéutica para tratar la degeneración macular, retinopatía diabética, o edema macular diabético.

20

11. Un método de tratar la degeneración macular, retinopatía diabética, o edema macular diabético, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de cinasa Syk.

RESUMEN

Fórmula I

Se describe un tratamiento para trastornos relacionados con los ojos, tales como la degeneración macular, y preferentemente degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, y edema macular diabético, utilizando un compuesto de Fórmula I.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/036119

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4985 A61P27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/142368 A1 (XIAO XIAO-YI [US] ET AL) 21 June 2007 (2007-06-21) abstract paragraph [0069] page 70; table 4	11
Y	claims 1,10,11,13	1-11
X	WANG ET AL: "Receptor tyrosine kinase inhibitors AG013764 and AG013711 reduce choroidal neovascularization in rat eye" EXPERIMENTAL EYE RESEARCH, ACADEMIC PRESS LTD., LONDON, vol. 84, no. 5, 19 April 2007 (2007-04-19), pages 922-933, XP022030299 ISSN: 0014-4835	11
Y	abstract page 8, lines 17-19,27-30	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 May 2009

Date of mailing of the international search report

15/06/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Garabatos-Perera, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/036119

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KORNBERG L J ET AL: "Focal adhesion kinase overexpression induces enhanced pathological retinal angiogenesis" INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY AND VISUAL SCIENCE 200412 US, vol. 45, no. 12, December 2004 (2004-12), pages 4463-4469, XP002527044 ISSN: 0146-0404	11
Y	abstract page 4467; figure 4	1-11
X	KINOSE FUMI ET AL: "Inhibition of retinal and choroidal neovascularization by a novel KDR kinase inhibitor." MOLECULAR VISION 2005, vol. 11, 2005, pages 366-373, XP002527045 ISSN: 1090-0535	11
Y	abstract page 366, left-hand column, lines 1-13	1-11
X	TAKEDA ATSUNOBU ET AL: "Suppression of experimental choroidal neovascularization utilizing KDR selective receptor tyrosine kinase inhibitor." GRAEFE'S ARCHIVE FOR CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY, vol. 241, no. 9, September 2003 (2003-09), pages 765-772, XP002527046 ISSN: 0721-832X	11
Y	abstract	1-11
X	WO 01/62252 A (MERCK & CO INC [US]; FRALEY MARK E [US]; HARTMAN GEORGE D [US]; HUNGAT) 30 August 2001 (2001-08-30)	11
Y	abstract page 30, lines 13-18 claims 1,12-15,18	1-11
Y	US 2004/009983 A1 (COX PAUL J [US] ET AL) 15 January 2004 (2004-01-15) abstract claim 44	1-11
P,Y	WO 2008/033798 A (SANOFI AVENTIS [FR]; GILLESPIY TIMOTHY A [US]; EYNOTT PAUL [US]; ALLEN) 20 March 2008 (2008-03-20) the whole document	1-11

72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

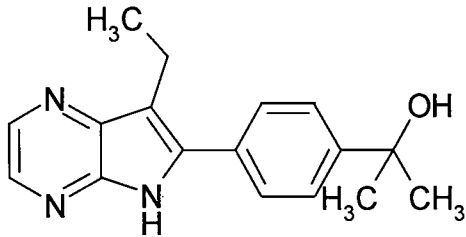
PCT/US2009/036119

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007142368 A1	21-06-2007	AU 2006297120 A1	12-04-2007
		CA 2622352 A1	12-04-2007
		EP 1928456 A2	11-06-2008
		JP 2009510107 T	12-03-2009
		KR 20080055971 A	19-06-2008
		WO 2007041358 A2	12-04-2007
WO 0162252 A	30-08-2001	AU 778417 B2	02-12-2004
		AU 3981401 A	03-09-2001
		CA 2400923 A1	30-08-2001
		EP 1259236 A1	27-11-2002
		JP 2003523390 T	05-08-2003
US 2004009983 A1	15-01-2004	US 2004198737 A1	07-10-2004
WO 2008033798 A	20-03-2008	AR 062745 A1	03-12-2008
		AU 2007296592 A1	20-03-2008
		CL 26172007 A1	16-05-2008
		CR 10636 A	20-03-2009
		UY 30584 A1	02-05-2008

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad 61/035,073 (32) Fecha 10/03/2008 (33) País US		(51) Int Cl: A61K 031/4985 (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es) THOMAS OLIGINO Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10/10/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 05/03/2009 No. de solicitud PCT/US2009/036119		(87) Publicación internacional Fecha: 17/09/2009 N° publicación: WO 2009/114373 A1	
(54) Titulo: TRATAMIENTO PARA TRASTORNOS RELACIONADOS CON LOS OJOS			

Reivindicación(es):

1. Un método de tratar a un paciente por un trastorno relacionado con los ojos, en el que el método comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I,



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el trastorno relacionado con los ojos es la neovascularización ocular.

3. El método de la reivindicación 2, en el que el trastorno relacionado con los ojos es la neovascularización ocular de la retina.

4. El método de la reivindicación 1, en el que el trastorno relacionado con los ojos se selecciona de: degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, y edema macular diabético.

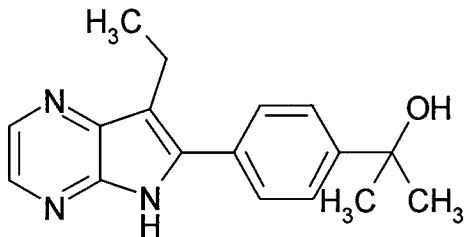
5. El método de la reivindicación 4, en el que el trastorno ocular es la degeneración macular asociada a la edad.

6. El método de la reivindicación 4, en el que el trastorno ocular es al retinopatía diabética.

7. El método de la reivindicación 4, en el que el trastorno ocular es el edema macular diabético.

8. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I se administra a un paciente que está siendo concurrentemente tratado con ranizumab.

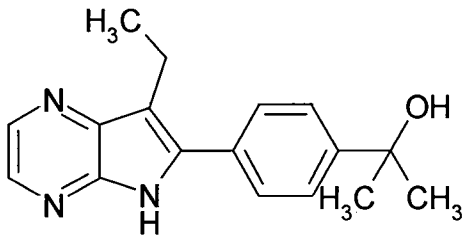
9. Una composición farmacéutica para tratar la degeneración macular, retinopatía diabética, o edema macular diabético, que comprende un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

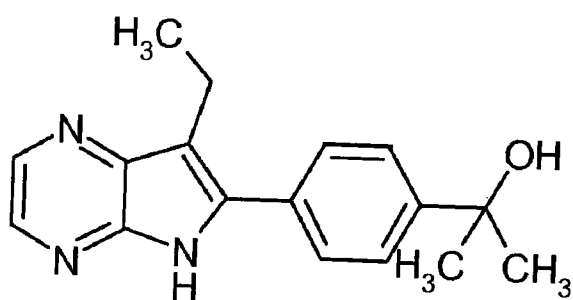
10. El uso de un compuesto de Fórmula I:



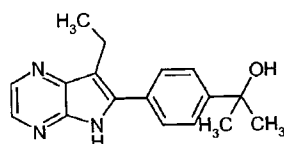
Fórmula I

para fabricar una composición farmacéutica para tratar la degeneración macular, retinopatía diabética, o edema macular diabético.

Nota: Retiro Arte 12x12
por publicar.



(I)



(I)

75

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-108103-00000-0000

Fecha: 2010-09-01 16:49:51

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 76

NIT : 8001

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 69,415

FECHA : AGOSTO 23 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754327	156798795	23/08/2010	63,297,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cofo: 34775-845-344-0.

76

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001760

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-108103- -00000-0000

Fecha: 2010-09-01 16:49:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 69,485
FECHA : AGOSTO 23 DE 2010

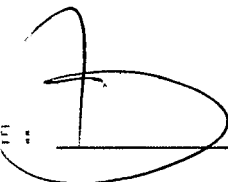
**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754327	156798795	23/02/2010	83,297,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SOM: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 54775 - 841-144-0

99



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-108103- -00000-0000

Fecha: 2010-09-01 16:49:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐ Indicación que se solicita una PCT

☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	10 108103
	Solicitud internacional	PCT/US2009/036119
	Fecha inicio fase nacional	10/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

№ 1.4063

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 108103

79

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 OCT. 2018
adpa11