



No. 11-157425- -00000-0000

Fecha: 2011-11-18 10:59:51

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 66

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 66



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ COMPUESTO ANTICANCERIGENO Y COMPOSICION FARMACEUTICA QUE

LO CONTIENE

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI

DOMICILIO _____ PARIS, FRANCIA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-157425- -00000-0000
Fecha: 2011-11-18 10:59:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: 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.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Jean-Christophe CARRY
Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

3. Francois CLERC
Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

5. Sylvie GONTIER
Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

7. Sylvette LACHAUD
Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

2. Michel CHEVE
Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

4. Cécile COMBEAU
Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

6. Alain KRICK
Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

8. Laurent SCHIO
Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)

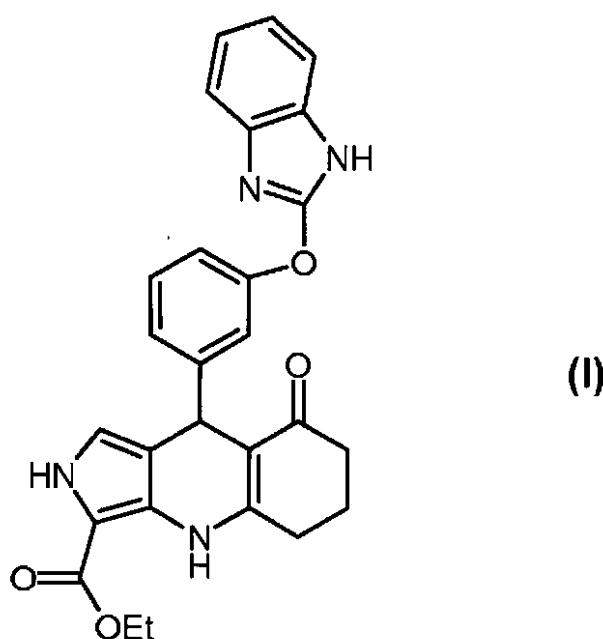
Solicitud Internacional No. PCT/FR2010/050948
Publicación Internacional No. WO 2010/133794 A1

Fecha: 17 de mayo de 2010
Fecha: 25 de noviembre de 2010

6	Título (54) <u>COMPUESTO ANTICANCERÍGENO Y COMOPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO CONTIENE</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 235/026</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>FR</u>	(32) Fecha <u>18 de mayo de 2009</u>
			(31) Número de Solicitud <u>0902392</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>11-108622</u> Comprobante de pago No.: <u>11-108623</u> Comprobante de pago No.: <u>11-108569</u>		Fecha: <u>08 de noviembre de 2011</u> Fecha: <u>08 de noviembre de 2011</u> Fecha: <u>08 de noviembre de 2011</u>
10	Anexos:		
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.		
☒	Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$135.000.00		
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.		
☒	Poder, si fuere el caso de SANOFI .		
☒	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
☐	Declaraciones.		
☐	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☒	Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/133794 A1.		
☒	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 PAEZ

FIRMA :

LuZ Clemencia De PaeZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/133794 A1

Descripción:

Páginas 25 español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Forma **PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción de un cambio de nombre del solicitante
SANOFI-AVENTIS por **SANOFI**.

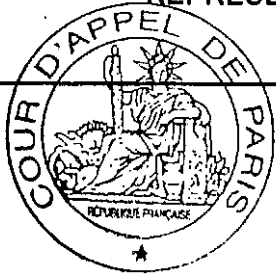
4. ☒ Extracto de publicación.

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF- ATTORNEY



Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

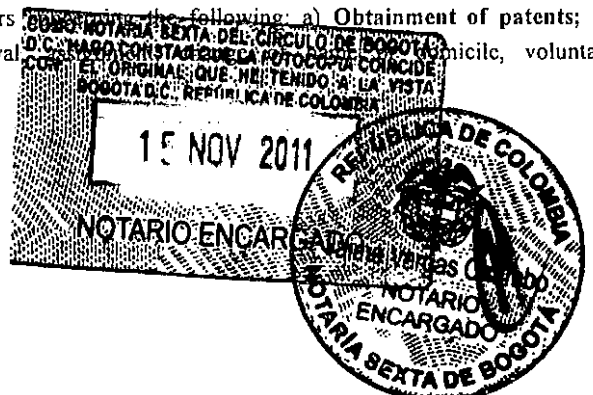
domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante 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; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters comprising the following: a) Obtainment of patents; its renewal, transfer, change of name or domicile, voluntary



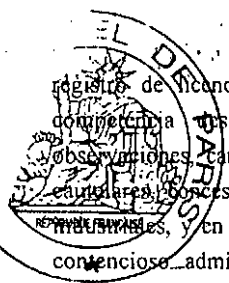
COUR D'APPEL

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

15 NOV 2011

NOTARIO ENCARGADO





registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos comerciales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 9th of May 2011

en/in Paris

for/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

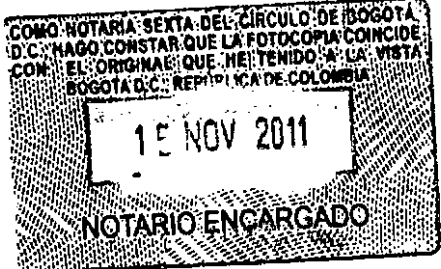
SANOFI
174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

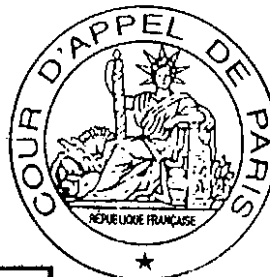
Firma

Signature

Je soussigné M^r **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} **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. BAILEY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

24 JUIN 2011

6. le

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

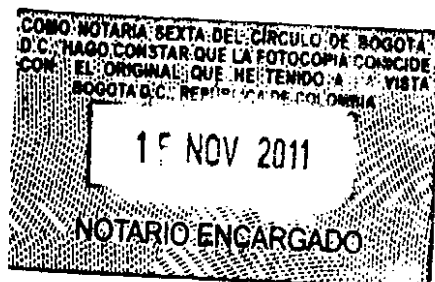
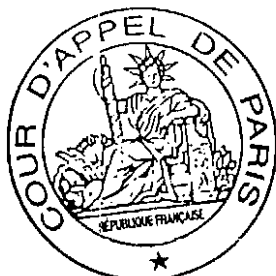
[Signature]

8. sous n° 45089

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"



BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par / Matter followed by Mr Michaël FREDIER
Tél direct: 01 53 53 53 18 / Fax: 01 53 53 53 01
E-Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER
Tel. directo: 01 53 53 53 00 / Fax: 01 53 53 53 01
Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

NOTARY'S CERTIFICATE

I, the undersigned, Me Antoine BAILLY, Notary Public in the firm of notaries « BAILLY-POMMERY-CAURO » holding office as Notary Public at 30, rue la Boétie, Paris (8th district).

HEREBY CERTIFY THAT:

I. SANOFI is a French company registered in the Paris Trade and Companies Register under the number 395 030 844, having its registered office at 174 avenue de France, Paris (75013), and has been validly incorporated in accordance with French laws.

II. Mrs Josiane MERLIER is well known to me and is the person who signed the preceding document.

III. Mrs Josiane MERLIER, in her capacity as Director, Patent Administration, has sufficient powers of representation and is duly qualified to sign and represent SANOFI for the purposes of the preceding document.

Done in PARIS,
On June 24, 2011

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaria de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

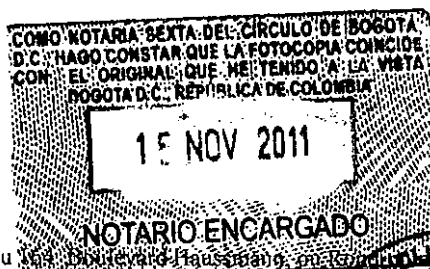
I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

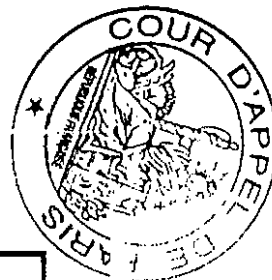
II. Conozco a D^a Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

III. D^a Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente.

Hecho en PARÍS,
El 24 de junio 2011

Métro : Miromesnil – Parkings publics : 163 ou 164 Boulevard Haussmann, ou République et Champs Élysées.
Membre d'une association agréée. Le règlement des honoraires par chèque est accepté.
RCS PARIS n° D 323 377 390





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 24 JUIN 2011

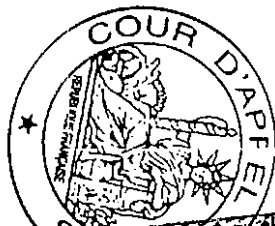
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 45086

9. Sceau :

10. Signature : Jean MARTIN
Avocat général

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



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª. No. 72-35

Bogotá 8 - Colombia

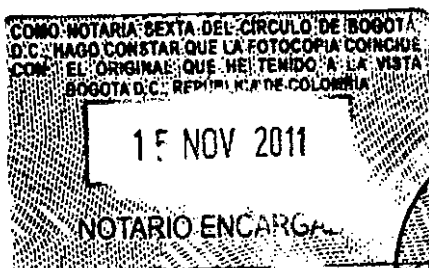
REPRESENTACIÓN Y PODER

Yo (nosotros) abajo firmado(s)

SANOFIDomiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 París, Francia

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa 65794, domiciliados en la carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a los dispuesto en el parágrafo 1o. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y se tratará de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, unos y otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante 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 inversión, 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 u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,



Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
 Traductora e intérprete oficial
 Resolución 133 del 30/01/1992

9

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 9 de mayo de 2011 en París

(Firma ilegible)
Por Josiane MERLIER
Director, Administración de Patente

Sello de SANOFI
174, avenue de France
75013 PARÍS – Francia
395 030 844 RCS PARÍS

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma de la Señora Josiane MERLIER colocada en este documento.

Esta certificación no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45089**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 784/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.



Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

BAILLY POMMERY CAURO

Notarios

Sucesores de los Notarios BAILLY y BUCAILLE

30, rue de la Boétie – 75008 PARÍS

☎ 01.53.53.53.00 – Fax: 01.53.53.53.01

Expediente seguido por D. Michael FREDIER

Teléfono directo: 01 53 53 53 00 / fax 01 53 53 53 01

Mai : michael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, Notario Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional BAILLY-POMMERY-CAURO, titular de la notaria de París (Distrito 8), sita en 30 rue la Boétie, París 8.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

- I. SANOFI, es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de París con el No. 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 Avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;
- II. Conozco a Doña Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;
- III. Doña Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente,

Hecho en París,

El 24 de junio de 2011

(Firma ilegible)

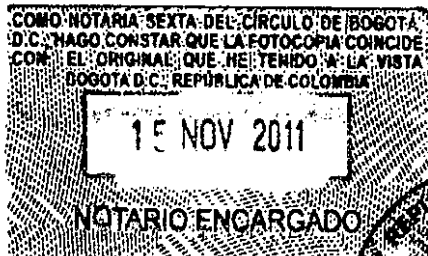
(Firma ilegible)

Miembro de una asociación autorizada. Se acepta el pago con cheque
RCS París No. D 323 377 390

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaria**



Jeannette Insighares Melo
Jeannette Insighares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

CERTIFICADO

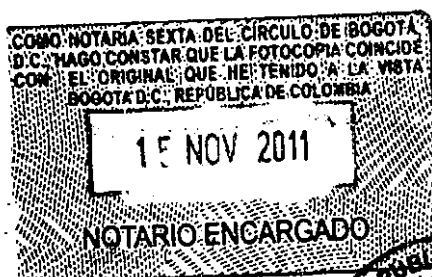
5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45086**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

"La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido".

Traducción oficial No. 786/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

082590

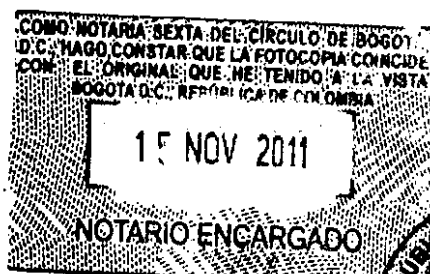
Se anota insign

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
ASIGNACIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 JUL 19 A 10:01

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Effective as of May 18, 2009 for value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to Sanofi-aventis (Assignee), 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No. FR2009/064, and entitled

ANTI-CANCER COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

FR Priority Application Filing Date: May 18, 2009
FR Priority Application No.: 0902392

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said priority application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at Vitry-sur-Seine, France on this 1st day of July, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: Jean-Christophe Carry
Inventor's Name: CARRY Jean-Christophe
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

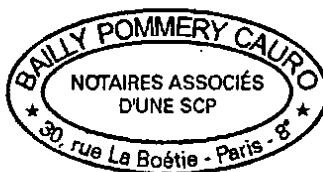
M^r Antoine BAILLY
Certifie le présent document
Conforme à l'original
qui lui a été présenté

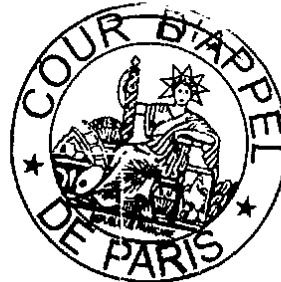
1. Witnessed by:
Signature: Thompson

Name: THOMPSON

2. Witnessed by:
Signature: Veronique SAGOT

Name: Veronique SAGOT





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par **Me BAILLY**.....

3. agissant en qualité de **Notaire**.....

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

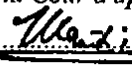
Attesté

5. à Paris

- 3 OCT. 2011

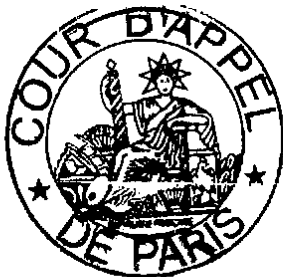
6. le.....

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

8. sous n° **70308** 

9. Sceau : **Jean MARTIN** 10. Signature :
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"



Signed at Sanofi sur Seine on this 3 day of July, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: Michel CHEVE
Inventor's Name: CHEVE Michel
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

1. Witnessed by:
Signature: [Signature]
Name: THOMPSON

2. Witnessed by:
Signature: [Signature]
Name: Veronique SAGOT

Signed at Vitry sur Seine France on this 30th day of June, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: François E. Clerc
Inventor's Name: CLERC François
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

1. Witnessed by:
Signature: [Signature]
Name: THOMPSON

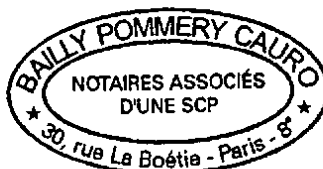
2. Witnessed by:
Signature: [Signature]
Name: Veronique SAGOT

Signed at Vitry Sur Seine France on this 30th day of June, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: Cécile COMBEAU
Inventor's Name: COMBEAU Cécile
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

1. Witnessed by:
Signature: [Signature]
Name: THOMPSON

2. Witnessed by:
Signature: [Signature]
Name: Veronique SAGOT



J
Signed at Vitry sur Seine on this 30 day of June, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: GONTIER Sylvie
Inventor's Name: GONTIER Sylvie
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

1. Witnessed by:
Signature: [Signature]
Name: THOMPSON

2. Witnessed by:
Signature: [Signature]
Name: Veronique SAGOT

Signed at Vitry sur Seine on this 06 day of July, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: KRICK Alain
Inventor's Name: KRICK Alain
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

1. Witnessed by:
Signature: [Signature]
Name: THOMPSON

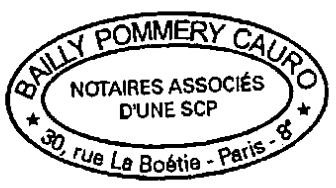
2. Witnessed by:
Signature: [Signature]
Name: Veronique SAGOT

Signed at Vitry sur Seine on this 30 day of June, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: LACHAUD Sylvette
Inventor's Name: LACHAUD Sylvette
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

1. Witnessed by:
Signature: [Signature]
Name: THOMPSON

2. Witnessed by:
Signature: [Signature]
Name: Veronique SAGOT



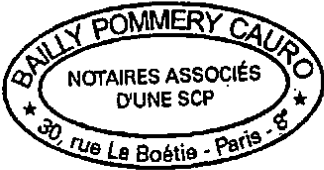
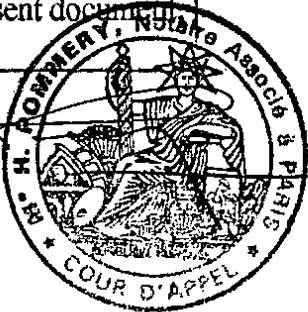
Signed at Vitry / Seine on this 30 day of June, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: Laurent SCHIO
Inventor's Name: SCHIO Laurent
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

1. Witnessed by:
Signature: [Signature]
Name: THOMPSON

2. Witnessed by:
Signature: [Signature]
Name: Veronique SAGOT

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Messieurs Jean-Christophe CARRY, Michel CHEVE,
François CLERC, Alain KRICK, Laurent SCHIO et Jordanes Cecile
COMBEAU, Sylvie GONSTIER, Sylvette LACHAUD, Jérôme TIERLIER.
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.



SANOFI-AVENTIS

Société Anonyme au capital de 2 621 995 570 €
Siège social : 174 avenue de France – 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

ASSEMBLEE GENERALE MIXTE

DU 6 MAI 2011

EXTRAIT DU PROCES VERBAL

.....
Résolutions relevant de la compétence de l'assemblée générale extraordinaire
.....

VINGT-SIXIEME RESOLUTION

Changement de dénomination sociale et modification corrélative des statuts

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées extraordinaires, connaissance prise du rapport du conseil d'administration décide de modifier la dénomination de la Société en Sanofi à compter de ce jour et de modifier en conséquence l'article 2 des statuts ainsi qu'il suit :

« Article 2 - Dénomination

La société a pour dénomination sociale : Sanofi. »

Cette résolution est adoptée :

970 406 003 voix pour
1 407 729 voix contre ou abstentions.

VINGT-SEPTIEME RESOLUTION

Pouvoirs pour les formalités

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées extraordinaires, confère tous pouvoirs au porteur d'un original, d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal de ses délibérations, pour effectuer tous dépôts (y compris tout dépôt au greffe compétent) et formalités requis par la loi.

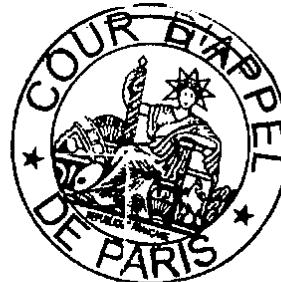
Cette résolution est adoptée :

970 704 471 voix pour
1 109 261 voix contre ou abstentions.

.....
M^r **Antoine BAILLY**
Certifie le présent document
Conforme à l'original
qui lui a été présenté



M. Felitti



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. **Me BAILLY**

3. agissant en qualité de. **Notaire**

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

Attesté

5. à Paris

- 3 OCT. 2011

6. le

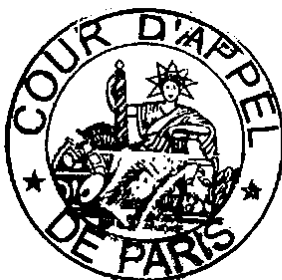
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° **70399**

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"



SANOFI-AVENTIS

Limited company with capital of € 2 621 995 570
Registered office: 174 avenue de France – 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

COMBINED GENERAL MEETING

OF 6 MAY 2011

EXTRACT FROM THE MINUTES

.....
Resolutions falling within the remit of the extraordinary general meeting
.....

TWENTY-SIXTH RESOLUTION

Change in company name and corresponding amendment of the articles of association

The general meeting, acting under the conditions of quorum and majority required for extraordinary meetings, being aware of the report by the board of directors, decided to change the name of the company to Sanofi with immediate effect and to consequently amend Article 2 of the articles of association as follows:

“Article 2 – Name

The name of the company is: Sanofi.”

This resolution was adopted by:

970 406 003 votes in favour

1 407 729 votes against or abstentions.

TWENTY-SEVENTH RESOLUTION

Powers for formalities

The general meeting, acting under the conditions of quorum and majority required for extraordinary meetings, conferred all powers on the bearer of an original or of a copy of or of an extract from the minutes of its deliberations, in order to carry out all filings (including any filing at the relevant registry) and formalities required by law.

This resolution was adopted by:

970 704 471 votes in favour

1 109 261 votes against or abstentions.

..... **Certified true copy**

[signed]

M. Felitti

sanofi-aventis Ref No. FR2009/064

CESIÓN Y ACUERDO

Con vigencia del 18 de mayo de 2009, por el valor recibido y con la intención de que sea legalmente vinculante, yo/nosotros, los suscritos inventores copartícipes (Cesionistas), vendemos, cedemos y transferimos a **Sanofi-aventis** (Cesionario), 174 avenue de France, 75013 PARÍS, FRANCIA, y sucesores, cesionarios y representantes legales, el total derecho, título intereses de mi/nuestro invento y de cualesquier mejoras de éste para todos los países del mundo, relacionados con la solicitud de Patentes de Invención por ellos, Expediente Abogado No. FR2009/064, y titulares.

COMPUESTO ANTICÁNCER Y COMPUESTO FARMACÉUTICO QUE COMPRENDE

y todas las solicitudes de patentes que reivindiquen prioridades de dichas solicitudes de prioridad o que deriven de éstas.

Fecha de Solicitud de Registro Prioritario FR:

Mayo 18 de 2009

No. de solicitud de Prioridad FR:

0902392

y todos los derechos y privilegios, incluidos cualquiera y todos los beneficios de conformidad con la Convención para la Protección de la Propiedad Industrial, incluido el derecho a reivindicar prioridad basado en las anteriores solicitudes, y de conformidad con cualquiera y todas las Patentes de Invención que sean otorgadas por ello, y todos los derechos, títulos e intereses en cada una de las patentes registradas o por registrar de dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluidas las continuaciones, divisiones, renovaciones, reactivación y toda solicitud substituta de dicha solicitud prioritaria, y cualquiera y todas las patentes que puedan expedirse de éstas, y cualesquier reediciones, en trámite y extensiones, y los derechos exclusivos gubernamentales del mismo.

Yo/nosotros autorizo/autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes otorgar y expedir cualquiera y todas las patentes de tal invención a dicho cesionario o su sucesores, abogados y representantes legales, o al designado que el cesionario haya podido designar.

Yo/nosotros acuerdo/acordamos que, cuando me/nos sea solicitado, sin cargo alguno para dicho cesionario pero a sus expensas, firmaremos todos los documentos,


Jeannette Insignares Melg
Traductora e intérprete oficial
Resolución 5451 del 5/11/1982

tomaremos los juramentos legales y realizaremos todos los actos que puedan ser necesarios, aconsejables o convenientes para asegurar y mantener las patentes de tal invención en cualquiera y todos los países y para transferir el título de propiedad de éste en dicho concesionario, sus sucesores, abogados, representantes legales o designados.

Yo/nosotros convenimos con dicho concesionario, sus sucesores, abogados y representantes legales, que todos los derechos y bienes aquí transferidos están libres de cualquier gravamen, y que tengo/tenemos el pleno derecho a transferir la misma como se ha expresado en este documento.

Firmado en Vitry sur Seine, Francia el 1 de julio de 2010

(Ciudad, estado y nación)

Firma

(Firma ilegible)

Nombre del Inventor:

CARRY Jean-Christophe
c/o Sanofi-Aventis
Departamento de Patentes
174 avenue de France
75013 PARÍS, FRANCIA

1. Testigo:

(Firma ilegible)

Nombre: THOMPSON

2. Testigo:

(Firma ilegible)

Nombre: Véronique SAGOT

Sello del Notario Antoine BAILLY

Autenticación de este documento conforme al original que le fue presentado
(Firma ilegible)

Sello de BAILLY POMMERY CAURO

NOTARIOS ASOCIADOS DE UNA SCP
30, rue de la Boétie – París 8

Firmado en Boissy sur Seine, el 3 de julio de 2010

(Ciudad, estado y nación)

Firma

(Firmado Michel CHEVÉ)

Nombre del Inventor:

CHEVÉ Michel
c/o Sanofi-Aventis
Departamento de Patentes
174 avenue de France
75013 PARÍS, FRANCIA

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 5451 del 5/11/1982

1. Testigo:

(Firma ilegible)

Nombre: THOMPSON

2. Testigo:

(Firma ilegible)

Nombre: Véronique SAGOT

Firmado en Vitry sur Seine, 30 de junio de 2010

(Ciudad, estado y nación)

Firma

(Firmado François F. Clerc)

Nombre del Inventor:

CLERC François
c/o Sanofi-Aventis
Departamento de Patentes
174 avenue de France
75013 PARÍS, FRANCIA

1. Testigo:

(Firma ilegible)

Nombre: THOMPSON

2. Testigo:

(Firma ilegible)

Nombre: Véronique SAGOT

Firmado en Vitry sur Seine, el 30 de junio de 2010

(Ciudad, estado y nación)

Firma

(Firmado Cécile COMBEAU)

Nombre del Inventor:

COMBEAU Cécile
c/o Sanofi-Aventis
Departamento de Patentes
174 avenue de France
75013 PARÍS, FRANCIA

1. Testigo:

(Firma ilegible)

Nombre: THOMPSON

2. Testigo:

(Firma ilegible)

Nombre: Véronique SAGOT

Sello de BAILLY POMMERY CAURO

NOTARIOS ASOCIADOS DE UNA SCP

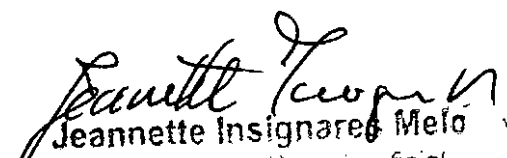
30, rue de la Boétie – París 8

Firmado en Vitry sur Seine, el 30 de junio de 2010

(Ciudad, estado y nación)

Firma

(Firmado GONTIER Sylvie)


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 5451 del 5/11/1982

Nombre del Inventor: GONTIER Sylvie
c/o Sanofi-Aventis
Departamento de Patentes
174 avenue de France
75013 PARÍS, FRANCIA

1. Testigo:
(Firma ilegible)

Nombre: THOMPSON

2. Testigo:
(Firma ilegible)

Nombre: Véronique SAGOT

Firmado en Vitry sur Seine, el 06 de julio de 2010
(Ciudad, estado y nación)

Firma (Firmado KRICK Alain)
Nombre del Inventor: KRICK Alain
c/o Sanofi-Aventis
Departamento de Patentes
174 avenue de France
75013 PARÍS, FRANCIA

1. Testigo:
(Firma ilegible)

Nombre: THOMPSON

2. Testigo:
(Firma ilegible)

Nombre: Véronique SAGOT

Firmado en Vitry sur Seine, el 30 de junio de 2010
(Ciudad, estado y nación)

Firma (Firmado LACHAUD Sylvette)
Nombre del Inventor: LASCHAUD Sylvette
c/o Sanofi-Aventis
Departamento de Patentes
174 avenue de France
75013 PARÍS, FRANCIA

1. Testigo:
(Firma ilegible)

Nombre: THOMPSON

2. Testigo:
(Firma ilegible)

Nombre: Véronique SAGOT

Sello de BAILLY POMMERY CAURO
NOTARIOS ASOCIADOS DE UNA SCP
30, rue de la Boétie – París 8


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial,
Resolución 5451 del 5/11/1982

Firmado en Vitry sur Seine, el 30 de junio de 2010

(Ciudad, estado y nación)

Firma (Firmado Laurent SCHIO)
 Nombre del Inventor: SCHIO Laurent
 c/o Sanofi-Aventis
 Departamento de Patentes
 174 avenue de France
 75013 PARÍS, FRANCIA

1. Testigo:

(Firma ilegible)

Nombre: THOMPSON

2. Testigo:

(Firma ilegible)

Nombre: Véronique SAGOT

El suscrito Notario Hervé POMMERY, Notario en París, certifica materialmente la firma de los Señores Jean-Christophe CARRY, Michel CHEVÉ, François CLERC, Alain KRICK, Laurent SCHIO y las de las Señoras Cécile COMBEAU, Sylvie GONTIER, Sylvette LACHAUD, Josiane MERLIER.

Este certificado no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

Sello de BAILLY POMMERY CAURO

NOTARIOS ASOCIADOS DE UNA SCP

30, rue de la Boétie – París 8

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
- Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Su Notaría**

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **3 de octubre de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **70 398**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2011. NOV 17 P 12:48
DEFE DE CERTIFICACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
106002
Jornate Insignares Mele
Otra firma aparece en el
DOCUMENTO DESERTEGA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

Jeannette Insignares Mele
 Traductora e intérprete oficial
 Resolución 5451 del 5/11/1982

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 1121/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., noviembre 15 de 2011.


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 5451 del 5/11/1982

SANOFI-AVENTIS

Sociedad Anónima de capital de 2.621.995.570 €

Sede social: 174 avenue de France – 75013 PARÍS

395 030 844 R.C.S. PARÍS

ASAMBLEA GENERAL MIXTA

DEL 6 DE MAYO DE 2011

EXTRACTO DEL ACTA

.....
Resoluciones que provienen de la competencia de la asamblea general extraordinaria
.....

RESOLUCIÓN VEINTISÉIS

Cambio de denominación social y modificación correlativa de los estatutos

La asamblea general, estatuyendo en las condiciones de quórum y de mayoría requeridas para las asambleas extraordinarias, con conocimiento del informe del consejo administrativo, decide modificar la denominación social de la Sociedad en Sanofi a partir de ese día y modificar en consecuencia el artículo 2 de los estatutos como sigue:

“Artículo 2 – Denominación

La sociedad tiene por denominación social: Sanofi”

Esta resolución es adoptada:

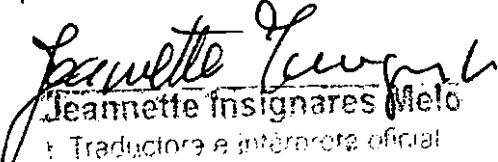
970.406.003 votos en pro

1.407.729 votos en contra o abstención

RESOLUCIÓN VENTISIETE:

Poderes para las formalidades

La asamblea general, estatuyendo en las condiciones de quórum y de mayoría requeridas para las asambleas extraordinarias, confiere todos los poderes al portador de un original, de una copia o extracto del acta de sus deliberaciones, para efectuar todas las


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 5451 del 5/11/2007

presentaciones (incluidas cualquier presentación ante el secretario competente) y formalidades requeridas por la ley.

Esta resolución es adoptada:

970.704.471 votos en pro
1.109.261 votos en contra o abstención

Autenticación de la copia
(Firma ilegible)
M. Felitti

Sello del Notario Antoine BAILLY
Autenticación de este documento conforme al original que le fue presentado
(Firma ilegible)

Sello de BAILLY POMMERY CAURO
NOTARIOS ASOCIADOS DE UNA SCP
30, rue de la Boétie – París 8

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

- 1. **República Francesa**
Este acto público
- 2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
- 3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
- 4. Lleva el Sello de: **Su Notaría**

CERTIFICADO

- 5. En: **París**
- 6. El: **3 de octubre de 2011**
- 7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
- 8. No: **703 99**
- 9. Sello/Estampilla:
- 10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

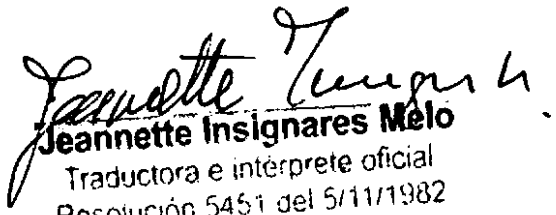
(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Jeannette Insigares Melo
Jeannette Insigares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 5451 del 5/11/1982

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2011 NOV 17 P 12:51
JEFE DE LEGACIONES
BOGOTA D.C.
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TIPO
106008
COPIA FIDELITARIA
DOCUMENTO DE CLASE
LAS FUNCIONES INDICADAS.

Traducción oficial No. 1122/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., noviembre 15 de 2011.


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 5451 del 5/11/1982

WO 2010/133794 A1



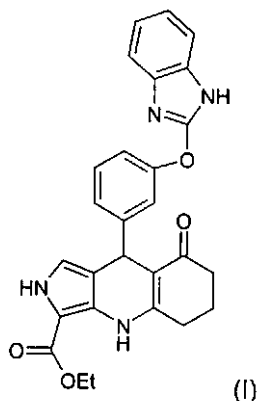
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

COMPUESTO ANTICANCERÍGENO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA
QUE LO CONTIENE

La presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I) :



así como a la composición farmacéutica que lo contiene. De preferencia, este compuesto es el compuesto levógiro (Ia). Este compuesto puede utilizarse como agente anticancerígeno. La invención se refiere a un procedimiento de obtención del compuesto (I) o (Ia) así como a algunos de los intermedios de dicho procedimiento.

[Problema técnico]

- Diversas estrategias para tratar el cáncer tiene por objeto inhibir las quinasas de tipo Aurora, particularmente Aurora A y B, que están implicadas en la regulación de la mitosis ; véase a este propósito *Nature Reviews* **2004**, 4, 927-936 ; *Cancer Res.* **2002**, 94, 1320 ; *Oncogene* **2002**, 21, 6175 ; *Mol.Cell.Biol.* **2009**, 29(4), 1059-1071 ; *Expert Opin. Ther. Patents* **2005**, 15(9), 1169-1182 ; *Clin. Cancer Res.* **2008**, 14(6), 1639).
- Algunos compuestos inhibidores de Aurora (por ejemplo, **MLN-8237** de la compañía Millenium, **AZD-1152** de la compañía Astra-Zeneca o **SNS-314** de la compañía Sunesis) están siendo evaluados actualmente en ensayos clínicos. **MLN-8237** es selectivo frente a Aurora A mientras que **AZD-1152** es selectivo frente a Aurora B. Al estar las dos quinasas, Aurora A y B, desreguladas en el cáncer, inhibir a la vez Aurora A y B procura una ventaja con relación a una inhibición selectiva de una u otra quinasa. Además, existen compuestos multiquinasas tales como el compuesto de la compañía Astex, **AT-9283**, que inhiben varias quinasas, entre ellas Aurora A y B. Es difícil, para este tipo de compuestos, predecir que la inhibición de las quinasas Aurora podrá realmente ser explotada en clínica, porque la inhibición de las otras quinasas distintas de Aurora A y B es susceptible de engendrar efectos secundarios. Un problema técnico que pretende resolver la invención

es por lo tanto poner a punto un compuesto que sea un inhibidor potente y selectivo de Aurora A y B.

La enzima fosfodiesterasa con nucleótido cíclico PDE3 juega un papel importante en la
 5 señalización mediada por los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP que tiene lugar en los
 mitocitos de los músculos lisos cardíacos y vasculares. La inhibición de PDE3 por
 pequeñas moléculas tiene una acción inótropa y vasodilatadora que puede resultar útil a
 corto término para el tratamiento de algunas cardiomiopatías que presentan defectos de
 10 contracción cardíaca. Sin embargo, se ha demostrado que el uso a largo plazo de estas
 moléculas aumenta la mortalidad en este tipo de pacientes. Además, la utilización de
 inhibidores de PDE3 en pacientes que no presentan este tipo de patología, tales como
 pacientes que padecen cáncer, puede entrañar efectos indeseables sobre el ritmo
 cardíaco. Por lo tanto es importante, en el marco de una terapia anticancerígena, no
 15 inhibir PDE3. Véase a este propósito, *Exp.Opin.Invest.Drugs* **2002**, *11*, 1529-1536
 "Inhibitors of PDE3 as adjunct therapy for dilated cardiomyopathy" ; *Eur. Heart J.*
supplements **2002**, *4*(supplement D), D43-D49 "What is wrong with positive inotropic
 drugs ? Lessons from basic science and clinical trials". Otro problema técnico que
 pretende resolver la invención es que el compuesto inhibidor de Aurora A y B no inhibe la
 enzima PDE3.

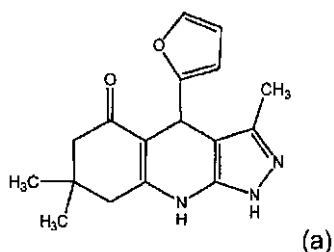
20 Es importante igualmente que el agente anticancerígeno presente una estabilidad
 metabólica (véase cap.10.2.2 de « Chimie pharmaceutica » G.L.Patrick, De Boeck, ed. 2003,
 isbn= 2-7445-0154-9). En efecto, la insuficiencia de la farmacocinética de los compuestos
 farmacéuticos es una de las principales razones del fracaso de su desarrollo (*Curr. Pharm.*
 25 **2005**, *11*, 3545 "Why drugs fail—a study on side effects in new chemical entities"). Además,
 el metabolismo a menudo es un determinante importante del aclaramiento, de las
 interacciones medicamentosas, de la variabilidad intraindividual de la farmacocinética, así
 como de la eficacia clínica y de la toxicidad (*Curr.Drug Metab.* **2004**, *5*(5), 443-462
 "Human hepatocytes in primary culture: the choice to investigate drug metabolism in man").
 30 Otro problema técnico que pretende resolver la invención es que el compuesto inhibidor
 de Aurora A y B presenta una buena estabilidad química y metabólica.

[Técnica anterior]

Bioorg.Med.Chem.Lett. **2002**, *12*, 1481-1484 describe en la tabla II el compuesto 6A que
 35 tienen una estructura tricíclica diferente.

La solicitud internacional de patente WO 01/36422 describe compuestos que tienen una estructura tricíclica diferente.

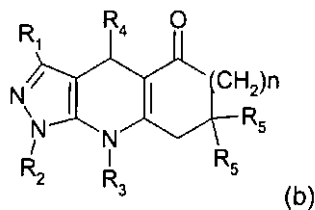
La solicitud internacional de patente WO 2004/005323 describe el compuesto E5A29 de fórmula (a) :



como receptor de EPO que tiene una estructura tricíclica diferente. Además, no comprende la parte superior del triciclo del núcleo fenilo sustituido con el grupo -O-benzimidazolilo.

10

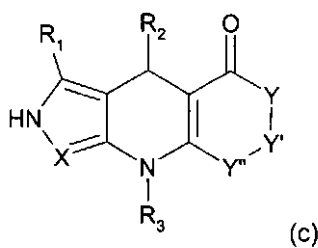
La solicitud internacional de patente WO 2005/016245 describe compuestos anticancerígenos que presentan una estructura tricíclica diferente, de fórmula (b) :



en la que R₄ puede representar un grupo fenilo sustituido. No se describe ni se sugiere la sustitución por el grupo -O-benzimidazolilo.

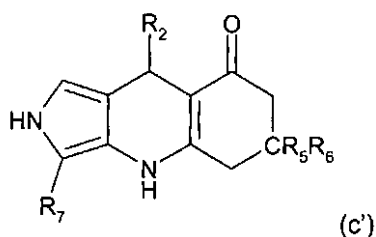
15

La solicitud internacional de patente WO 2007/012972 y la patente EP 1746097 describen compuestos anticancerígenos de fórmula (c)

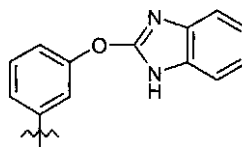


20 y según un modo de realización, según la fórmula (c') :

4



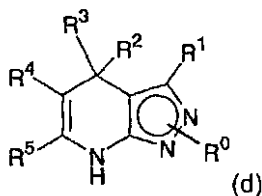
R_2 representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido, X representa N o CR_7 , R_5 y R_6 pueden representar los dos H o CH_3 . Ningún ejemplo de la **solicitud internacional de**



patente WO 2007/012972 comprende el grupo que caracteriza el

- 5 compuesto de fórmula (I). Además, entre los compuestos que se han desdoblado, la **solicitud internacional de patente WO 2007/012972** muestra que los compuestos dextrógiros son los más activos sobre Aurora A o B (véase el ej. 119 y 120 en la tabla de la página 147).

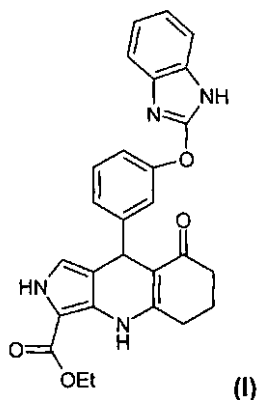
- 10 **WO 02/062795** describe compuestos de fórmula (d) :



en la que R_4 y R_5 pueden opcionalmente formar un ciclo de 5 o 6 eslabones.

[Descripción breve de la invención]

- 15 La invención se refiere al compuesto de fórmula (I) :



5

más particularmente en su forma levógira (**la**), particularmente la que presenta el poder rotatorio $[\alpha]_D = -38,6 \pm 0,7$ a una concentración de 0,698 mg/ml en metanol. El compuesto puede existir en forma de base o de una sal de adición a un ácido, particularmente un ácido farmacéuticamente aceptable. Este compuesto es un inhibidor selectivo de las

5 quinasas Aurora A y B. Puede utilizarse como agente anticancerígeno.

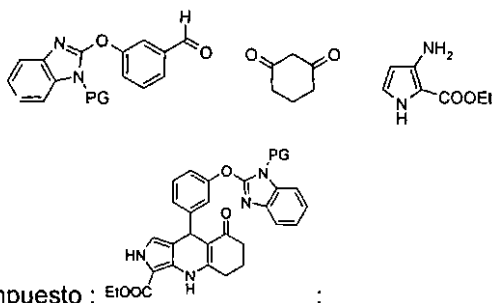
La invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende el compuesto así como al menos a un excipiente farmacéuticamente aceptable y al medicamento que comprende el compuesto.

10

La invención se refiere también al procedimiento de obtención del compuesto que consiste en :

- hacer reaccionar juntos los 3 compuestos siguientes, designando PG un grupo protector de la función NH del bencimidazol

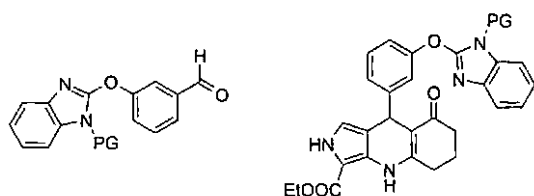
15



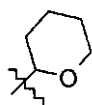
para obtener el compuesto : ;

- desproteger la función NH del bencimidazol para obtener el compuesto de fórmula (I) ;
- en caso necesario, separar el compuesto levógiro.

20 La reacción entre los 3 compuestos se realiza en un alcohol a reflujo, particularmente 1-butanol. Los intermedios siguientes también forman parte de la invención :



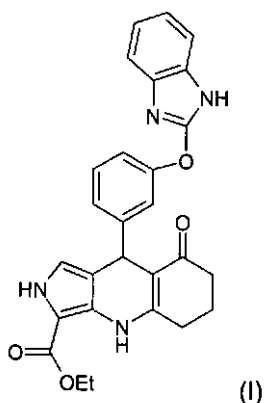
. PG puede ser por ejemplo el grupo



[Descripción de la invención]

25 La invención se refiere al compuesto de fórmula (I) :

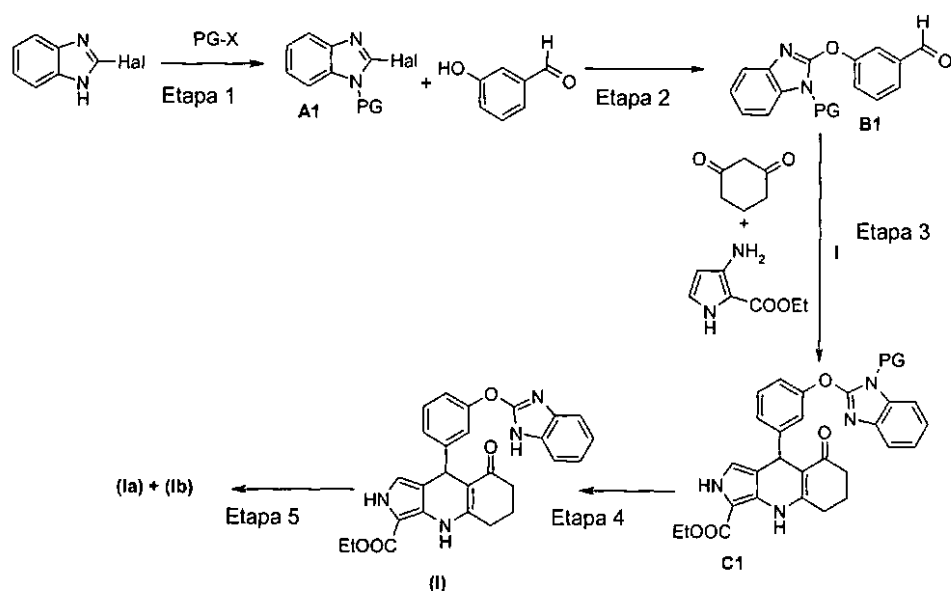
6



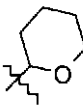
Este compuesto puede existir en forma racémica o en forma de dos enantiómeros levógiro (**Ia**) y dextrógiro (**Ib**). El compuesto levógiro (**Ia**) presenta una actividad inhibidora selectiva sobre las quinasas Aurora A y B muy superior a la del enantiómero dextrógiro (**Ib**). El compuesto levógiro (**Ia**) presenta igualmente una actividad antiproliferativa superior a la del enantiómero dextrógiro (**Ib**) (véase la Tabla I).

Los tres compuestos (**I**), (**Ia**) y (**Ib**) pueden existir en forma de base o de una sal de adición a un ácido. La sal se prepara ventajosamente con un ácido farmacéuticamente aceptable (véase P.Stahl, C.Wermuth ; Handbook of Pharmaceutical Salts ; Wiley Ed. ISBN-13: 978-3906390260, ISBN-10: 3906390268), pero la sal de otro tipo de ácido, útil por ejemplo para una etapa de purificación o de aislamiento forma parte igualmente de la invención.

Los compuestos (**I**) y (**Ia**) pueden utilizarse como agentes anticancerígenos o para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer. El cáncer es más particularmente un cáncer en el que la/las quinasas Aurora A y/o B es/están implicada(s). Se obtienen los compuestos (**I**), (**Ia**) y (**Ib**) según el Esquema I más abajo :



etapa 1: se protege la función NH de un 2-halógeno-benzimidazol (Hal= Br o Cl) con ayuda de un grupo protector PG para obtener **A1**. PG-X representa un reactivo que
5 permite la introducción del grupo protector PG. PG puede ser más particularmente

dihidropirano () y en ese caso, PG-X representa 3,4-dihidro-2H-pirano

();

etapa 2: se hace reaccionar **A1** con 3-formil-fenol en presencia de una base que permita obtener el ión fenolato correspondiente para obtener **B1**. La base puede ser un hidruro
10 alcalino, como por ejemplo NaH. La reacción se realiza en un disolvente polar aprótico tal como DMF ;

etapa 3: se hacen reaccionar juntos **B1**, 3-amino-2-etoxicarbonilpirrol y 1,3-ciclohexanodiona, por ej. en un alcohol (por ej. 1-butanol) a reflujo, para obtener **C1** ;

etapa 4: se desprotege la función NH de **C1** para conducir al compuesto **(I)**. Las
15 condiciones de desprotección dependen de la naturaleza de PG. Por ejemplo, en el caso en que PG represente dihidropirano, se utiliza un ácido fuerte ;

etapa 5: se separan, por ejemplo, con ayuda de una cromatografía quiral, los dos enantiómeros **(Ia)** y **(Ib)**.

Para cada una de las etapas 1-5, se podrán imponer las condiciones específicas descritas en el ejemplo 1.

[Ejemplos]

5 **Métodos analíticos**

método LC/MS-A

Los productos que se van a analizar se separan sobre una columna UPLC modelo Aquity Beh C18 1,7 μm 2,1x50 mm (Waters) termostatzada a 70°C y que se eluye con un caudal de 1 ml/min con un gradiente de acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido fórmico (disolvente B) en agua que contiene 0,1% de ácido fórmico (disolvente A) programa de elución : escalón isocrático a 5% de disolvente B durante 0,15 min, gradiente de 5 a 100% de disolvente B en 3,15 min, después vuelta a las condiciones iniciales en 0,1 min. Los productos se detectan mediante un detector UV/vis de barra de diodo modelo PDA Acquity (Waters, gama de longitudes de onda considerada 192-400 nm), un detector de difusión de luz modelo Sedex 85 (Sedere, gas de nebulización : nitrógeno, temperatura de nebulización : 32°C, presión de nebulización 3,8 bar) y un espectrómetro de masas Acquity SQD (Waters, funcionando en modo positivo y negativo, gama de masas considerada 80 a 800 uma).

20 **Método LC/MS-B**

Los espectros se ha obtenido con un aparato Waters UPLC-SQD en modo de ionización electropulverización positivo y/o negativo (ES+/-), en las condiciones de cromatografía líquida siguientes : columna: ACQUITY BEH C18 1,7 μm , 2,1x50 mm ; T_{columna} : 50°C ; caudal: 1 mL / min; disolventes : A : H₂O (ácido fórmico al 0,1 %) B : CH₃CN (ácido fórmico al 0,1 %) gradiente (2 mn) : 5 a 50% B en 0,8 min ; 1,2 min : 100% de B ; 1,85 min 100% de B ; 1,95 min 5% de B.

¹H RMN

Los espectros se han registrado en un aparato de marca Brüker, estando disuelto el producto en DMSO-d₆. Los desplazamientos químicos δ se expresan en ppm.

IR

El espectro infrarrojo se registra sobre un espectrómetro Nicolet Nexus en pastilla de KBr con una resolución de 2 cm⁻¹.

Medida del poder rotatorio

Los poderes rotatorios se han registrado con un polarímetro 341 Perkin-Elmer.

Análisis elemental

5 Los análisis elementales se han realizado con un analizador EA1108 Thermo.

Medida de la actividad sobre Aurora A y B

Se ha estimado la capacidad para inhibir la actividad quinasa de la enzima midiendo la actividad quinasa residual de la enzima en presencia de diferentes concentraciones del compuesto que se va a ensayar (generalmente de 0,17 a 10000 nM). Se ha establecido una curva dosis-respuesta que permite determinar una IC₅₀ (concentración inhibidora al 50%). La medida de la actividad quinasa realizada por una dosificación radioactiva de la cantidad de fosfato radioactivo (33P) incorporado en un fragmento de la proteína NuMA (proteína del Aparato Mitótico Nuclear) después de 30 min de incubación a 37°C. El compuesto que se ha de ensayar se disuelve primero a diferentes concentraciones en sulfóxido de dimetilo (DMSO). La reacción se efectúa en los pocillos de una placa de microtitulación de tipo FlashPlate (Nickel Chelate FlashPlate-96, PerkinElmer). Cada pocillo (100 µl) contiene 10 nM de Aurora A, 500 nM de NuMA, 1 µM ATP y 0,2 µCi d'ATP-γ-33P en un tampón 50 mM Tris-HCl pH=7,5 ; 10 mM MgCl₂; 50 mM NaCl, 1 mM de ditiotreitól. El porcentaje de DMSO final es de 3%. Después de la homogeneización por agitación, la placa se incuba durante 30 min a 37°C. A continuación se elimina el contenido de los pocillos y se lavan los pocillos con tampón PBS. a continuación se mide la radioactividad con ayuda de un contador de tipo TRILUX 1450 Microbeta (WALLAC). En cada placa se realizan 8 pocillos testigos : 4 testigos positivos (actividad quinasa máxima) para los que la medida se realiza en presencia de enzima y de sustrato y en ausencia del compuesto de la invención y 4 testigos negativos (ruido de fondo) para los que la medida se hace en ausencia de enzima, de sustrato y de compuesto que se va a ensayar. Las medidas se muestran en la **Tabla I**.

30 **Aurora A**

La enzima recombinante humana Aurora A utilizada se expresa en forma entera con una cola poli-Histidina en posición N-terminal y producida en E.Coli. Un fragmento (aminoácidos 1701-2115) de la proteína humana NuMA con una cola poli-Histidina en posición C-terminal se expresa en forma recombinante en E.coli.

Aurora B/Incenp

La enzima humana Aurora B entera se coexpresa con un fragmento de la proteína humana Incenp (aa 821-918) en un sistema baculovirus y se expresa en células de insecto. Aurora B presenta una cola poli-Histidina en posición N-terminal mientras que el
5 fragmento Incenp posee una cola Glutación-S-Transferasa (GST) en posición N-terminal. Las 2 proteínas forman un complejo llamado Aurora B/Incenp. Un fragmento (aa1701-2115) de la proteína humana NuMA con una cola poli-Histidina en posición C-terminal se expresa en forma recombinante en E.coli. Este fragmento se utiliza como sustrato.

10 Medida de la proliferación celular

Las células (línea celular tumoral HeLa ref : ATCC CCL-2 y HCT116 ref : ATCC CCL-247) se ponen en presencia del compuesto que se va a ensayar durante 96 h y de se añade ¹⁴C-timidina durante las últimas 24 h. La proliferación celular se estima por la cantidad de ¹⁴C-timidina incorporada en las células.

15

El compuesto que se va a ensayar se pone en disolución madre a 10 mM en DMSO, esta disolución madre se utiliza para realizar una gama de diluciones en serie generalmente de 10000 µM a 0,3 µM, estas diluciones en serie se diluyen ellas mismas a 1/50 en el medio celular (disolución 20x) que se utilizarán para una dilución a 1/20 en las placas de cultivo
20 celular. Las concentraciones finales del compuesto que se va a ensayar estarán comprendidas igualmente entre 10000 y 0,3 nM.

J0 : las células se siembran en placas Cytostar de 96 pocillos en 180 µL de medio de cultivo. A continuación las placas se colocan durante 4 h en un incubador a 37°C y 5%
25 CO₂. Los productos que se van a ensayar se añaden a continuación en un volumen de 10 µL por pocillo partiendo de una disolución 20x. Esta disolución contiene 2% de DMSO en un medio de cultivo. La concentración final de DMSO es por tanto de 0,1%. A continuación las placas se colocan durante 72 h en un incubador a 37°C / 5% CO₂.

J3 : después de 72 h, se añaden 10 µL por pocillo de ¹⁴C-timidina a 10 µCi/mL en el
30 medio de cultivo. A continuación las placas se colocan durante 24 h en un incubador a 37°C y 5% CO₂.

J4 : la incorporación de ¹⁴C timidina se mide con un contador de radioactividad Micro-Beta (Perkin-Elmer) después de estas 24 h de « pulso ». La duración total del tratamiento de las células con el producto a ensayar es de 96 h.

35

El cálculo de los porcentajes de inhibición IC50 se hace en Excel gracias a la fórmula :

$$I\% \text{ Inhibición} = 100 * (1 - (\frac{X - \text{Blanco}}{TC - \text{Blanco}}))$$

X = Medida para la muestra

TC = Células Testigo

Blanco = Medida en los pocillos sin Células

- 5 El cálculo de IC₅₀ se hace con el programa informático XLfit (IDBS, UK) con ayuda de la fórmula 205, con el parámetro D (número de Hill) fijado en el valor 1. Los resultados se muestran en la **Tabla I**.

Evaluación del efecto de los compuestos de la invención sobre la actividad de la enzima PDE3

- 10 El efecto de los compuestos de la invención sobre la actividad de la enzima PDE3 ha sido evaluado por la compañía CEREP (Le bois l'Evêque, 86600 Celle l'Evescault, Francia ; <http://www.cerep.fr>) según su protocolo estándar (véase Bender, A.T., Beavo, J.A. *Pharmacol Rev.* **2006**, *58*, 488-520 : la enzima PDE3A es recombinante expresada en
- 15 células Sf9, el sustrato es cAMP y el AMPc residual se mide con HTRF. El inhibidor de referencia del ensayo es la milrinona, cuyo IC₅₀ es de 270 nM. Los % de actividad residuales se refieren al control sin inhibidor). Los resultados se expresan bien en concentración que induce una inhibición de 50% (IC₅₀) bien en porcentaje de inhibición medido a una concentración fija del compuesto. Los resultados se muestran en la **Tabla I**.

20

Medida de la estabilidad química de los compuestos

- La estabilidad química de los compuestos se ha medido en diferentes medios : ácido clorhídrico 0,05 N en una mezcla agua/acetonitrilo 50/50 (v/v) ; sosa 0,05 N en una mezcla agua/acetonitrilo 50/50 (v/v) ; tampón fosfato de sodio 25 mM pH=7,4 en una mezcla
- 25 agua/acetonitrilo 50/50 (v/v) ; tampón fosfato de sodio 25 mM pH=7,4 en una mezcla agua/acetonitrilo 50/50 (v/v) que contiene 1% (p/v) de hidrocloreuro de bencilamina ; tampón fosfato de sodio 25 mM pH=7,4 en una mezcla agua/acetonitrilo 50/50 (v/v) que contiene 1% (v/v) de 2-mercaptoetanol. Los compuestos se diluyen en los medios de estudio a una concentración final de 100 µM por dilución de una disolución madre a 10
- 30 mM en DMSO. Las disoluciones se guardan a 20°C durante un tiempo total de 48 h, y se mide la concentración de los compuestos estudiados durante el tiempo (t=0, 1, 6, 12, 24 y 48 h) mediante HPLC. El análisis HPLC se realiza con un aparato Agilent system 1100 equipado con un detector de barras de diodos sobre una columna Luna C18, 30x4,6 mm, 3 µm (Phenomenex) eluida con un gradiente de acetonitrilo (disolvente B) en agua que
- 35 contiene 0,5% (v/v) de ácido fórmico (disolvente A) a un caudal de 1,5 ml/min y una

temperatura de 25°C. El programa de elución está constituido por un gradiente de 10 a 90% de disolvente B en 5 min seguido de un escalón isocrático de un minuto a 90% de disolvente B y vuelta a las condiciones iniciales en 1 min). Se estima la concentración de los productos estudiados según la altura y el área del pico característico del producto estudiado sobre un cromatógrafo a la longitud de onda máxima para cada producto. El área y la altura medidas a cada tiempo de muestreo se llevan al área y la altura obtenidas para la muestra a tiempo 0. Cuando se observa una degradación, se mide un tiempo de semi-vida a partir de la curva tiempo-concentración obtenida. Los resultados se muestran en la Tabla II.

10

Evaluación del metabolismo en presencia de preparaciones microsomales de hígados humanos y murinos.

Si bien las preparaciones de microsomas siguen siendo importantes para la determinación de la estabilidad metabólica de un compuesto farmacéutico, el cultivo primario de hepatocitos permite una evaluación más fina de su aclaramiento intrínseco y mejores correlaciones vitro-vivo que permiten anticipar el aclaramiento hepático en el ser humano.

Los compuestos de la invención (5 µM) se incuban a temperatura fisiológica sobre fracciones microsomales de hígados humanos y murinos (1 mg/ml de proteínas), diluidas en un tampón fosfato, en presencia de albúmina de suero bovino (1 mg/ml BSA), y de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, forma reducida (1 mM NADPH). Para terminar la incubación, se añaden 4 volúmenes de acetonitrilo que contiene la corticosterona como estándar interno (IS). Las muestras se centrifugan y se analizan los sobrenadantes por acoplamiento cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS-MS). El análisis LC/MS-MS se realiza sobre un espectrómetro de masas API4000-QTRAP (Sciex) equipado con un sistema cromatográfico serie 1100 (Agilent) y con un inyector automático Pal CTC. Se recogen y se analizan los datos con ayuda de un programa informático Analyst 1.4.1. Las muestras se separan sobre una columna Polaris C18, 3 µm eluida a un caudal de 0,7 ml/min con un gradiente de acetonitrilo (disolvente B) en agua que contiene 0,1% de ácido fórmico (disolvente A). El programa de elución está constituido por un gradiente de 20 a 90% de disolvente B en 2 min, un escalón isocrático al 90 % de disolvente B de 0,9 min y vuelta a las condiciones iniciales en 0,1 min. El área de los picos cromatográficos del compuesto y del patrón interno se integran con ayuda del algoritmo Analyst-Classic. Se estima la estabilidad metabólica de los productos de la invención por comparación de las relaciones de integraciones (corrientes iónicas de los compuestos/corriente iónica IS) medidas después de 0 min (t0) y 20 min (t20) de

35

incubación. La estabilidad metabólica se expresa entonces en porcentaje de desaparición según la siguiente fórmula :

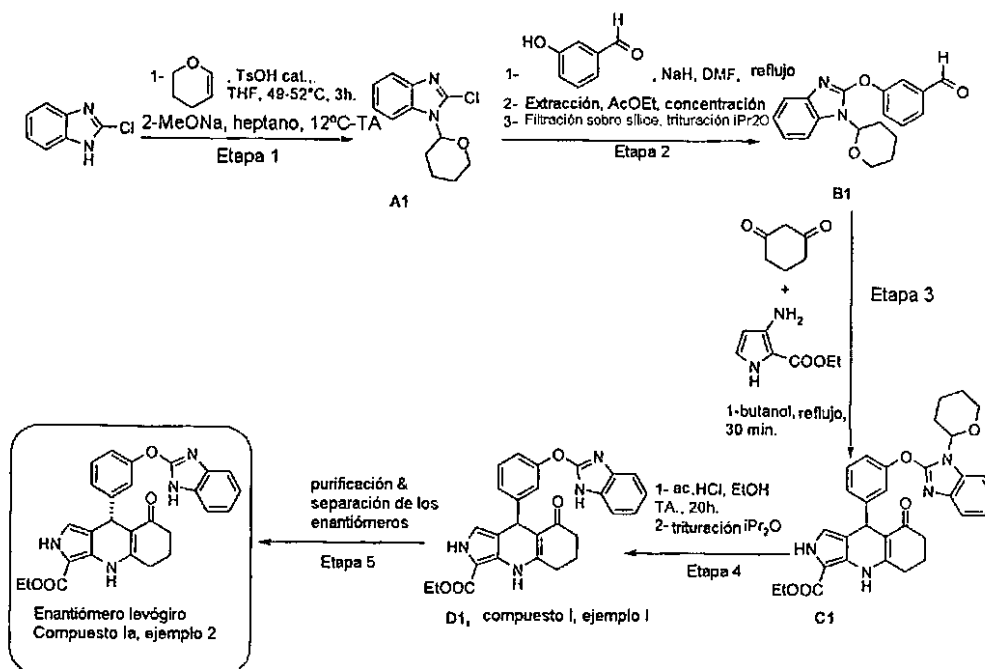
% Metabolismo = (relación de los picos a t0 - relación de los picos a t20) / relación de los picos a t0

5 Los resultados se muestran en la **Tabla III**.

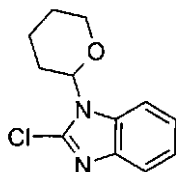
Evaluación del aclaramiento en presencia de hepatocitos humanos.

Los compuestos de la invención (0,5 o 5 µM) se incuban durante 24 h en placas de 48 pocillos recubiertas de colágeno en presencia de hepatocitos humanos frescos o
10 criopreservados (~200000 células/pocillo) procedentes de donantes específicos en una incubadora a una temperatura fisiológica. Las incubaciones se realizan con un medio de cultivo (HAM F12 – William E). A diferentes tiempos (0 ; 0,5 ; 1; 2; 4, 6; 8 y 24 h), se extraen 100 µl de cada pocillo y se detiene la cinética por adición de 700 µl de una mezcla de acetonitrilo/agua 70/30 (v/v) que contiene corticosterona como patrón interno (IS). A
15 continuación las células se disocian y los medios intra- y extracelular se mezclan y se almacenan congelados a -20°C hasta su análisis. Después de descongelar las muestras éstas se centrifugan a 300 g durante 20 min y los sobrenadantes se analizan por acoplamiento cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS-MS). El análisis LC/MS-MS se realiza sobre un espectrómetro de masas API4000-QTRAP (Sciex)
20 equipado con un sistema cromatográfico serie 1100 (Agilent) y con un inyector automático Pal CTC. Se recogen y se analizan los datos con ayuda de un programa informático Analyst 1.4.1. Las muestras se separan sobre una columna Polaris C18, 3 µm eluida a un caudal de 0,7 ml/min con un gradiente de acetonitrilo (disolvente B) en agua que contiene 0,1% de ácido fórmico (disolvente A). El programa de elución está constituido por un
25 gradiente de 20 a 90% de disolvente B en 2 min, un escalón isocrático al90 % de disolvente B de 0,9 min y vuelta a las condiciones iniciales en 0,1 min. La concentración de los productos de la invención se mide por integración de la corriente iónica de los iones característicos de los productos con relación al patrón interno (IS). Las relaciones compuesto/IS obtenidas se relacionan con los patrones de calibraciones de
30 concentraciones conocidas, permitiendo así la determinación de la concentración de los productos de la invención. El aclaramiento intrínseco (expresado en ml.h⁻¹.10⁻⁶ células) se determina entonces a partir de los perfiles cinéticos (concentraciones/tiempo) utilizando el programa informático WinNonLin (5.0). Los resultados se muestran en la **Tabla IV**.

Ejemplo 1: preparación de 8-oxo-9-[3-(1H-bencimidazol-2-iloxi)-fenil]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirrol[3,4-b]quinolina-3-carboxilato de etilo(I)

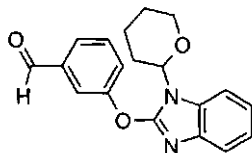


A1. 2-Cloro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-bencimidazol (CAS N° 208398-29-2)



5

En un reactor de 10 l, bajo argón y con agitación, se cargan 2,5 l de THF, 180 g de 2-clorobencimidazol (1,18 moles) y 325 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano (6,56 moles, 3 eq.). El reactor se calienta hasta la solubilización (temperatura del medio : 40°C). A continuación se introducen 6,3 g de ácido para-toluensulfónico (0,033 mol, 0,028 eq.). La temperatura se mantiene entre 49 y 52 °C durante 2,5 h. Se enfría a 12°C y se añaden 7,65 g de metilato de sodio (0,142 moles, 0,12 eq.), manteniendo la agitación una duración total de 15 min. La temperatura se lleva a continuación a 18°C, se añaden 5 l de n-heptano y el conjunto se filtra sobre 300 g de Clarcel FLO-M, se lava el retenido con 5 l de n-heptano. El filtrado se concentra a sequedad a presión reducida y se obtienen 292,6 g de 2-cloro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-bencimidazol en forma de un aceite ligeramente amarillo (rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 1,42 a 2,01 (m, 5H); 2,21 a 2,34 (m, 1H); 3,69 a 3,78 (m, 1H); 4,12 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 5,72 (dd, J = 2,4 y 11,2 Hz, 1H); 7,22 a 7,34 (m, 2H); 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,78 (d, J=7,2 Hz, 1H).

B1 : 3-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-bencimidazol-2-iloxi]-benzaldehído

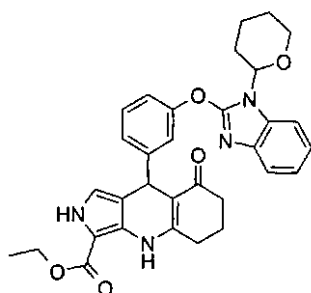
En 2 matraces de tres bocas de 2 l, equipados cada uno con un refrigerante, un termómetro y un brazo de agitación, bajo argón, se carga N,N-dimetilformamida (0,4 l por matraz), y 3-hidroxibenzaldehído (68,5 g, matraz 1 ; 64,2 g, matraz 2 ; 1,08 moles). Se añade a continuación en porciones (matraz 1) hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral): 26 g ; matraz 2: 24 g ; 1,25 moles, 1,2 eq.), la temperatura máxima durante la adición es de 32°C. Se introduce a continuación (matraz 1) 2-cloro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-bencimidazol (A1), título estimado al 85 %) : 151 g en 0,5 l de N,N-dimetilformamida ; matraz 2: 142 g en 0,5 l de N,N-dimetilformamida ; 1,05 moles, 0,97 eq.). A continuación se lleva el medio a reflujo (temperatura 140°C, tiempo de aumento de la temperatura 40 min) y se mantiene el reflujo durante 1 h. A continuación se deja de calentar y se deja que el medio se enfríe durante 1,5 h. El contenido de los 2 matraces se reúne. El conjunto se mezcla lentamente con 5 l de agua helada. La fase acuosa obtenida se extrae a continuación con 4x2,5 l de acetato de etilo (AcOEt). Las fases orgánicas se reúnen a continuación, se lavan con 3 l de agua, después con 2 l de una disolución saturada de NaCl y por último se secan por adición de MgSO₄ durante una noche. La fase orgánica obtenida se filtra a continuación sobre un vidrio frito (porosidad 4) y se concentra a sequedad a presión reducida para obtener 385 g de un aceite marrón (LC/MS-A, tr (tiempo de retención)=1,86 min, MS modo positivo : m/z = 323,16).

Una fracción de 158 g del material bruto obtenido anteriormente se solubiliza en caliente en 1,5 l de una mezcla n-heptano/AcOEt (8/2 en volumen), combinado con 500 g de sílice (malla 70-30) y el conjunto se agita durante 45 min. La suspensión obtenida se filtra sobre Célite, se lava con 3 l de una mezcla n-heptano/AcOEt (8/2 en volumen). La fase orgánica obtenida se seca y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo se pone en suspensión en 200 ml de éter isopropílico por agitación mecánica y tratamiento con ultrasonidos, después se filtra sobre vidrio frito (porosidad 3). El sólido obtenido se lava con 2x40 ml de éter isopropílico y se seca a presión reducida a 40°C durante 16 h para dar 68 g de sólido. Un tratamiento similar aplicado al resto del bruto permite obtener 87,8 g de sólido. Los sólidos obtenidos se reúnen y se homogenizan para obtener 155,8 g de 3-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-bencimidazol-2-iloxi]-benzaldehído en forma de cristales beis claros (LC/MS-A, tr=1,87 min, MS modo positivo m/z=323,13). MS(LC/MS-B): tr = 1,00 min;

[M+H]⁺: m/z 323; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 1,54 a 1,62 (m, 1H); 1,63 a 1,84 (m, 2H); 1,92 a 2,03 (m, 2H); 2,30 a 2,42 (m, 1H); 3,70 a 3,79 (m, 1H); 4,10 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 5,74 (dd, J = 2,1 y 11,1 Hz, 1H); 7,13 a 7,22 (m, 2H); 7,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,73 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,78 a 7,83 (m, 1H); 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,96 (s, 1H); 10,05 (s, 1H).

El lavado de las fases de sílice utilizadas anteriormente con 2 l de una mezcla de n-heptano/AcOEt (1/1 en volumen) permite obtener 67 g de material después de concentración a sequedad a presión reducida. Este material se recoge con 2 l de una mezcla de n-heptano/AcOEt (9/1 en volumen), se combina con 285 g de sílice (malla 70-30), se agita y se trata con ultrasonidos durante 1 h. La suspensión se filtra a continuación sobre Célite, se lava la fase sólida con 2 l de una mezcla de n-heptano/AcOEt (9/1 en volumen). El filtrado se concentra a sequedad a presión reducida y el residuo se tritura en 400 ml de una mezcla de n-heptano/etanol (95/5 en volumen), se filtra sobre vidrio fritado (porosidad 3) y se seca a presión reducida para dar 35 g de 3-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-bencimidazol-2-iloxi]-benzaldehído en forma de cristales beis claro. (LC/MS-A, tr=1,93 min, MS modo positivo m/z=323,16).

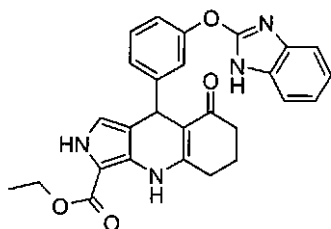
C1: 8-Oxo-9-{3-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-bencimidazol-2-iloxi]-fenil}-4,5,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirrol[3,4-b]quinolina-3-carboxilato de etilo



En un Erlenmeyer de 2 l con agitación magnética, se añaden 50 g de hidrócloruro de 3-amino-2-etoxicarbonilpirrol y 0,204 l de sosa 2N. El conjunto se agita durante 15 min a temperatura ambiente (TA), después se extrae a continuación con 3x0,3 l de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a sequedad a presión reducida. El residuo se tritura con n-pentano, se filtra y se seca a presión reducida hasta un peso constante para dar 36,4 g de 3-amino-2-etoxicarbonilpirrol en forma de un sólido marrón.

En un matraz de tres bocas de 2 l provisto de un brazo de agitación, de un termómetro y de un refrigerante, se cargan 1,2 l de 1-butanol, 145 g de 3-[1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-bencimidazol-2-iloxi]-benzaldehído (0,405 mol, B1), 62,4 g de 3-amino-2-etoxicarbonilpirrol (1 eq., 0,405 mole), 46,8 g de 1,3-ciclohexanodiona al 97% (1 eq., 0,405 mol) y 70,5 ml de N,N-diisopropiletilamina (1 eq.) y se lleva a reflujo (tiempo de subida de temperatura 55 min, reflujo mantenido 30 min, temperatura 114°C). El medio se enfría a continuación a TA y se concentra a sequedad a presión reducida para dar 290 g de un aceite marrón que contiene 8-oso-9-{3-[1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-bencimidazol-2-iloxi]-fenil}-4,5,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirrol[3,4-b]quinolina-3-carboxilato de etilo. (LC/MS-A, tr=1,96 min, MS modo positivo m/z=553,33). Una operación similar conducida con 35 g de 3-[1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-bencimidazol-2-iloxi]-benzaldehído (0,098 mol, ejemplo B1) permite obtener 72 g de un aceite marrón que contiene 8-oxo-9-{3-[1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-bencimidazol-2-iloxi]-fenil}-4,5,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirrol[3,4-b]quinolina-3-carboxilato de etilo. (LC/MS-A, tr=1,96 min, MS modo positivo m/z=553,35).

D1 : 8-Oxo-9-[3-(1H-bencimidazol-2-iloxi)-fenil]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirrol[3,4-b]quinolina-3-carboxilato de etilo (compuesto I)



En un matraz de 2 l se cargan 224 g del aceite marrón que contiene 8-oxo-9-{3-[1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-bencimidazol-2-iloxi]-fenil}-4,5,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirrol[3,4-b]quinolina-3-carboxilato de etilo (ej.1.3), 0,7 l de etanol y 0,243 l de ácido clorhídrico 2N. La mezcla se agita 16 h a TA, a continuación se filtra sobre vidrio frito (porosidad 4). El filtrado se concentra a sequedad a presión reducida y el residuo se tritura con 0,5 l de éter isopropílico. El sólido obtenido se seca a presión reducida hasta un peso constante para dar 253 g de un sólido marrón que contiene 8-oxo-9-[3-(1H-bencimidazol-2-iloxi)-fenil]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirrol[3,4-b]quinolina-3-carboxilato de etilo. (LC/MS-A, tr=1,46 min, MS modo positivo m/z=469,29). Una operación similar conducida con 54 g del aceite marrón que contiene 8-oxo-9-{3-[1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-bencimidazol-2-iloxi]-fenil}-4,5,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirrol[3,4-b]quinolina-3-carboxilato de etilo (C1) permite obtener 60 g de un sólido marrón que contiene 8-oxo-9-[3-(1H-bencimidazol-2-iloxi)-fenil]-

4,5,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirrol[3,4-b]quinolina-3-carboxilato de etilo. (LC/MS-A, tr=1,48 min, MS modo positivo m/z=469,29).

Una fracción alícuota de 0,8 g del material obtenido puede purificarse por cromatografía sobre un cartucho de 50 g de sílice (10-90 µm) (Biotage SNAP, KP-Sil) eluido mediante un escalón isocrático de diclorometano de 20 min, después un gradiente de 0 a 1% en volumen de isopropanol en diclorometano en 1 h y por último un escalón isocrático de diclorometano/isopropanol (99/1 en volumen de 20 min. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen para dar 0,21 g de un sólido amarillo. Los productos de 2 separaciones cromatográficas similares conducidas a la misma escala se cristalizan en acetonitrilo para dar en total 0,16 g de 8-oxo-9-[3-(1H-bencimidazol-2-iloxi)-fenil]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirrol[3,4-b]quinolina-3-carboxilato de etilo en forma de cristales beis. (LC/MS-A, tr=1,61 min, MS modo positivo m/z=469,28). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ; 1,80 a 1,97 (m, 2H) ; 2,19 a 2,27 (m, 2H) ; 2,55 a 2,69 (m, 1H) ; 2,81 (dt, J = 4,8 y 17,2 Hz, 1H) ; 4,26 (q, J=7,0 Hz, 2H) ; 5,11 (s, 1H) ; 6,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H) ; 7,02 a 7,16 (m, 5H) ; 7,25 (t, J = 7,9 Hz, 1H) ; 7,31 a 7,38 (m, 2H) ; 8,34 (s, 1H) ; 11,33 (s ancho, 1H) ; 12,26 (s ancho, 1H). Análisis elemental: C= 68,72% ; H= 5,10% ; N= 11,82% ; H₂O= 0,38%.

Ejemplo 2 : Enantiómero levógiro (la) de 8-oxo-9-[3-(1H-bencimidazol-2-iloxi)-fenil]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirrol[3,4-b]quinolina-3-carboxilato de etilo

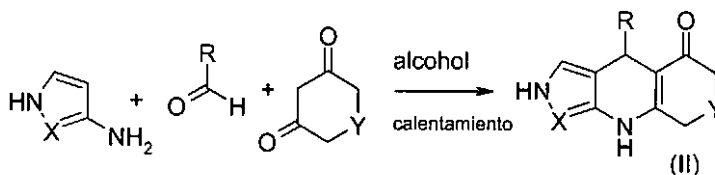
El enantiómero levógiro se purifica a partir del producto bruto del ejemplo D1 sobre una columna quiral Welk-01RR, 10 µM, 80x350 mm (Regis, USA) eluida con una mezcla de n-heptano/diclorometano/etanol/trietilamina (50/47,5/2,5/0,1 en volumen). La elución de los productos se detecta por espectroscopía UV a 265 nm. Cantidades de 10 g del producto bruto descrito en el ejemplo D1 se inyectan durante cada operación. En estas condiciones, el pico correspondiente al enantiómero levógiro se eluye con un tr entre 50 y 80 min. Las fracciones de enantiómero levógiro purificado correspondiente a las operaciones necesarias para purificar 310 g del producto bruto descrito en el ejemplo D1 se reúnen, se homogenizan y se concentran a sequedad a presión reducida para proporcionar 50 g de un sólido beis. Espectro de masas (LC/MS-B): tr = 0,77 min; [M+H]⁺: m/z 469; [M-H]⁻: m/z 467. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ; 1,79 a 1,97 (m, 2H) ; 2,19 a 2,27 (m, 2H) ; 2,55 a 2,66 (m, 1H) ; 2,81 (dt, J = 4,9 y 17,1 Hz, 1H) ; 4,26 (q, J=7,1 Hz, 2H) ; 5,12 (s, 1H) ; 6,73 (d, J = 3,4 Hz, 1H) ; 7,02 a 7,16 (m, 5H) ; 7,25 (t, J = 8,3 Hz, 1H) ; 7,29 a 7,41 (m, 2H) ; 8,32 (s, 1H) ; 11,31 (s ancho, 1H) ; 12,26 (s ancho, 1H). IR: principales bandas : 1678 1578 1525 1442 1188 1043 y 743 cm⁻¹. Poder rotatorio : [α]_D= -38,6±0,7 a

C=0,698 mg/ml en metanol. Análisis elemental: C= 68,18% ; H= 5,92% ; N= 11,22% ; H₂O= 1,25%.

Ejemplo 3 : Enantiómero dextrógiro (lb) de 8-oxo-9-[3-(1H-bencimidazol-2-iloxi)-fenil]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirrol[3,4-b]quinolina-3-carboxilato de etilo

El enantiómero dextrógiro se obtiene por purificación del producto purificado del ejemplo D1 por cromatografía sobre una columna quiral Welk-01SS, 10 µM, 60x350 mm (Regis, USA) eluida con una mezcla de n-heptano/etanol (7/3 después 6/4 en volumen). La elución de los productos se detecta por espectroscopía UV. Las fracciones del enantiómero dextrógiro se reúnen, se homogenizan y se concentran a sequedad a presión reducida para proporcionar 1,9 g de un polvo amarillo. MS (LC/MS-B) : tr = 0,77 min; [M+H]⁺; m/z= 469,2; [M-H]⁻; m/z=467,2. Poder rotatorio : [α]_D= +53,1±1,1 a C=3,6 mg/ml en metanol.

Ejemplos 4-13 : los compuestos de los ejemplos 4-11 se han preparado según se muestra en la solicitud internacional de patente **WO 2007/012972** (véase el procedimiento de la rev. 26). Los productos dihidropiridinas tricíclicas de fórmula (II) pueden prepararse según el esquema II :

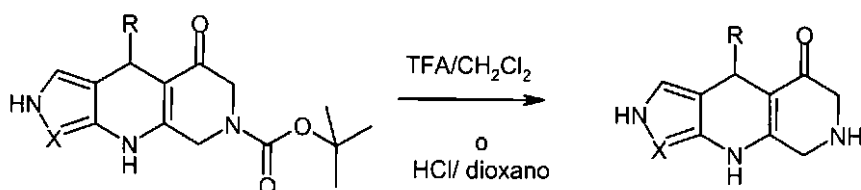


Esquema II

Una mezcla de 1 equivalente de pirazol (X=N) o de pirrol-2-carboxilato (X=COOEt), 1 equivalente de aldehído R-CHO y 1 equivalente de derivado dicetona (Y=CH₂, CMe₂, N-Boc) se calienta a reflujo en un alcohol tal como etanol o 1-butanol durante un periodo comprendido entre ½ h y varias h. La mezcla se enfría a continuación a temperatura ambiente. Los productos deseados se aíslan por filtración o bien el disolvente se evapora a sequedad. Si es necesario, el producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice o bien por cromatografía líquida preparativa de alta resolución (HPLC).

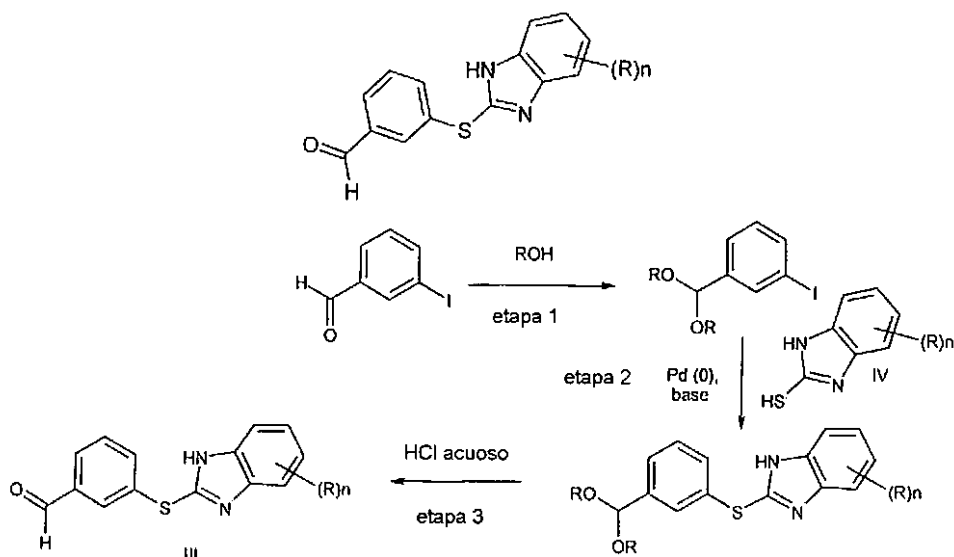
Cuando Y representa N-Boc, los productos pueden desprotegerse utilizando una disolución de ácido trifluoroacético en diclorometano (50/50) o bien una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (**Esquema III**) :

20



Esquema III

- Los aldehídos de fórmula general (III), utilizados en la preparación del compuesto 4 ($R=H$), pueden obtenerse según el esquema IV. R designa un ($n=1$) o varios sustituyentes (n va de 2 a 4) del núcleo bencimidazol elegidos entre : H, F, Cl, Br, OH, SH, CF_3 , OCF_3 , OCH_3 , SCF_3 , SCH_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , SCH_2F , alquilo(C_1-C_6), O-alilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno.



Esquema IV

- etapa 1: se protege la función aldehído del 3-iodo-benzaldehído con ayuda de un grupo protector alcohol y más particularmente diol (etilenglicol por ejemplo) en presencia de un ácido tal como ácido para-toluenosulfónico en un disolvente inerte tal como tolueno y a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción;
- etapa 2: se hace reaccionar el intermedio formado con un producto de fórmula (IV) en presencia de un complejo de paladio tal como bis(dibencilidenacetona)paladio, un derivado de fosfina tal como bis[(2-difenilfosfino)fenil] éter y una base tal como terc-

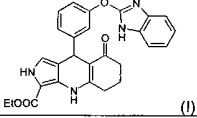
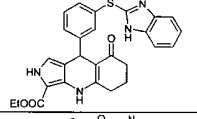
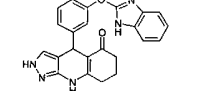
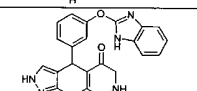
butilato de sodio, en un disolvente inerte tal como tolueno y a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción ;

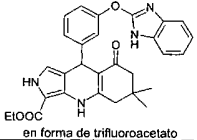
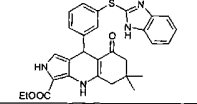
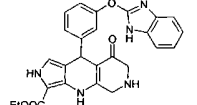
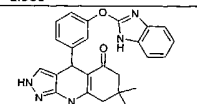
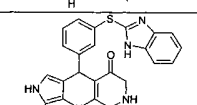
etapa 3 : se desprotege la función aldehído en presencia de una disolución acuosa de ácido tal como ácido clorhídrico, opcionalmente en un disolvente tal como acetona y a una

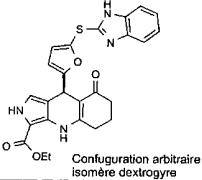
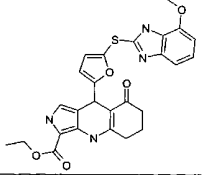
5 temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

En la **Tabla I**, se comparan las actividades de inhibición sobre Aurora A y B, las actividades antiproliferativas sobre las líneas HeLa y HCT116, la actividad de inhibición de PDE3, así como el metabolismo. Se constata que el compuesto **(I)** o **(Ia)** presenta una

10 fuerte inhibición de las quinasas Aurora A y B, así como una muy buena actividad sobre las líneas HeLa y HCT116.

ejemplo	nº	IC50 AuroraB/Incenp [nM]	IC50 Aurora A [nM]	IC50 HeLa [nM]	IC50 HCT116 [nM]	IC50 PDE3 [nM]	microsoma humano [%]	microsoma ratón [%]
1 - según la invención	 (I)	4	6	205	ND	78% inhibición a 1000 nM	37%	31 %
2 - según la invención	compuesto levógiro (Ia)	1	1	67	20	4000	32%	50%
3 - comparativo	compuesto dextrógiro (Ib)	900	3800	>10000	ND	ND	ND	ND
4 - comparativo		6	72	9 664	ND	ND	77%	67%
5 - comparativo		6	23	9 633	ND	ND	ND	ND
6 - comparativo		13	109	>10000	ND	ND	ND	ND

7 - comparativo	 en forma de trifluoroacetato	4	3	430	ND	ND	65 %	96 %
8 - comparativo	 EtOOC	21	102	6 863	ND	ND	80%	84%
9 - comparativo	 EtOOC	8	15	9 462	ND	ND	ND	ND
10 - comparativo	 EtOOC	9	22	6 692	ND	ND	ND	ND
11 - comparativo	 en forma de hidrocloreto	107	1755	>10000	ND	ND	ND	ND

12 - comparativo	 Configuration arbitraire isomère dextrogyre	3	4	16	1	68	75 %	81%
13 - comparativo		10	11	20	ND	93% inhibición a 1000 nM	53 %	74 %

nd: No determinado

Compuesto	HCl 0,05N agua/acetonit rilo 50/50	NaOH 0,05N agua/acetonitrilo 50/50	Tampón fosfato 25 mM pH=7,4 agua/acetonitrilo 50/50	Tampón fosfato 25 mM pH=7,4 + 1% bencilamina agua/acetonitrilo 50/50	Tampón fosfato 25 mM pH=7,4 + 1% 2- mercaptoetanol agua/acetonitrilo 50/50
compuesto 12 (comparativo)	estable	estable	estable	estable	inestable (tiempo de semi-vida T _{1/2} =2,06 h)
compuesto 2 (compuesto levógiro (la))	estable	estable	estable	estable	estable

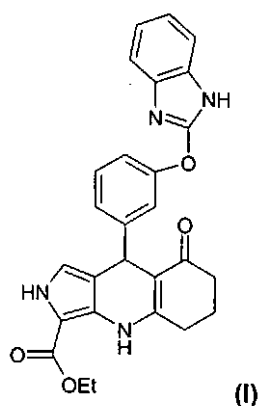
ejemplo	Metabolismo medido en presencia de fracción microsomal humana	Metabolismo medido en presencia de fracción microsomal murina
compuesto 12 (comparativo)	75 %	81%
compuesto 2 (compuesto levógiro (la))	32%	50%

Ejemplo	Aclaramiento intrínseco medido en presencia de hepatocitos humanos (en ml.h ⁻¹ .10 ⁶ células)
compuesto 12 (comparativo)	0,29 (media de 3 determinaciones obtenidas con 3 preparaciones diferentes de hepatocitos)
compuesto 2 (compuesto levógiro (la))	0,121 (media de 5 determinaciones obtenidas con 5 preparaciones diferentes de hepatocitos)

5

REIVINDICACIONES

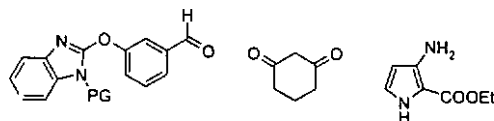
1. Compuesto de fórmula (I) :



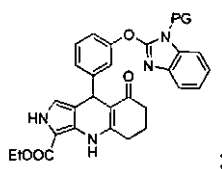
2. Compuesto según la reivindicación 1 en forma levógira.
3. Compuesto según la reivindicación 2 que presenta un poder rotatorio $[\alpha]_D = -38,6 \pm 0,7$ a una concentración de 0,698 mg/ml en metanol.
4. Compuesto según la reivindicación 1 a 3 en forma de base o de sal de adición a un ácido, particularmente un ácido farmacéuticamente aceptable.
5. Compuesto según la reivindicación 1 a 4 como inhibidor selectivo de las quinasas Aurora A y B.
6. Compuesto según la reivindicación 1 a 5 como agente anticancerígeno.
7. Utilización del compuesto según la reivindicación 1 a 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer.
8. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1 a 6 así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. Medicamento que comprende el compuesto según la reivindicación 1 a 6.

10. Procedimiento de obtención de un compuesto según la reivindicación 1 a 4 que consiste en :

- hacer reaccionar juntos los 3 compuestos siguientes, designando PG un grupo protector de la función NH del bencimidazol



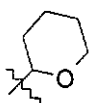
para obtener el compuesto :



- desproteger la función NH del bencimidazol para obtener el compuesto de fórmula (I) ;
- en caso necesario, separar el compuesto levógiro.

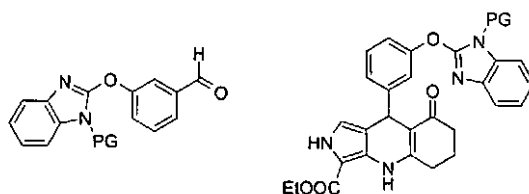
11. Procedimiento según la reivindicación 10 en el que la reacción entre los 3 compuestos se realiza en un alcohol a reflujo, particularmente el 1-butanol.

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 11 en el que PG



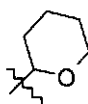
representa el grupo .

13. Compuesto elegido en la lista siguiente :



designando PG un grupo protector de la función NH del bencimidazol.

14. Compuesto según la reivindicación 14 en el que PG representa el grupo



15. Utilización de un compuesto tal como se define en la reivindicación 13 ó 14 como intermedio en la preparación de un compuesto según la reivindicación 1 a 4.

Resumen:

La invención se refiere al compuesto de fórmula (I) más particularmente en su forma levógira (Ia), particularmente la que presenta el poder rotatorio $[\alpha]_D = -38,6 \pm 0,7$ a una concentración de 0,698 mg/ml en metanol. El compuesto puede existir en forma de base o de una sal de adición a un ácido, particularmente un ácido farmacéuticamente aceptable. Este compuesto es un inhibidor selectivo de las quinasas Aurora A y B. Puede utilizarse como agente anticancerígeno.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050948

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D235/26 C07D471/04 A61K31/4745 A61P35/00
ADD.

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)

C07D

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, 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.
A	WO 2007/012972 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]; MAUGER JACQUES [US]; NAIR ANIL [US]; MA NINA []) 1 February 2007 (2007-02-01) cited in the application * abstract page 97; example 119 page 147; examples 119,120 -----	1-15
A	M. S. COUMAR, C. H. A. CHEUNG, J.-Y. CHANG & H.-P. HSIEH: "Avances in Aurora kinase inhibitor patents" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 19, no. 3, March 2009 (2009-03), pages 321-356, XP002543182 the whole document -----	1-15

☐ 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

7 September 2010

Date of mailing of the international search report

13/09/2010

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

Beligny, Samuel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/050948

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007012972 A	01-02-2007	AR 054845 A1	18-07-2007
		AT 455115 T	15-01-2010
		AU 2006273692 A1	01-02-2007
		CA 2615700 A1	01-02-2007
		CN 101243087 A	13-08-2008
		DK 1746097 T3	25-05-2010
		EA 200800374 A1	29-08-2008
		EC SP078062 A	23-01-2008
		EP 1746097 A1	24-01-2007
		EP 1910366 A2	16-04-2008
		ES 2339676 T3	24-05-2010
		JP 2009501778 T	22-01-2009
		KR 20080026658 A	25-03-2008
		PT 1746097 E	15-04-2010
		SI 1746097 T1	31-05-2010
		US 2008261969 A1	23-10-2008
		UY 29685 A1	28-02-2007
		ZA 200800542 A	24-02-2010

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050948

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D235/26 C07D471/04 A61K31/4745 A61P35/00
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2007/012972 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]; MAUGER JACQUES [US]; NAIR ANIL [US]; MA NINA []) 1 février 2007 (2007-02-01) cité dans la demande * abrégé page 97; exemple 119 page 147; exemples 119,120	1-15
A	M. S. COUMAR, C. H. A. CHEUNG, J.-Y. CHANG & H.-P. HSIEH: "Avances in Aurora kinase inhibitor patents" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 19, no. 3, mars 2009 (2009-03), pages 321-356, XP002543182 le document en entier	1-15



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 septembre 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/09/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Beligny, Samuel

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050948

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007012972 A	01-02-2007	AR 054845 A1	18-07-2007
		AT 455115 T	15-01-2010
		AU 2006273692 A1	01-02-2007
		CA 2615700 A1	01-02-2007
		CN 101243087 A	13-08-2008
		DK 1746097 T3	25-05-2010
		EA 200800374 A1	29-08-2008
		EC SP078062 A	23-01-2008
		EP 1746097 A1	24-01-2007
		EP 1910366 A2	16-04-2008
		ES 2339676 T3	24-05-2010
		JP 2009501778 T	22-01-2009
		KR 20080026658 A	25-03-2008
		PT 1746097 E	15-04-2010
		SI 1746097 T1	31-05-2010
		US 2008261969 A1	23-10-2008
		UY 29685 A1	28-02-2007
		ZA 200800542 A	24-02-2010

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2010/050948

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

**NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT**

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire :

BOURGOUIN-MULLER, Alessandra
c/o Sanofi-Aventis
Département Brevets
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 06 octobre 2011 (06.10.2011)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2009/064	
Demande internationale n° PCT/FR2010/050948	Date du dépôt international (jour/mois/année) 17 mai 2010 (17.05.2010)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant ☐ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse SANOFI-AVENTIS 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone +33 1 55 71 40 91	
	n° de télécopieur +33 1 53 77 87 51	
	Address électronique	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☒ le nom ☐ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse SANOFI 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone +33 1 55 71 40 91	
	n° de télécopieur +33 1 53 77 87 51	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur	☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale	☒ aux offices désignés concernés
☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire	☐ aux offices élus concernés
	☐ autre destinataire :

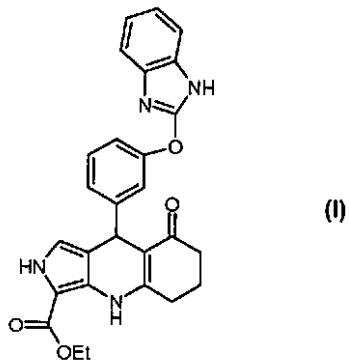
Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Ben-Mansour Naceur e-mail pt09.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 09
--	---

n° de télécopieur +41 22 338 71 30

 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:		(51) Int Cl: C07D 235/026	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 0902392	(32) Fecha 18/05/2009	(33) País FR
		(72) Inventor(es) JEAN-CHRISTOPHE CARRY Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 18/12/2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 25/11/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 17/05/2010		N° publicación: WO 2010/133794 A1	
No. de solicitud PCT/ FR2010/050948			
(54) Título: COMPUESTO ANTICANCERÍGENO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO CONTIENE			

Resumen:

La invención se refiere al compuesto de fórmula (I) más particularmente en su forma levógira (Ia), particularmente la que presenta el poder rotatorio $[\alpha]D = -38,6 \pm 0,7$ a una concentración de 0,698 mg/ml en metanol. El compuesto puede existir en forma de base o de una sal de adición a un ácido, particularmente un ácido farmacéuticamente aceptable. Este compuesto es un inhibidor selectivo de las quinasas Aurora A y B. Puede utilizarse como agente anticancerígeno.



Sobre

con

Artes

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 108622

Bogotá D.C., Noviembre 08 de 2011 - 07:35:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430559172	04/11/2011	43.527.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-157425- -00000-0000

Fecha: 2011-11-18 10:59:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

Act. 411 PRESENTACION ~~Folios: 65~~

0010: 00751- 841-030-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 8 de 2011 - 07:35:55

64

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 108623

Bogotá D.C., Noviembre 08 de 2011 - 07:35:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430559172	04/11/2011	43.527.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-157425-00000-0000
Fecha: 2011-11-18 10:59:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

COLO: 00751* 841-030-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 108569

Bogotá D.C., Noviembre 08 de 2011 - 07:35:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430559172	04/11/2011	43.527.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1613 TASA ANUAL A#OS 13 a 16 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE D	698.000.00	698.000.00
				\$698.000.00

SON: **SEISCIENTOS NOVENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-157425-00000-0000

Fecha: 2011-11-18 10:59:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

020:00751-841-030-8.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 8 de 2011 - 07:35:54



No. 11-157425- -00000-0000

Fecha: 2011-11-18 10:59:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

118:11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

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 ☐