

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129605- -00002-0000

Fecha: 2009-03-18 17:02:35 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 08.129.605

Asunto : Solicitud de patente para: UTILIZACIÓN DE UN
ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES CB1 DE LOS
CANNABINOIDES PARA LA PREPARACIÓN DE
MEDICAMENTOS ÚTILES PARA LA PREVENCIÓN Y EL
TRATAMIENTO DE LA HIPERTROFIA BENIGNA DE LA
PRÓSTATA

Solicitante : SANOFI-AVENTIS

Fecha solicitud: 5 de diciembre de 2008

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del
solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al
Oficio No. 0607, notificado por fijación en lista del 23 de
enero de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 0607 se puso en conocimiento del
solicitante el resultado del examen de forma realizado por ese
Despacho, requiriéndole para completar el siguiente requisito:

2.1. Cesión del derecho a la patente de los inventores al
solicitante: Acompaño con el presente escrito un
documento en que consta la cesión del derecho a la
patente de los tres (3) inventores a favor de la sociedad
solicitante, debidamente notariado y legalizado por

CAVELIER
ABOGADOS

Apostilla, junto con la respectiva traducción oficial al español.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-14775-841-078-0

JGG\JGG\ID-146323\WPC14775

266/ No. M-2009-146323\JGG

CAVELIER**370**

223

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

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

→

domiciliado(s)

→

en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)

inventor(es) de la invención: **Utilización de un antagonista de los receptores CB1 de los cannabinoides para la preparación de medicamentos útiles para la**

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), **prevención y tratamiento de la hipertrofia de la próstata.**

sin limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

→

los los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la
patente de invención correspondiente en la República de
Colombia.

CESSION

Je (nous), soussigné(s)

- CROCI Tiziano, domicilié(s) à
C/o Sanofi-aventis, Département Brevets
Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron,
F-92160 ANTONY, France

- GUAGNINI Fabio, domicilié(s) à
C/o Sanofi-aventis, Département Brevets
Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron,
F-92160 ANTONY, France

- AVALLONE Roberta, domicilié(s) à
C/o Sanofi-aventis, Département Brevets
Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron,
F-92160 ANTONY, France

déclare (déclarons) sous serment être le(s) seul(s) et véritable(s)

inventeur(s) de l'invention:

UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS
CB1 AUX CANNABINOIDES POUR LA PREPARATION DE
MEDICAMENTS UTILES POUR LA PREVENTION ET LE
TRAITEMENT DE L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA
PROSTATE.

déclare (déclarons) en outre céder et transférer sans limitation
au profit de la société

sanofi-aventis

une société constituée et existant selon les lois de France

domiciliée à 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Tous les droits inhérents à cette invention et que cette
société est autorisée à solliciter en son nom le brevet
correspondant en République de Colombie.

Dado y firmado hoy/ Fait et signé le _____

en/à _____

Firma

Signature

CROCI Tiziano

GUAGNINI Fabio

AVALLONE Roberta

W. C. Tiziano

Fabio Guagnini

Roberta Avallone

6

2496
223

APOSTILLE

(Convention de la Haje du 5 ottobre 1961)

1. Paese ITALIA

il presente atto pubblico

2. è stato sottoscritto da V. Ferraro

3. agente in qualità di Ca. 743/1000

4. è segnato dal contrassegno/timbro di Mediobanca

Attestato

18 FEB. 2009

5. a MILANO 6. il

7. dall'ufficio del pubblico ministero

8. sotto il numero 2496

9. contrassegno/timbro Mediobanca

10. Firma

ML

Il Sostituto Procuratore della Repubblica
Dott.ssa Maria Laura AMATO

11

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2513-03 de la autenticación de firma y apostilla pertenecientes al documento mediante el cual CROCI Tiziano, GUAGNINI Fabio y AVALLONE Roberta ceden los derechos de una invención a favor de la sociedad Sanofi-Aventis, domiciliada en Paris, Francia; realizada por SANDRA MÓNICA BARRIGA BALMA, Abogada y Traductora Oficial de Confianza de las Embajadas de Italia y Suiza en Colombia, nombrada para el cargo mediante Resolución Min-Justicia N° 735 del 20 de Septiembre de 2001.

AUTENTICACIÓN DE FIRMA

El suscrito Dr. Leonardo Soresi, Notario en Milán, inscrito en el Colegio Notarial de Milán, certifica que el señor:

CROCI TIZIANO, nacido en Milán el 7 de febrero de 1953; **FABIO GUAGNINI**, nacido en Milán el 10 de mayo de 1969; **ROBERTA AVALLONE**, nacida en Romano di Lombardia el 30 de abril de 1973, domiciliados en Milán, (Italia) Viale Bodio n. 37/b -, de cuyas identidades personales yo como Notario doy fe, suscribieron en mi presencia el documento que precede.

Milán, Via Senato n. 22, 30 de enero de 2009.

(Firma ilegible)

Lleva sello redondo del Notario



APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ITALIA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. FUE SUSCRITO POR LEONARDO SORESI

3. ACTUANDO EN CALIDAD DE NOTARIO EN MILÁN

4. LLEVA LA ESTAMPILLA/SELLO NOTARIAL

CERTIFICADO:

5. EN MILÁN

6. EL 20 DE FEBRERO DE 2009

7. POR EL DESPACHO DEL MINISTERIO PÚBLICO

8. BAJO EL NÚMERO **2639 AP**

9. ESTAMPILLA/SELLO DE ESTADO.

FIRMADO POR EL PROCURADOR DE LA REPÚBLICA SUPLENTE, DRA.

MARIA LAURA AMATO

SELLO REDONDO DE LA PROCURADURÍA DE LA REPÚBLICA EN EL

TRIBUNAL ORDINARIO DE MILÁN

LAS FUNCIONES INDICADAS
DELEGACIÓN DE PODERES
CIVIL EN LA PROCURADURÍA
Sandra Barriga
978558

CERTE DE LEGALISATIONS
BOGOTA D.C.
2009 MAR 13 A 10:43

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES



2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	08 129605
	Solicitud internacional	PCT/FR2007/000913
	Fecha inicio fase nacional	07/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	9032
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

18 5 DIC. 2009

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

jfernand

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 08-129605

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **613** DE
FECHA **19 DE FEBRERO DE 2010** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA
LEY EXPIRA EL **25 DE MAYO DEL 2010**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ NO ☐ X ☒



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129606- -00000-0000

Fecha: 2008-12-05 11:35:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 8 ene 2009

SOLICITUD DE:

- 1

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

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
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 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Henri DOODS
Freiherr-von-Koenig-Str. 6,
88447 Warthausen,
Alemania

3. Thierry BOUYSSOU
Berggrubenweg Nr. 21,
88447 Warthausen,
Alemania

5. Klaus RUDOLF
Oeschweg 11,
88447 Warthausen,
Alemania

2. Kirsten ARNDT
Vorarlberger Strasse 51,
88400 Biberach,
Alemania

4. Stephan Georg MUELLER
Maelzerstrasse 13,
88447 Warthausen,
Alemania

6. Gerhard SCHAEENZLE
Sophie von La Roche Weg 10,
88400 Biberach,
Alemania

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/055543 Fecha: 6 de junio de 2007
Publicación Internacional No. WO 2007/141285 A1 Fecha: 13 de diciembre de 2007

6

Título (54)
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS GASTROINTESTINALES CON ANTAGONISTAS DE CGRP

7

Clasificación Internacional (51) A61P 029/000

8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
		<u>EP</u>	<u>8 de junio de 2006</u>	<u>06011787.6</u>

9

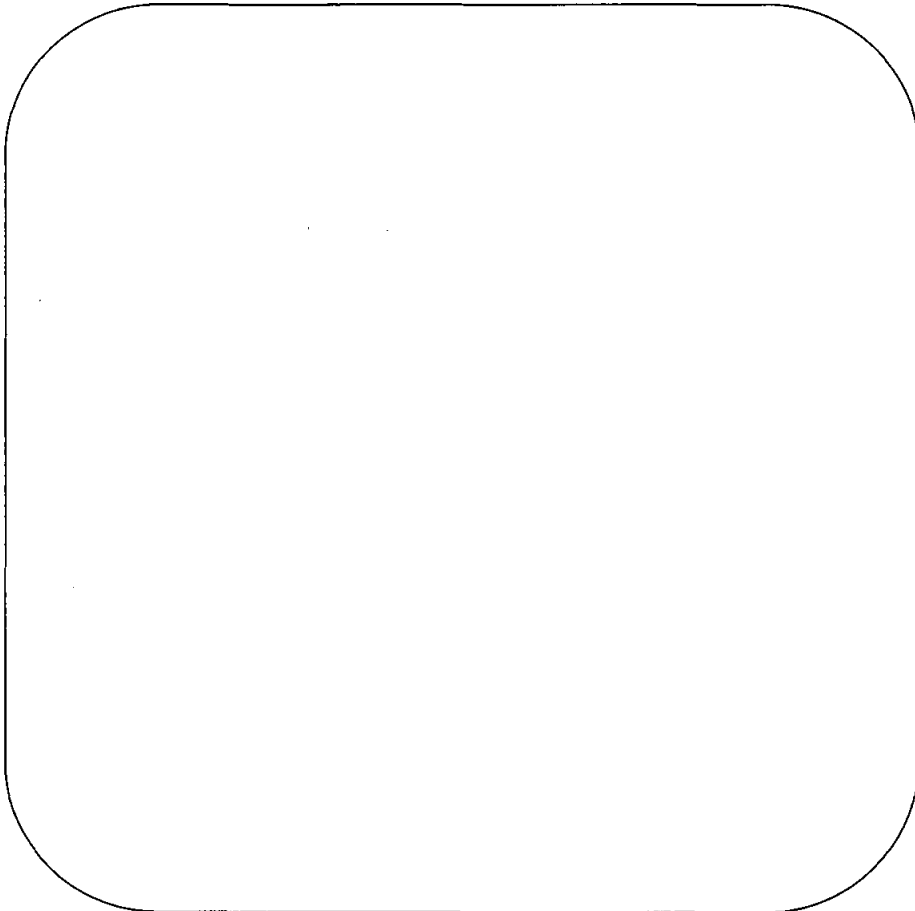
Comprobante de pago No.: 08-91,649 Fecha: 25 de noviembre de 2008

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:EMILIO FERRERO**FIRMA :**

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/141285 A1

Descripción:

Páginas 15 en el idioma original

Páginas 14 en español

Reivindicaciones: Número (s) 18

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

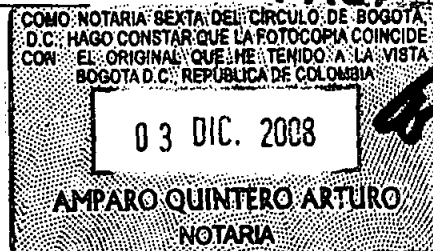
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$	6.-
Fondo Rotatorio	US \$	100.-
Tasa consular	US \$	1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



03 DIC. 2008

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

ME ENE - 4 A 11:44

OFICINA DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE BOGOTA D.C.

1-204 5133 Ant

For patents, utility models, industrial designs
trademarks, commercial names, trade emblem:
slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseño industriales, marcas de fábrica, nombre comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

9255

0569

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

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; 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 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 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, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; 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 contencioso-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.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; 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 concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary 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.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en

INTERNATIONAL GMBH

ppg.

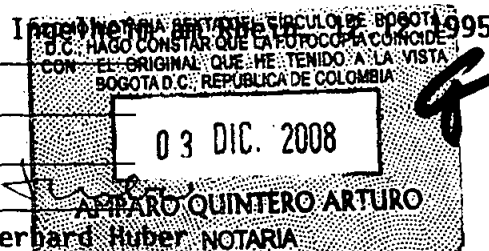
ppa.

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber NOTARIA

ГДА

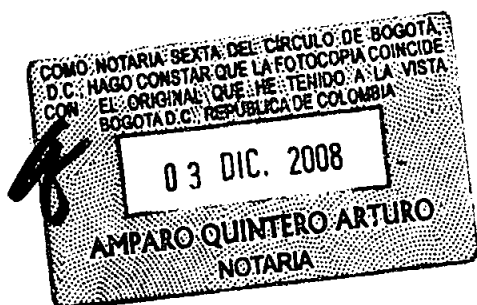


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dálo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

UR.Nr. 2659 / 95 V

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz..
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

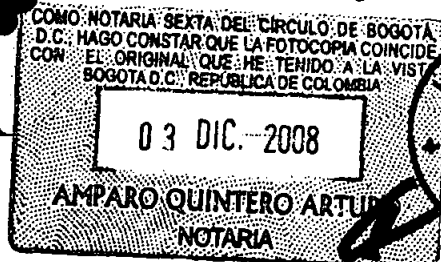
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~siegel~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:

Gebühr für Legalisation

(Wert: DM 5.00-)

JVKostO. v. 26.7.1957

BGBI. I S. 861

DM 20.-

13. DEZ. 1995

Mainz, den



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

Dr. Hans Paul Tülden
(Dr. Hans Paul Tülden)

Antikar

7

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

LUZ ANAYA UZ HERRERA
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 599 Minjusticia

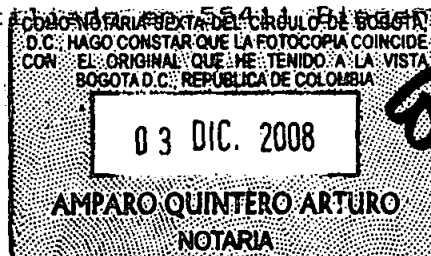
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

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

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55414 Bingen

a quienes conozco en persona.



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

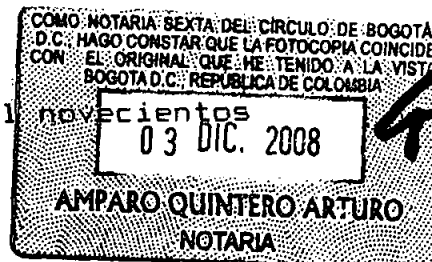
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil noventa y cinco



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

COINCIDE CON LA REGISTRO EN ESTA NOTARIA
03 ENE 1998

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostD del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecede por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1 de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
CALLE 100 No. 599 Minustia

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

03 DIC. 2008

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Firma manuscrita]

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



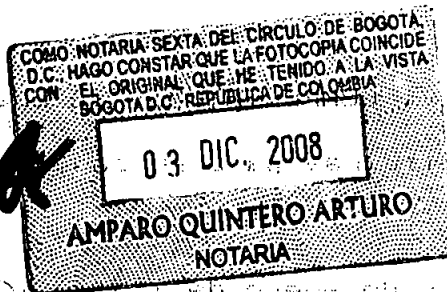
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TERCERO

09 ENE 10 A 11:33

JEFE DE REGISTRACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA COINCIDE
CON LA REGISTRADA
SEGUN EL REGISTRO
LAS FIRMAS INDICADAS



TELEFAX: (57) (1) 37 9850
TELEX: 45479 CAVE CO
12317407375 CAVE UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

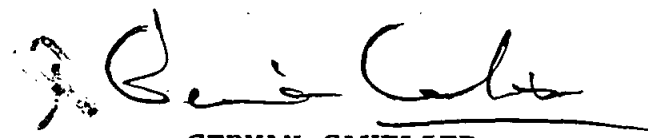
Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

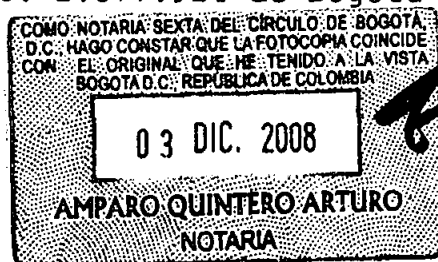
Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá



Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

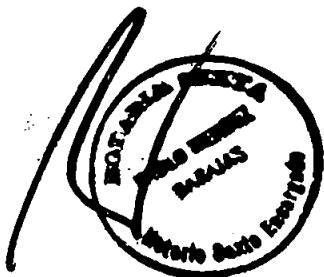
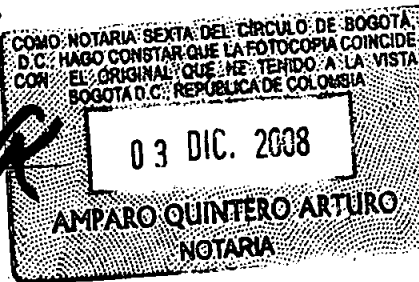
Compareció(eron)

quien(es) exhibió(aron) la(s) C.

y la(s) Libreta(s) Militares)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia.



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 December 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/141285 A1

(51) International Patent Classification:

A61P 29/00 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
A61P 1/06 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)

13, 88447 Warthausen (DE). RUDOLF, Klaus [DE/DE];
Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE). SCHAENZLE,
Gerhard [DE/DE]; Sophie von La Roche Weg 10, 88400
Biberach (DE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/055543

(74) Agents: HAMMANN, Heinz et al.; c/o Boehringer Ingel-
heim GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein
(DE).

(22) International Filing Date: 6 June 2007 (06.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

06011787.6 8 June 2006 (08.06.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except DE, US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim
am Rhein (DE).

(71) Applicant (for DE only): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Str. 173,
55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DOODS, Henri
[NL/DE]; Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447 Warthausen
(DE). ARNDT, Kirsten [DE/DE]; Vorarlberger Strasse 51,
88400 Biberach (DE). BOUYSSOU, Thierry [FR/DE];
Berggrubenweg Nr. 21, 88447 Warthausen (DE).
MUELLER, Stephan Georg [DE/DE]; Maelzerstrasse

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TREATMENT OF GASTROINTESTINAL DISORDERS WITH CGRP-ANTAGONISTS

(57) Abstract: The invention relates to a method for preventing and treating visceral pain and gastrointestinal disorders such as functional bowel disorders and inflammatory bowel diseases through the use of effective amounts of a compound acting as CGRP antagonist.

WO 2007/141285 A1

TREATMENT OF GASTROINTESTINAL DISORDERS WITH CGRP ANTAGONISTS

The invention relates to a method for preventing and treating visceral pain and gastrointestinal disorders such as functional bowel disorders and inflammatory bowel diseases through the use of effective amounts of a compound acting as CGRP antagonist.

BACKGROUND OF THE INVENTION**TECHNICAL FIELD**

The viscera encompasses the organs of the abdominal cavity. Pain associated with the viscera can be divided into digestive visceral pain and non digestive visceral pain. Commonly encountered gastrointestinal disorders include the functional bowel disorders and the inflammatory bowel diseases. These gastrointestinal disorders include a wide range of disease states that are currently only moderately controlled, including gastro-esophageal reflux, dyspepsia, the irritable bowel syndrome and functional abdominal pain syndrome, Crohn's disease, ileitis and ulcerative colitis, and all regularly produce visceral pain.

Irritable bowel syndrome (IBS), also termed "irritable colon", "spastic colon" or "mucous colitis", is characterized by lower abdominal discomfort or pain associated with disturbance of defecation. The nature of the symptoms can vary between patients, varying from predominant constipation or diarrhoea to predominant pain. It is the most common chronic gastrointestinal disorder, affecting about 20% of the world's population. This biopsychosocial disorder involves dysregulation of the nervous system, altered intestinal motility and increased visceral sensitivity.

All of these disorders result from dysregulation of the bidirectional communication between the gut with its enteric nervous system and the brain (the brain-gut axis), modulated by various psychosocial and environmental factors (e. g. infection, inflammation). Numerous neurotransmitters are found in the brain and gut that regulate GI activities, including 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) and its 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors. The current approach to IBS patients is based on a positive diagnosis of the symptom complex, exclusion of underlying organic disease, and institution of a therapeutic trial. Traditional symptomatic treatment has included antidiarrheals, laxatives and bulking agents/fiber, low-dose tricyclic antidepressants, antispasmodics for pain, and

'alternative' therapies (e.g. psychotherapy, hypnotherapy).

The scientific evidence supporting this therapy is limited. Novel approaches include visceral analgesics and serotonin agonists and antagonists. In patients with severe diarrhea, 5-HT₃ receptor antagonists (e.g. alosetron) and selective M₃-type

5 anticholinergics are indicated, in constipation 5-HT₄ agonists (e.g. tegaserod), and in pain alfa₂-adrenergics (e.g. clonidine), cholecystokinin antagonists, kappa-opioid agonists (e.g. fedotozine), and neurokinin antagonists; some of these agents are still being investigated. Understanding the brain-gut axis is crucial in the development of effective therapies for IBS (Med. Science Monit. 2004, 10(6), RA125-131).

10

Visceral hypersensitivity has been proposed as one of three underlying mechanisms of IBS and this is supported by the fact that patients suffering from IBS have enhanced perception of visceral events. This visceral hypersensitivity appears to be the result of sensitization of visceral afferent mechanisms, most likely peptidergic C-fibers. Those

15 afferent C-fibers contain Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) and this peptide has been shown to be pronociceptive.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

20 It has now been found that the symptoms of IBS can be effectively prevented and their distressing effects substantially alleviated by substances which antagonise the effects of CGRP (CGRP antagonists) or inhibit or reduce the release of CGRP from sensory nerve endings (CGRP release inhibitors).

25 The present invention thus relates to the use of CGRP antagonists (**A**) and/or release inhibitors for combating IBS, including both prevention and active treatment. The use according to the present invention preferably comprises monotherapy with a single substance, but also includes combined therapy with a number of substances (**B**) from the specified groups of active substances.

30

The invention also relates to the use of CGRP antagonists and/or release inhibitors for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of IBS as well as the corresponding pharmaceutical compositions containing as active substance one or more CGRP antagonists and/or release inhibitors.

Any pharmaceutically acceptable active substances which antagonise the known effects of CGRP or inhibit the release of CGRP from sensory nerve endings may be used for the purposes of the present invention.

5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Examples of CGRP antagonists include the amino acid derivatives described in the international patent application PCT/EP97/04862, as well as the non-peptidic active substances described in international patent applications PCT/EP03/11762,
10 PCT/EP03/11763, PCT/EP2004/000087, PCT/EP2005/003094, PCT/US03/16576, PCT/US2004/040721, PCT/US2003/038799, PCT/US2005/010330, PCT/GB99/03154, PCT/US2004/007226, PCT/US2004/007289, PCT/US2004/007686, PCT/US2004/007678, PCT/US2004/007715, PCT/US2004/011254,
15 PCT/US2004/010851, PCT/US2004/011280, PCT/US2004/020206, PCT/US2004/021888, PCT/US2004/020209, PCT/US2005/002199, PCT/US2005/031713, PCT/US2005/031617, PCT/US2005/031712, PCT/US2005/032036, PCT/US2005/032041, PCT/US2005/032288, PCT/US2005/035654 and US 2006/0094707.

20

Examples of CGRP release inhibitors include serotonin 5-HT_{1D}-agonists such as avitriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan or zolmitriptan, as well as 5-HT_{1F}-agonists or NPY-agonists.

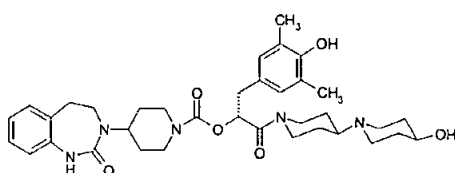
25 Of the CGRP antagonists described above, the following compounds (A), for example, may be used for the treatment of IBS, for the preparation of a corresponding pharmaceutical composition and as an ingredient of a corresponding pharmaceutical composition.

30 A first object of the present invention is therefore the use of a CGRP antagonist (A), selected from the group consisting of

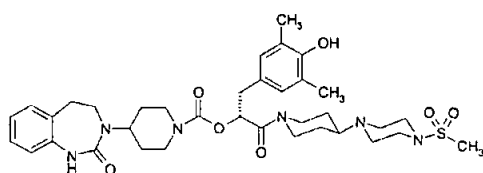
Number

Structure

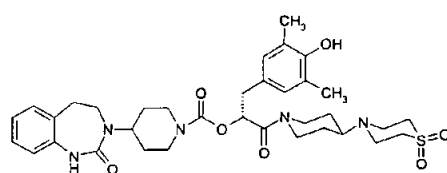
(1)



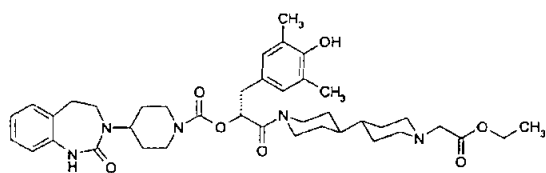
(2)



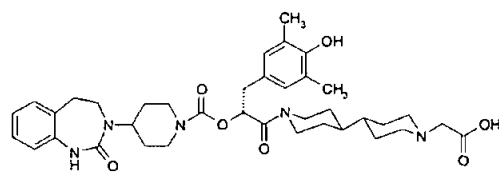
(3)



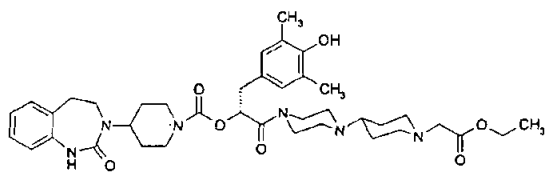
(4)



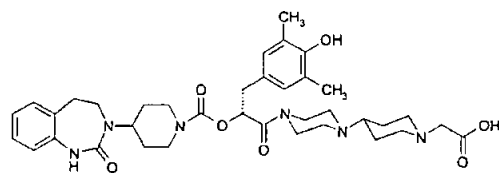
(5)



(6)



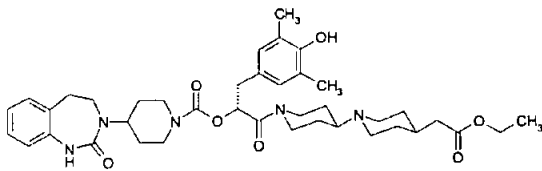
(7)



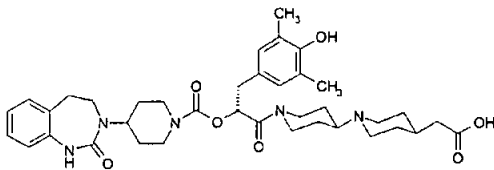
Number

Structure

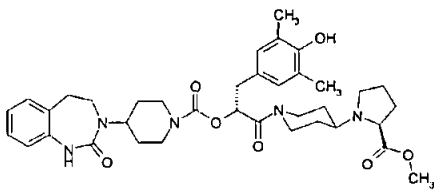
(8)



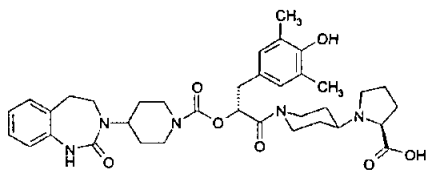
(9)



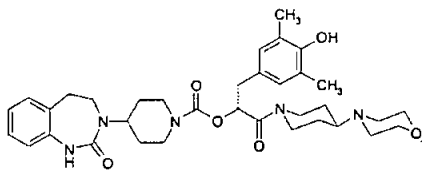
(10)



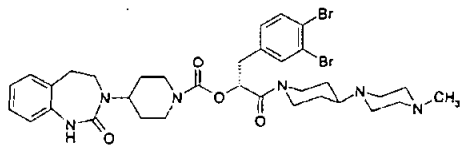
(11)



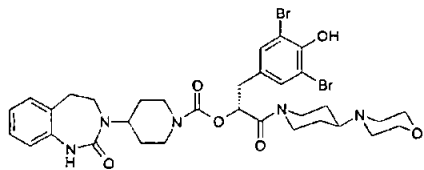
(12)



(13)



(14)

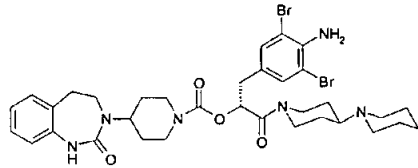


Number	Structure
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	

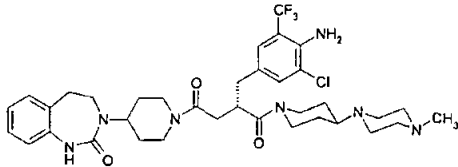
Number

Structure

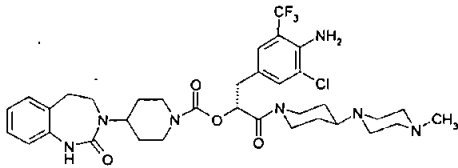
(22)



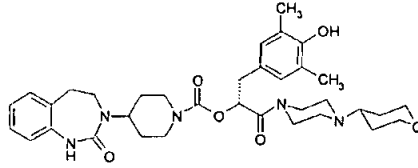
(23)



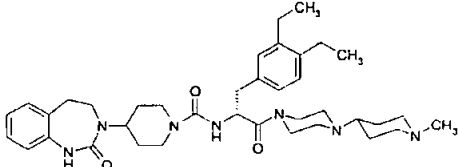
(24)



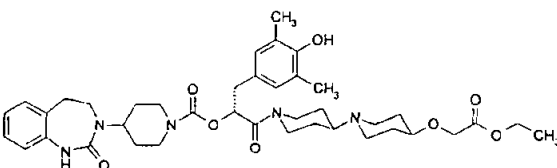
(25)



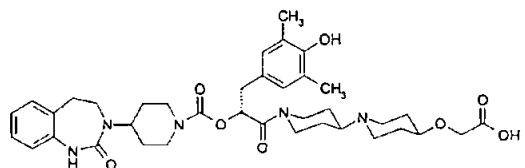
(26)



(27)



(28)



the enantiomers, the diastereomers, the mixtures and the salts thereof, especially the

pharmaceutically acceptable salts with organic or inorganic acids or bases, for the preparation of a pharmaceutical for the treatment of IBS in one of the following pharmaceutical formulations:

- 5 capsules for powder inhalation containing 1 mg of active substance (A),
- inhalable solution for nebulisers containing 1 mg of active substance (A),
- propellant gas-operated metering aerosol containing 1 mg of active substance (A),
- 10 nasal spray containing 1 mg of active substance (A),
- tablets containing 20 mg of active substance (A),
- 15 capsules containing 20 mg of active substance (A),
- aqueous solution for nasal application containing 10 mg of active substance (A),
- aqueous solution for nasal application containing 5 mg of active substance (A),
- 20 suspension for nasal application containing 20 mg of active substance (A).

The specific mentioned compounds (A) according to the present invention are described in the international patent applications PCT/EP97/04862 and PCT/EP2005/003094 and

25 can be prepared according to processes described in said applications.

The compounds were applied orally and are active in the dose range of 0.01 to 100 mg/kg.

30

TERMS AND DEFINITIONS USED

Also included in the subject matter of this invention are the compounds according to the invention, including the salts thereof, in which one or more hydrogen atoms, for example one, two, three, four or five hydrogen atoms, are replaced by deuterium.

- The compounds according to the present invention may have acid groups, mainly carboxyl groups, and/or basic groups such as e.g. amino functions. The compounds according to the invention may therefore be present as internal salts, as salts with
- 5 pharmaceutically useable inorganic acids such as for example hydrobromic acid, phosphoric acid, nitric acid, hydrochloric acid, sulphuric acid, methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid, benzenesulphonic acid, *p*-toluenesulphonic acid or organic acids such as for example malic acid, succinic acid, acetic acid, fumaric acid, maleic acid, mandelic acid, lactic acid, tartaric acid, citric acid or as salts with pharmaceutically
- 10 useable bases such as alkali or alkaline earth metal hydroxides, for example sodium hydroxide or potassium hydroxide, or carbonates, ammonia, zinc or ammonium hydroxides or organic amines such as e.g. diethylamine, triethylamine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, cyclohexylamine, dicyclohexylamine, *inter alia*.
- 15 As mentioned hereinbefore, the compounds according to the invention may be converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use, into the physiologically and pharmacologically acceptable salts thereof. These salts may on the one hand be in the form of the physiologically and pharmacologically acceptable acid addition salts of the compounds of formula I with inorganic or organic acids. On the other hand, if they contain
- 20 a phenolic OH group, the compound according to the invention may also be converted by reaction with inorganic bases into physiologically and pharmacologically acceptable salts with alkali or alkaline earth metal cations as counter ion. The acid addition salts may be prepared for example using hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methanesulphonic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, lactic
- 25 acid, citric acid, tartaric acid or maleic acid. It is also possible to use mixtures of the above-mentioned acids. The alkali and alkaline earth metal salts of the compound of formula I are preferably the alkali and alkaline earth metal hydroxides and hydrides thereof, of which the hydroxides and hydrides of the alkaline earth metals, particularly of sodium and potassium, are preferred and sodium and potassium hydroxide are
- 30 particularly preferred.

The compounds according to the invention may occur as racemates if they have only one chiral element, but they may also be obtained as pure enantiomers, i.e. in the (*R*) or (*S*) form. Preferred compounds are those which occur as racemates or as the (*R*) form.

However, the application also includes the individual diastereomeric pairs of antipodes or the mixtures thereof which are present when there is more than one chiral element in the compounds according to the invention, as well as the individual optically active
5 enantiomers of which the above-mentioned racemates are made up.

The invention relates to the compounds in question, optionally in the form of the individual optical isomers, mixtures of the individual enantiomers or racemates, in the form of the tautomers as well as in the form of the free bases or the corresponding acid addition salts
10 with pharmacologically acceptable acids - such as for example acid addition salts with hydrohalic acids - for example hydrochloric or hydrobromic acid or organic acids - such as for example oxalic, fumaric, diglycolic or methanesulphonic acid.

COMBINATIONS

15

As mentioned above the CGRP antagonists (**A**) according to the present invention can be used as monotherapy, but can also used in combination with other active compounds (**B**) for the treatment of IBS.

For this purpose, the compound (**B**) can be selected from the group consisting of 5-HT₁
20 agonist such as, 5-HT₃ antagonists, 5-HT₄ agonists, mixed 5-HT₃ antagonists/5-HT₄ agonists, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, antispasmodic agents, anticholinergics, laxatives, ballast, antidiarrheals, tricyclic antidepressants and SSRIs, opioids, local anaesthetics, alpha₂ agonists, cannabiniods, P2X₃ / P2X_{2/3} antagonists, CCK- antagonists, VR-1/TRPV1 antagonists, neurokinin antagonists, beta-3 adrenoceptor
25 agonists, NSAIDs, COX 2 inhibitors and probiotics which may be formulated together with one or more inert conventional carriers and/or diluents, e.g. with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinyl pyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethylene glycol, propylene glycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances
30 such as hard fat or suitable mixtures thereof, into conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, suspensions, solutions, metered dose aerosols or suppositories.

A 5-HT₁ agonist may be selected from the group consisting of avitriptan, eletriptan,

naratriptan, rizatriptan, sumatriptan or zolmitriptan or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

A 5-HT₃ antagonist may be selected from the group consisting of alosetron, cilansetron,
5 granisetron or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

A 5-HT₄ agonist may be selected from the group consisting of tegaserod, prucalopride or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 A mixed 5-HT₃ antagonist/5-HT₄ agonist may be selected from the group consisting of renzapride, cisapride or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

A serotonin norepinephrine reuptake inhibitor may be selected from the group consisting of venlafaxine, duloxetine and milnacipran or the pharmaceutically acceptable salts
15 thereof.

An antispasmodic agent may be selected from the group consisting of pinaverium, mebeverine, alverine or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

20 An anticholinergic may be selected from the group consisting of zamifenacin, darifenacin or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

A laxative may be selected from the group consisting of lactulose and polyethylene glycol.

25 A ballast may be selected from the group consisting of methylcellulose and psyllium.

An antidiarrheal may be selected from the group consisting of loperamide, cholestyramine or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

30 A tricyclic antidepressant and SSRI may be selected from the group consisting of amitriptyline, imipramine or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

An opioid may be selected from the group consisting of fedotozine, trimebutine or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

23

A local anaesthetic may be selected from the group consisting of trimebutine or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 5 An alpha2 agonist may be selected from the group consisting of clonidine or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

A cannabinoid may be selected from the group consisting of remonabant or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

10

A neurokinin antagonist may be selected from the group consisting of ezlopitant, nepadulant or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 15 A beta3-adrenoceptor agonist may be selected from the group consisting of solabegron or YM178 or the acceptable pharmaceutically acceptable salts thereof.

- A NSAID may be selected from the group consisting of acclofenac, acemetacin, acetylsalicylic acid, azathioprin, celecoxib, diclofenac, diflunisal, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, leflunomid, lornoxicam, mefenamic acid, 20 meloxicam, naproxen, phenylbutazon, piroxicam, sulfasalazin, zomepirac or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

- A COX 2 inhibitor may be selected from the group consisting of meloxicam, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, celecoxib or the pharmaceutically acceptable salts 25 thereof.

A probiotic may be bifidobacterium.

FORMULATIONS

30

The compounds prepared according to the invention may be administered either on their own or optionally in combination with other active substances for the treatment of migraine by intravenous, subcutaneous, intramuscular, intra-articular, intrarectal or intranasal route, by inhalation, topically, transdermally or orally, while aerosol formulations are particularly

suitable for inhalation. The combinations may be administered either simultaneously or sequentially.

Suitable forms for administration include for example tablets, capsules, solutions, syrups, emulsions or inhalable powders or aerosols. The proportion of pharmaceutically active compound or compounds should be in the range from 0.1 to 90% by weight, preferably 0.5 to 50% by weight of the total composition, i.e. in amounts which are sufficient to achieve the dosage range mentioned hereinbefore.

The preparations may be given orally in the form of tablets, powders, powders in capsules (e.g. hard gelatine capsules), or as solutions or suspensions. When taken by inhalation the active substance combination may be administered as a powder, an aqueous or aqueous ethanolic solution or by means of a propellant gas formulation.

Preferably, therefore, pharmaceutical formulations are characterised in that they contain one or more compounds of formula I according to the preferred embodiments described hereinbefore.

It is particularly preferable if the compounds of formula I are administered orally, and it is most preferable if they are administered once or twice a day. Suitable tablets may be obtained, for example, by mixing the active substances with known excipients, for example inert diluents such as calcium carbonate, calcium phosphate or lactose, disintegrants such as corn starch or alginic acid, binders such as starch or gelatine, lubricants such as magnesium stearate or talc and/or agents for delaying release, such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, or polyvinyl acetate. The tablets may also comprise several layers.

Coated tablets may be prepared accordingly by coating cores produced analogously to the tablets with substances normally used for tablet coatings, for example collidone or shellac, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. To achieve delayed release or prevent incompatibilities the core may also consist of a number of layers. Similarly the tablet coating may consist of a number of layers to achieve delayed release, possibly using the excipients mentioned above for the tablets.

Syrups containing the active substances or combinations thereof according to the invention may additionally contain a sweetener such as saccharine, cyclamate, glycerol or sugar and a flavour enhancer, e.g. a flavouring agent such as vanillin or orange extract. They may also contain suspension adjuvants or thickeners such as sodium carboxymethyl
5 cellulose, wetting agents such as, for example, condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or preservatives such as p hydroxybenzoates.

Capsules containing one or more active substances or combinations of active substances may for example be prepared by mixing the active substances with inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatine capsules.
10 Suitable suppositories may be made for example by mixing with carriers provided for this purpose, such as neutral fats or polyethyleneglycol or the derivatives thereof.

Excipients which may be used include, for example, water, pharmaceutically acceptable organic solvents such as paraffins (e.g. petroleum fractions), vegetable oils (e.g.
15 groundnut or sesame oil), mono- or polyfunctional alcohols (e.g. ethanol or glycerol), carriers such as e.g. natural mineral powders (e.g. kaolins, clays, talc, chalk), synthetic mineral powders (e.g. highly dispersed silicic acid and silicates), sugars (e.g. cane sugar, lactose and glucose), emulsifiers (e.g. lignin, spent sulphite liquors, methylcellulose, starch and polyvinylpyrrolidone) and lubricants (e.g. magnesium stearate, talc, stearic acid
20 and sodium lauryl sulphate).

For oral use the tablets may obviously contain, in addition to the carriers specified, additives such as sodium citrate, calcium carbonate and dicalcium phosphate together with various additional substances such as starch, preferably potato starch, gelatin and
25 the like. Lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulphate and talc may also be used to produce the tablets. In the case of aqueous suspensions the active substances may be combined with various flavour enhancers or colourings in addition to the abovementioned excipients.

30 METHOD OF TREATMENT

The CGRP antagonists (**A**) according to the present invention are active in a model for visceral pain in rodents. In this model hypersensitivity is induced by colonic irritation (e.g. by butyrate, trinitrobenzene sulfonic acid or acetic acid instillation). Colorectal balloon

distension was applied to induce pain behaviour e.g. abdominal contractions (see Bourdu et al., Gastroenterology 2005, 128, 1996-2008; Diop et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 302, 1013-1022; Plourde et al. Am. J. Physiol. 1997, 273, G191-G196).

- 5 Since the compounds reverse the colonic hypersensitivity in the afore mentioned model it is claimed that the CGRP antagonists (**A**) according to the present invention can be used for the treatment of visceral pain/hypersensitivity especially abdominal pain in patients with IBS but also colic pain and dysmenorrhoea.

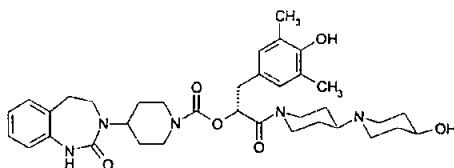
PATENT CLAIMS

1. The use of a CGRP antagonist (**A**) selected from among:

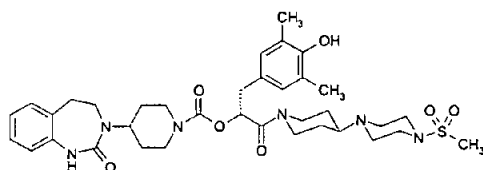
Number

Structure

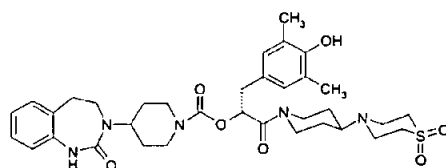
(1)



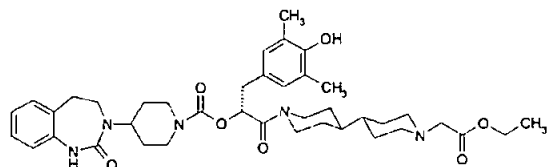
(2)



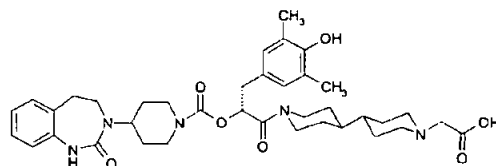
(3)



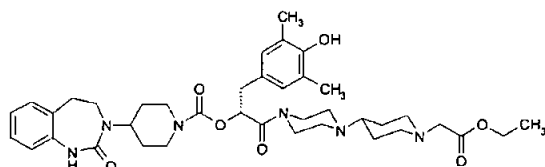
(4)



(5)



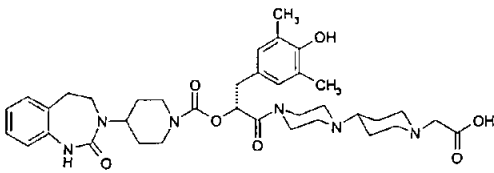
(6)



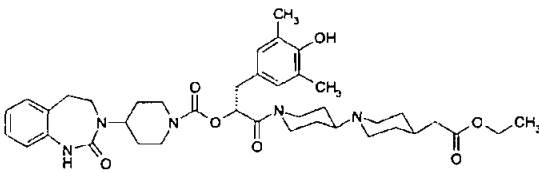
Number

Structure

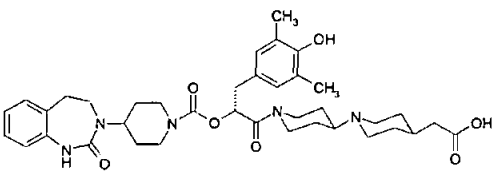
(7)



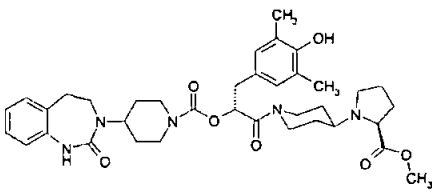
(8)



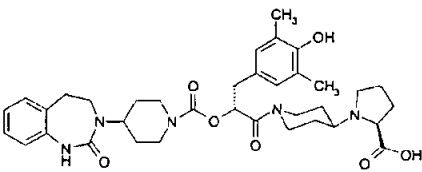
(9)



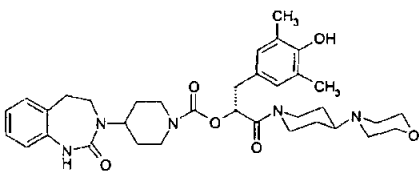
(10)



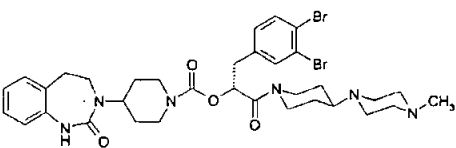
(11)



(12)



(13)

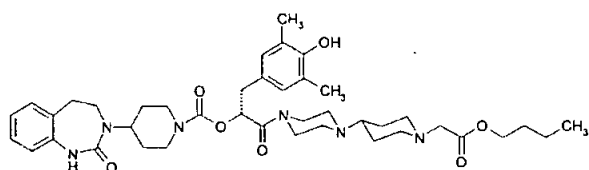


Number	Structure
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	

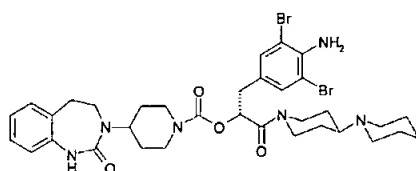
Number

Structure

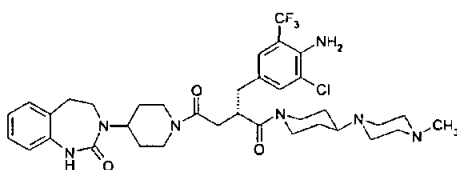
(21)



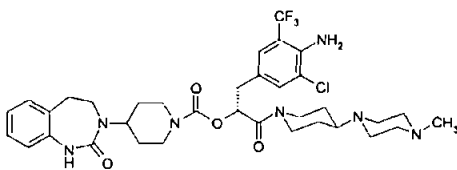
(22)



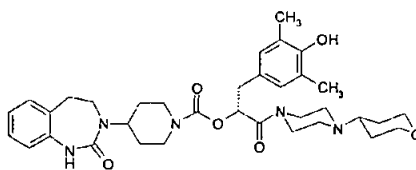
(23)



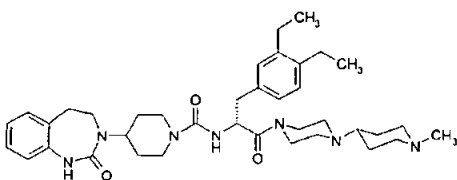
(24)



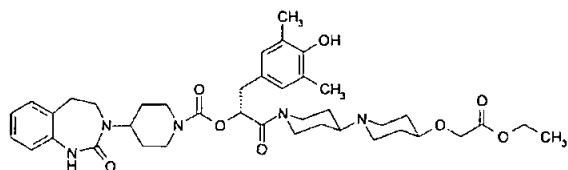
(25)



(26)

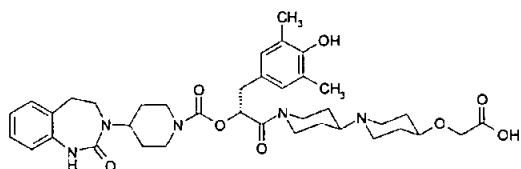


(27)



Number	Structure
--------	-----------

(28)



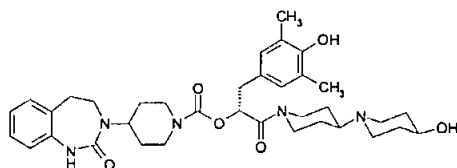
the enantiomers, the diastereomers, the mixtures thereof and the physiologically acceptable salts thereof for the preparation of a medicament useful for preventing or treating visceral pain.

5

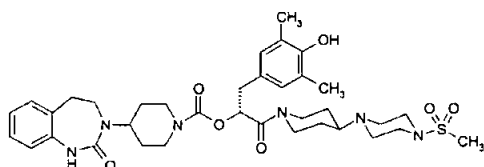
2. The use of a CGRP antagonist (**A**) selected from among:

Number	Structure
--------	-----------

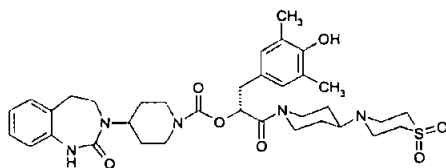
(1)



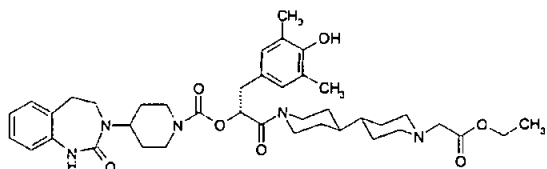
(2)



(3)



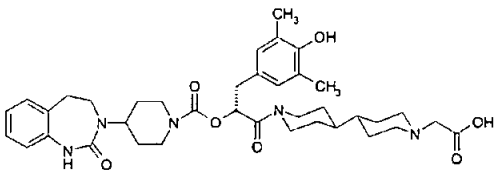
(4)



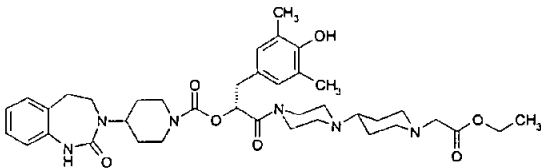
Number

Structure

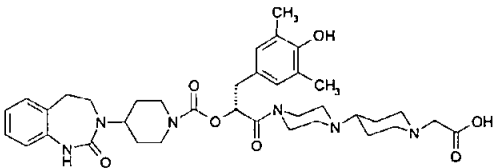
(5)



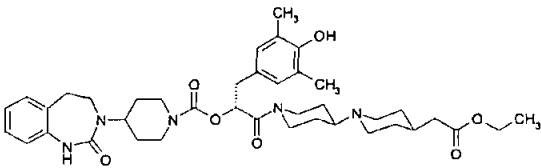
(6)



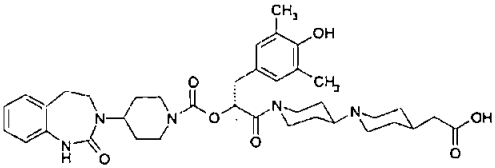
(7)



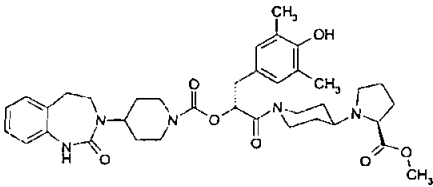
(8)



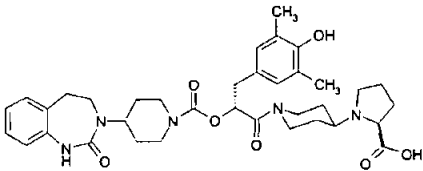
(9)



(10)



(11)



Number	Structure
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	

Number	Structure
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	

Number	Structure
(26)	
(27)	
(28)	

the enantiomers, the diastereomers, the mixtures thereof and the physiologically acceptable salts thereof for the preparation of a medicament useful for preventing or treating gastrointestinal disorders.

- 5 3. Use according to claim 1 or 2, characterised in that the visceral pain is selected from the group consisting of functional bowel disorders and the inflammatory bowel diseases.
- 10 4. The use according to claim 3, characterised in that the functional bowel disorder is selected from the group consisting of gastro-esophageal reflux, dyspepsia, the irritable bowel syndrome and functional abdominal pain syndrome.
5. The use according to claim 3, characterised in that the inflammatory bowel disease
- 15 is selected from the group consisting of Crohn's disease, ileitis and ulcerative colitis.
6. The use according to claim 3, characterised in that the functional bowel disorder is the irritable bowel syndrome.

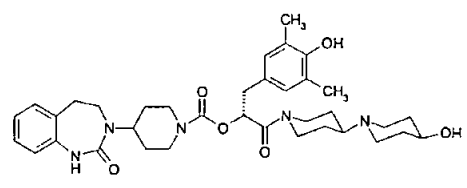
7. Use according to claim 1 or 2, characterised in that it is effected as a monotherapy with a single active substance.
8. Use according to claim 7, characterised in that the medicament contains only one
5 active substance.
9. Use according to claim 7, characterised in that the medicament is a formulation for oral administration.
- 10 10. A pharmaceutical composition for the treatment or prevention of visceral pain and gastrointestinal disorders, containing as active substance one or more CGRP antagonists (A) selected from the group according to claim 1 optionally together with one or more inert carriers and/or diluents.
- 15 11. The pharmaceutical composition according to claim 10 for treating or preventing disorders selected from the group consisting of functional bowel disorders such as gastro-esophageal reflux, dyspepsia, the irritable bowel syndrome and functional abdominal pain syndrome, or inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease, ileitis and ulcerative colitis.
- 20 12. The pharmaceutical composition according to claim 11 for treating or preventing the irritable bowel syndrome.
13. The pharmaceutical composition according to any of claims 10 to 12, which is
25 under a form suitable for oral administration.
14. A method for the prevention or treatment of visceral pain comprising administering to a patient in need of treatment an effective amount of a CGRP antagonist (A) selected from among:
- 30

Number	Structure
--------	-----------

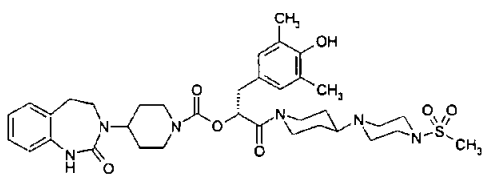
Number

Structure

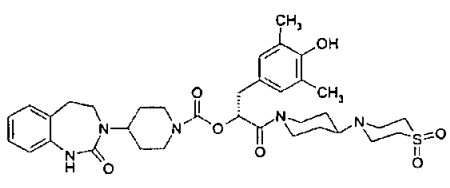
(1)



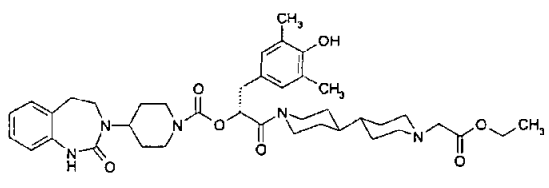
(2)



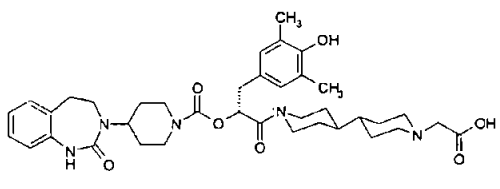
(3)



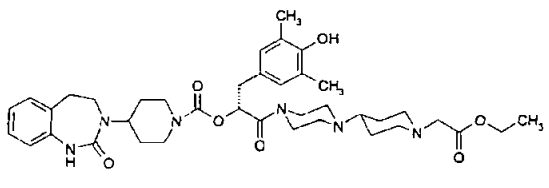
(4)



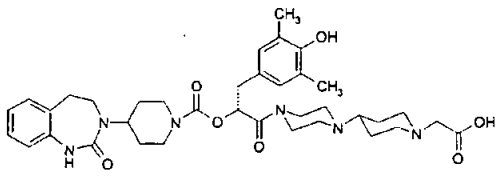
(5)



(6)



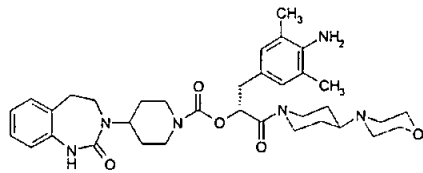
(7)



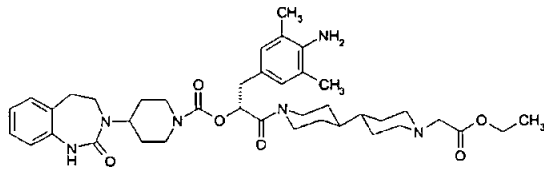
Number

Structure

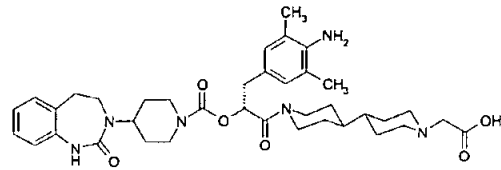
(15)



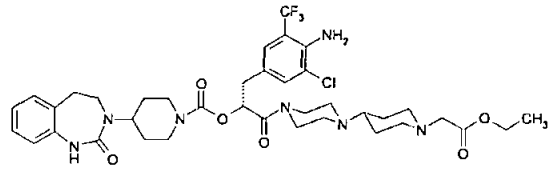
(16)



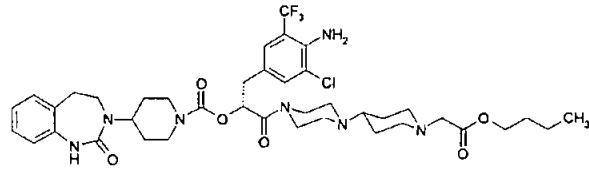
(17)



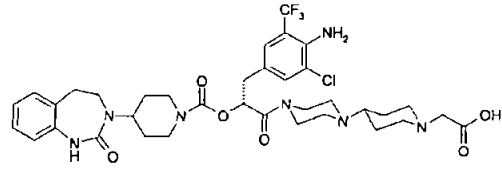
(18)



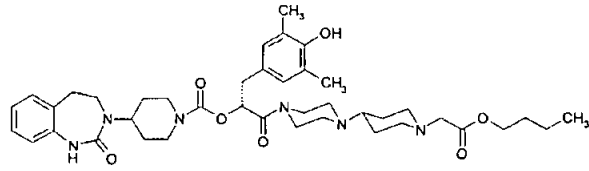
(19)



(20)



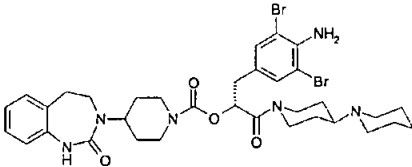
(21)



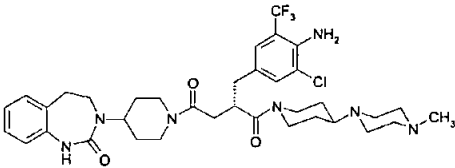
Number

Structure

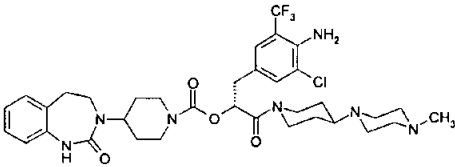
(22)



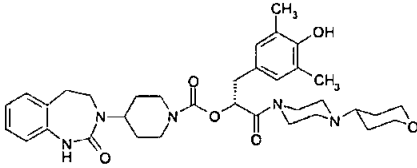
(23)



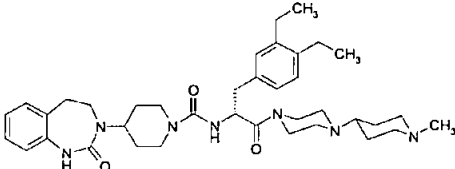
(24)



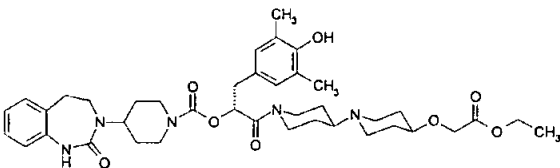
(25)



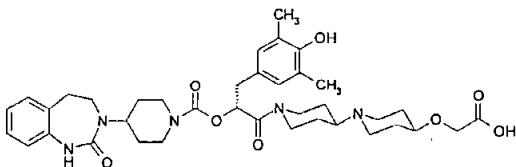
(26)



(27)



(28)



the enantiomers, the diastereomers, the mixtures thereof and the physiologically

acceptable salts thereof.

15. The method according to claim 14, wherein the disorder is functional bowel disorder or inflammatory bowel disease.

5

16. The method according to claim 15, wherein the functional bowel disorder is gastro-esophageal reflux, dyspepsia, irritable bowel syndrome or functional abdominal pain syndrome.

10 17. The method according to claim 14 or 15, wherein the disorder is the irritable bowel syndrome.

18. The method according to claim 15, wherein the inflammatory bowel diseases is Crohn's disease, ileitis or ulcerative colitis.

15

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS GASTROINTESTINALES CON ANTAGONISTAS DE CGRP

La invención se refiere a un método para prevenir y tratar el dolor visceral y los trastornos gastrointestinales tales como trastornos funcionales del intestino y enfermedades inflamatorias intestinales mediante el uso de cantidades eficaces de un compuesto que actúa como antagonista de CGRP.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO TÉCNICO

Las vísceras abarcan los órganos de la cavidad abdominal. El dolor asociado con las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo.

Los trastornos gastrointestinales encontrados comúnmente incluyen los trastornos funcionales intestinales y las enfermedades inflamatorias intestinales. Estos trastornos gastrointestinales incluyen una amplia serie de estados de enfermedad que normalmente solo se controlan moderadamente, que incluyen reflujo gastro-esofágico, dispepsia, el síndrome de intestino irritable y síndrome de dolor abdominal funcional, enfermedad de Crohn, ileitis y colitis ulcerosa, y todos producen dolor visceral regularmente.

El síndrome del intestino irritable (IBS), también llamado de "colon irritable", "colon espástico" o "colitis mucosa", se caracteriza por malestar abdominal inferior o dolor asociado con trastorno de la defecación. La naturaleza de los síntomas puede variar entre los pacientes, variando de estreñimiento o diarrea predominante a dolor predominante.

Es el trastorno gastrointestinal crónico más común, afectando aproximadamente al 20% de la población mundial. Este trastorno bio-psicosocial implica falta de regulación del sistema nervioso, motilidad intestinal alterada y aumento de la sensibilidad visceral.

Todos estos trastornos resultan de la falta de regulación de la comunicación bidireccional entre el intestino con su sistema nervioso entérico y el cerebro (el eje cerebro - intestino), modulado por diversos factores psicosociales y ambientales (por ejemplo, infección, inflamación). Se han encontrado numerosos neurotransmisores en el cerebro y el intestino que regulan las actividades GI, incluyendo la 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) y sus receptores 5-HT₃ y 5-HT₄. El acercamiento actual a los pacientes de IBS se basa en una diagnosis positiva del complejo de síntomas, la exclusión de enfermedad orgánica subyacente, y la institución de un proceso terapéutico. El tratamiento sintomático

tradicional ha incluido antidiarreicos, laxantes y materias orgánicas indigestibles/fibra, antidepresivos tricíclicos en baja dosis, antiespasmódicos para el dolor, y terapias "alternativas" (por ejemplo, psicoterapia, hipnoterapia).

La evidencia científica que soporta esta terapia es limitada. Nuevas aproximaciones incluyen analgésicos viscerales y agonistas y antagonistas de serotonina. En pacientes con diarrea severa, están indicados los antagonistas del receptor 5-HT₃ (por ejemplo, alosetrona) y anticolinérgicos tipo M₃, en estreñimiento, agonistas de 5-HT₄ (por ejemplo, tegaserod), y con dolor alfa₂-adrenérgicos de dolor (por ejemplo, clonidina), antagonistas de colecistoquinina, agonistas de kappa-opioide (por ejemplo, fedotozina), y antagonistas de neuroquinina; estando aún algunos de estos agentes investigados.

Se entiende que el eje cerebro-intestino es crucial en el desarrollo de terapias efectivas para el IBS (Med. Science Monit. 2004, 10(6), RA125-131).

Se ha propuesto la hipersensibilidad visceral como uno de los tres mecanismos subyacentes del IBS y está sostenido por el hecho de que los pacientes que sufren de IBS tienen percepción mejorada de los sucesos viscerales. Esta hipersensibilidad visceral parece ser el resultado de la sensibilización de mecanismos aferentes viscerales, lo más probable fibras C peptidérgicas. Las fibras C aferentes que contienen Péptido Relacionado con el Gen Calcitonina (CGRP) y este péptido, se ha mostrado que son pronociceptivos.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Ahora se ha encontrado que los síntomas de IBS pueden evitarse eficazmente y sus efectos dolorosos aliviarse sustancialmente mediante sustancias que antagonizan los efectos de CGRP (antagonistas de CGRP) o inhiben o reducen la liberación de CGRP desde las terminaciones nerviosas sensoras (inhibidores de liberación de CGRP).

La presente invención se refiere así al uso de antagonistas de CGRP (**A**) y/o inhibidores de liberación para combatir el IBS, incluyendo tanto la prevención como el tratamiento activo. El uso según la presente invención comprende preferiblemente monoterapia con una única sustancia, aunque también incluye terapia combinada con un número de sustancias (**B**) de los grupos específicos de sustancias activas.

La invención también se refiere al uso de antagonistas de CGRP y/o inhibidores de liberación para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de IBS además de las correspondientes composiciones farmacéuticas que contienen como sustancia activa uno o más antagonistas de CGRP y/o inhibidores de liberación.

Cualquier sustancia activa aceptable farmacéuticamente que antagonice los efectos conocidos de CGRP o inhiban la liberación de CGRP de las terminaciones nerviosas sensoriales, puede usarse para los propósitos de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 Ejemplos de antagonistas de CGRP incluyen los derivados de aminoácido descritos en la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP97/04862, además de las sustancias activas no peptídicas descritas en las Solicitudes de Patente Internacionales PCT/EP03/11762, PCT/EP03/11763, PCT/EP2004/000087, PCT/EP2005/003094, PCT/US03/16576, PCT/US2004/040721, PCT/US2003/038799, PCT/US2005/010330, 10 PCT/GB99/03154, PCT/US2004/007226, PCT/US2004/007289, PCT/US2004/007686, PCT/US2004/007678, PCT/US2004/007715, PCT/US2004/011254, PCT/US2004/010851, PCT/US2004/011280, PCT/US2004/020206, PCT/US2004/021888, PCT/US2004/020209, PCT/US2005/002199, PCT/US2005/031713, PCT/US2005/031617, PCT/US2005/031712, 15 PCT/US2005/032036, PCT/US2005/032041, PCT/US2005/032288, PCT/US2005/035654 y US 2006/0094707.

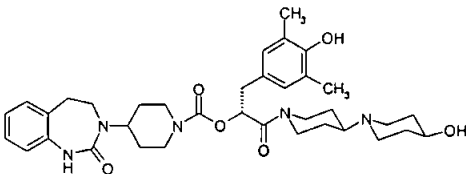
Ejemplos de inhibidores de liberación de CGRP incluyen agonistas 5-HT_{1D} de serotonina tales como avitriptano, eletriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano o zolmitriptano, además de agonistas de 5-HT_{1F} o agonistas de NPY.

20 De los antagonistas de CGRP descritos anteriormente, los siguientes compuestos (A), por ejemplo, pueden usarse para el tratamiento de IBS, para la preparación de una composición farmacéutica correspondiente y como un ingrediente de una composición farmacéutica correspondiente.

Un primer objeto de la presente invención es, por lo tanto, el uso de un antagonista de CGRP (A), seleccionado del grupo que consiste en 25

Número Estructura

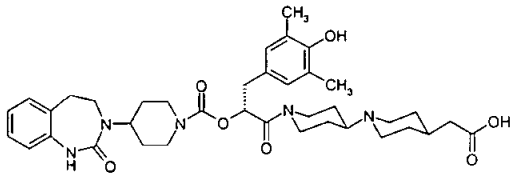
(1)



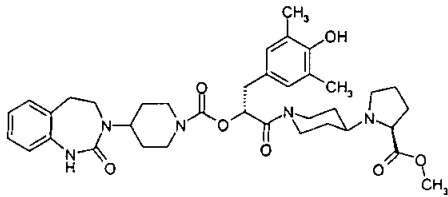
Número

Estructura

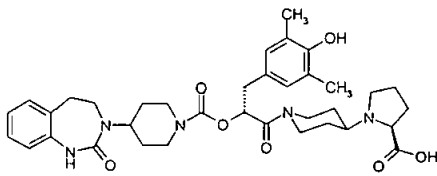
(9)



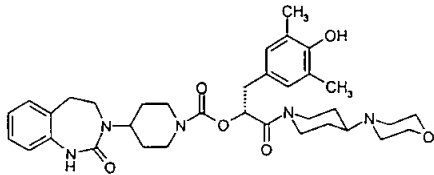
(10)



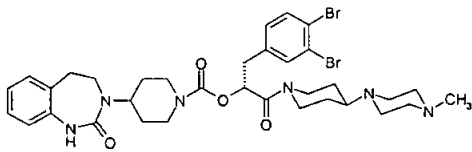
(11)



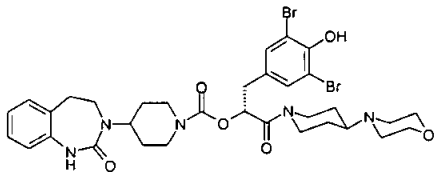
(12)



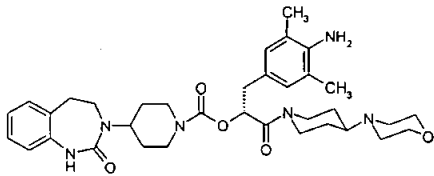
(13)



(14)



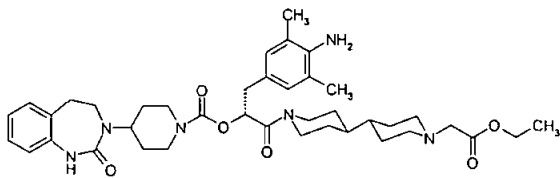
(15)



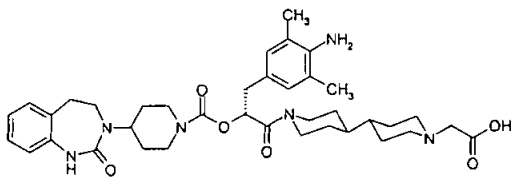
Número

Estructura

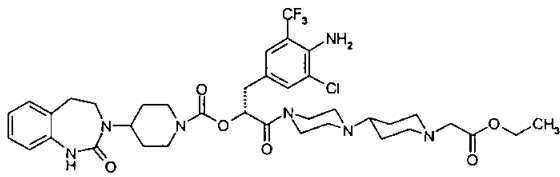
(16)



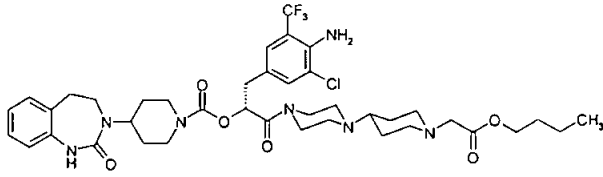
(17)



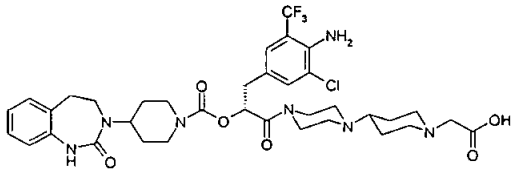
(18)



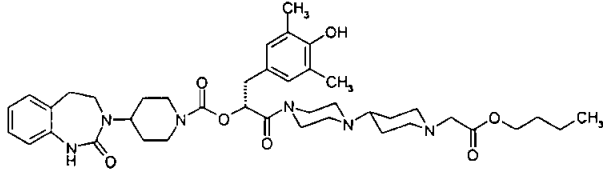
(19)



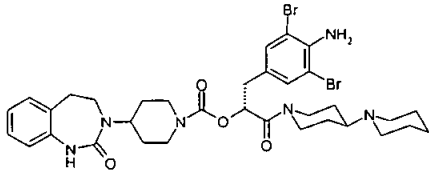
(20)

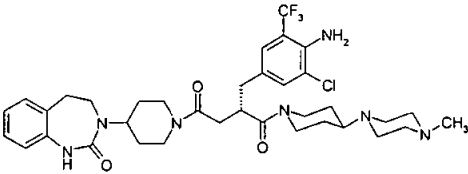
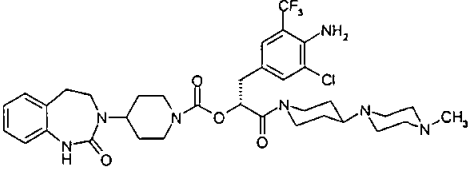
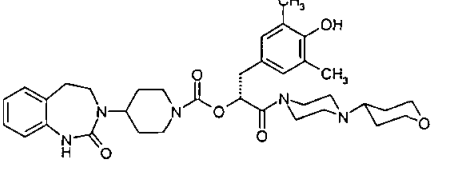
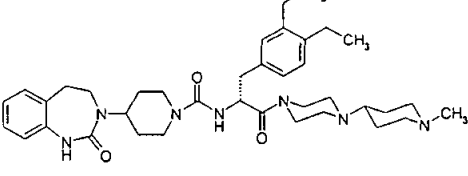
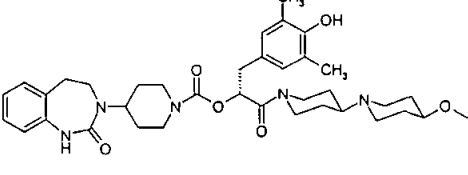
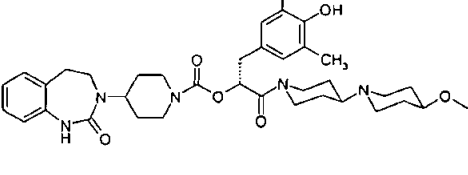


(21)



(22)



Número	Estructura
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	

los enantiómeros, los diastereoisómeros, las mezclas y sus sales, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos, para la preparación de un compuesto farmacéutico para el tratamiento de IBS en una de las siguientes formulaciones farmacéuticas:

5 cápsulas para inhalación de polvo que contienen 1 mg de sustancia activa (A),

disolución inhalable para nebulizadores que contiene 1 mg de sustancia activa (A),

aerosol medido operado con gas propelente, que contiene 1 mg de sustancia activa (A),

5 pulverizador nasal que contiene 1 mg de sustancia activa (A),

comprimidos que contienen 20 mg de sustancia activa (A),

cápsulas que contienen 20 mg de sustancia activa (A),

disolución acuosa para aplicación nasal que contiene 10 mg de sustancia activa (A),

10 disolución acuosa para aplicación nasal que contiene 5 mg de sustancia activa (A),

suspensión para aplicación nasal que contiene 20 mg de sustancia activa (A),

Los compuestos (A) mencionados específicos según la presente invención, se describen en las Solicitudes de Patente Internacionales PCT/EP97/04862 y
15 PCT/EP2005/003094 y pueden prepararse según los procedimientos descritos en dichas solicitudes.

Los compuestos se aplicaron oralmente y son activos en el intervalo de dosis de 0,01 a 100 mg/kg.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES USADAS

20 También incluido en la materia de esta invención, están los compuestos según la invención, que incluyen sus sales, en las que uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de hidrógeno, se sustituyen por deuterio.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden tener grupos ácidos, principalmente grupos carboxilo, y/o grupos básicos tales como, por ejemplo, funciones amino. Los compuestos según la invención pueden por lo tanto, estar presentes como sales internas, como sales con ácidos inorgánicos farmacéuticamente útiles, tal como
25 por ejemplo, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, o ácidos orgánicos tales como por ejemplo ácido málico, ácido succínico,
30 ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico o como sales con bases farmacéuticamente útiles tales como hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, o carbonatos, amoniaco, hidróxidos de zinc o amonio o aminas orgánicas tales como

por ejemplo, dietilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, *entre otras*.

Como ya se ha mencionado, los compuestos según la invención pueden convertirse en sales de los mismos, particularmente para uso farmacéutico, en sales fisiológica y farmacológicamente aceptables de los mismos. Por una parte, estas sales pueden estar en forma de las sales de adición de ácidos fisiológica y farmacológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula I con ácidos inorgánicos u orgánicos. Por otra parte, si contienen un grupo OH fenólico, el compuesto según la invención también puede convertirse por reacción con bases inorgánicas, en sales fisiológica y farmacológicamente aceptables con cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos como contraiones. Las sales de adición de ácidos pueden prepararse, por ejemplo, usando ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. También es posible usar mezclas de los ácidos mencionados anteriormente. Las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos del compuesto de fórmula I son preferiblemente hidróxidos e hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, de los cuales se prefieren los hidróxidos e hidruros de metales alcalinotérreos, particularmente de sodio y potasio, y se prefieren particularmente el hidróxido sódico y potásico.

Los compuestos según la invención pueden darse como racematos si tienen solo un elemento quiral, aunque también pueden obtenerse como enantiómeros puros, es decir, en la forma (*R*) o (*S*). Son compuestos preferidos aquellos que se dan como racematos o como la forma (*R*).

Sin embargo, la aplicación también incluye los pares diastereoméricos individuales de antípodas o sus mezclas, que están presentes cuando hay más de un elemento quiral en los compuestos según la invención, además de los enantiómeros individuales ópticamente activos de los que están hechos los racematos mencionados anteriormente.

La invención se refiere a los compuestos en cuestión, opcionalmente en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de los tautómeros, además de en forma de las bases libres o de las correspondientes sales de adición de ácido con ácidos farmacológicamente aceptables - tales como por ejemplo sales de adición de ácido con ácidos de hidrohaluro - por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico o ácidos orgánicos - tal como por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico.

COMBINACIONES

Como se menciona anteriormente, los antagonistas de CGRP (**A**) según la presente invención, pueden usarse como monoterapia, aunque también pueden usarse en combinación con otros compuestos activos (**B**) para el tratamiento de IBS.

5 Para este propósito, el compuesto (**B**) puede seleccionarse del grupo que consiste en el agonista de 5-HT₁ tal como, antagonistas de 5-HT₃, agonistas de 5-HT₄, antagonistas de 5-HT₃/agonistas de 5-HT₄ mezclados, inhibidores de reabsorción de norepinefrina serotonina, agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos, laxantes, materias no digeribles, antidiarreicos, antidepresivos tricíclicos y SSRI, opioides, anestésicos locales, alfa2 agonistas, cannabinoides, antagonistas de P2X₃ / P2X_{2/3}, CCK- antagonistas, antagonistas de VR-1/TRPV1, antagonistas de neuroquinina, agonistas adrenérgicos beta-3, NSAID, inhibidores de COX 2 y probióticos que pueden formularse juntos con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes convencionales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol de cetilestearilo, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como grasa fuerte o sus mezclas adecuadas, en preparados galénicos convencionales tal como comprimidos desnudos o recubiertos, cápsulas, polvos, suspensiones, disoluciones, aerosoles de dosis medida o supositorios.

20 Un agonista de 5-HT₁ puede seleccionarse del grupo que consiste de avitriptano, eletriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano o zolmitriptano, o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un antagonista de 5-HT₃ puede seleccionarse del grupo que consiste en alosetrona, cilansetrone, granisetrona o sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Un agonista de 5-HT₄ puede seleccionarse del grupo que consiste en tegaserod, prucaloprida o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una mezcla de antagonista de 5-HT₃/agonista de 5-HT₄ puede seleccionarse del grupo que consiste en renzaprida, cisaprida o sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina serotonina puede seleccionarse del grupo que consiste en venlafaxina, duloxetine y milnacipran o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un agente antiespasmódico puede seleccionarse del grupo que consiste en pinaverio, mebeverina, alverina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un anticolinérgico puede seleccionarse del grupo que consiste en zamifenacina, darifenacina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un laxante puede seleccionarse del grupo que consiste en lactulosa y polietilenglicol.

5 Una materia no digerible puede seleccionarse del grupo que consiste en metilcelulosa y psilio.

Un antidiarreico puede seleccionarse del grupo que consiste en loperamida, colestiramina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Un antidepresivo tricíclico y SSRI pueden seleccionarse del grupo que consiste en amitriptilina, imipramina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un opioide puede seleccionarse del grupo que consiste en fedotozina, trimebutina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un anestésico local puede seleccionarse del grupo que consiste en trimebutina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Un alfa2 agonista puede seleccionarse del grupo que consiste en clonidina o las sales farmacéuticamente aceptables.

Un cannabinoide puede seleccionarse del grupo que consiste en remonabant o sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Un antagonista de neuroquinina puede seleccionarse del grupo que consiste en ezlopitant, nepadulant o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un agonista de adrenoceptor beta-3 puede seleccionarse del grupo que consiste en solabegron o YM178 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Un NSAID puede seleccionarse del grupo que consiste en acclofenac, acetamin, ácido acetilsalicílico, azatioprina, celecoxib, diclofenac, diflunisal, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, leflunomida, lornoxicam, ácido mefenámico, meloxicam, naproxen, fenilbutazón, piraxiam, sulfasalazina, zomepirac o sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Un inhibidor de COX 2 puede seleccionarse del grupo que consiste en meloxicam, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, celecoxib o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un probiótico puede ser bifidobacteria.

FORMULACIONES

Los compuestos preparados según la invención pueden administrarse o bien por si solos, u opcionalmente en combinación con otras sustancias activas para el tratamiento

de migraña por ruta intravenosa, subcutánea, intramuscular, intra-articular, intrarectal o intranasal, por inhalación, tópica, transdérmica u oralmente, mientras que las formulaciones por aerosol son particularmente adecuadas por inhalación. Las combinaciones se pueden administrar de forma simultánea o secuencial.

5 Formas adecuadas para la administración incluyen por ejemplo, comprimidos, cápsulas, disoluciones, jarabes, emulsiones o polvos o aerosoles inhalables. La proporción de compuesto o compuestos farmacéuticamente activos debería estar en el intervalo de 0,1 a 90% en peso, preferiblemente 0,5 a 50 % en peso de la composición total, es decir, en cantidades que son suficientes para alcanzar el intervalo de administración
10 mencionado anteriormente.

Los preparados pueden darse de forma oral en forma de comprimidos, polvos, polvos en cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina rígida), o como disoluciones o suspensiones. Cuando se toma por inhalación, la combinación de sustancia activa puede administrarse como un polvo, una disolución acuosa o acuosa etanólica, o por medio de
15 una formulación de gas propulsor.

Preferiblemente, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas se caracterizan porque contienen uno o más compuestos de fórmula I según las realizaciones preferidas descritas anteriormente.

Es particularmente preferible si los compuestos de fórmula I se administran de
20 forma oral, y es lo más preferible si se administran una vez o dos al día. Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, con desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, con ligantes tales como almidón o gelatina, con lubricantes tales como estearato magnésico o
25 talco y/o con agentes para retardar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

Se pueden preparar comprimidos recubiertos de acuerdo con esto, recubriendo núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con sustancias normalmente
30 usadas para recubrimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr una liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en una serie de capas. De forma similar, el recubrimiento de comprimidos puede consistir en una serie de capas para lo-

grar una liberación retardada, usando posiblemente los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Jarabes que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención, pueden contener adicionalmente un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un reforzador del sabor, por ejemplo un agente aromatizante tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes tales como p-hidroxibenzoatos.

Se pueden preparar por ejemplo, cápsulas que contengan una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas mediante la mezcla de las sustancias activas con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol y envasándolas en cápsulas de gelatina.

Se pueden hacer supositorios adecuados por ejemplo, mediante mezcla con vehículos proporcionados para este propósito, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos.

Excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (por ejemplo fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o poli-funcionales (por ejemplo etanol o glicerol), vehículos tales como, por ejemplo, polvos minerales naturales (por ejemplo, caolines, arcillas, talco, greda), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ejemplo, lignina, lejías de sulfito agotadas, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato de sodio).

Para uso oral, los comprimidos pueden contener, obviamente, además de los vehículos especificados, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y difosfato cálcico junto con diversas sustancias adicionales, tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Para producir los comprimidos también se pueden utilizar lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato de sodio y talco. En el caso de suspensiones acuosas las sustancias activas se pueden combinar con diversos potenciadores del sabor o colorantes además de los excipientes mencionados anteriormente.

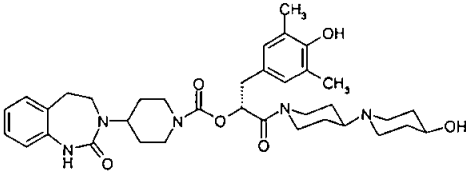
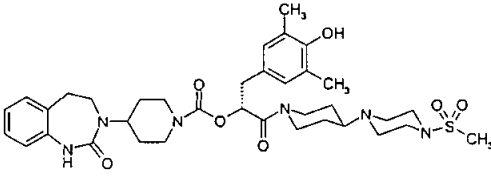
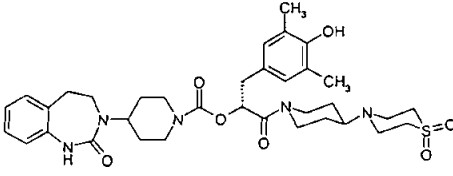
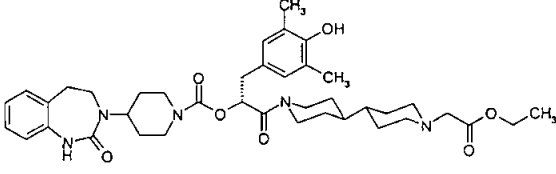
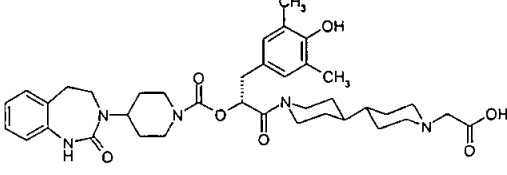
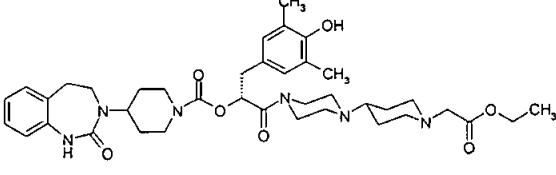
MÉTODO DE TRATAMIENTO

Los antagonistas de CGRP (**A**), según la presente invención, son activos en un modelo para dolor visceral en roedores. En este modelo, la hipersensibilidad se induce por irritación del colon (por ejemplo, mediante instilación por butirato, ácido trinitrobenzenosulfónico o ácido acético). La distensión del balón colorrectal se aplicó para inducir comportamiento doloroso, por ejemplo contracciones abdominales (véase Bourdu et al., Gastroenterology 2005, 128, 1996-2008; Diop et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 302, 1013-1022; Plourde et al. Am. J. Physiol. 1997, 273, G191-G196).

Como los compuestos invierten la hipersensibilidad del colon en el modelo mencionado anteriormente, se reivindica que los antagonistas de CGRP (**A**) según la presente invención puedan usarse para el tratamiento de dolor visceral/hipersensibilidad, especialmente dolor abdominal en pacientes con IBS aunque también con dolor cólico y dismenorrea.

REIVINDICACIONES

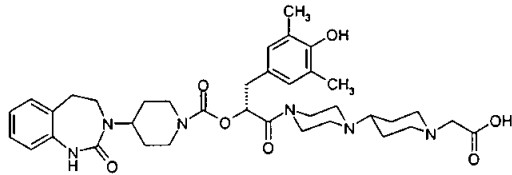
1. El uso de un antagonista de CGRP (A) seleccionado de entre:

Número	Estructura
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	

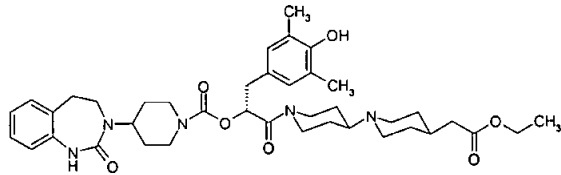
Número

Estructura

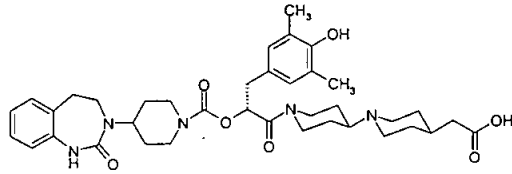
(7)



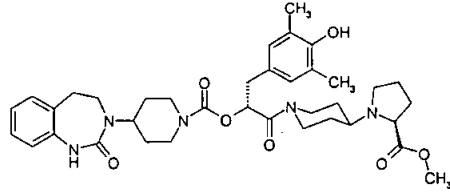
(8)



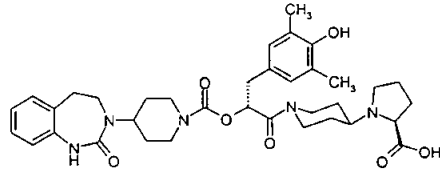
(9)



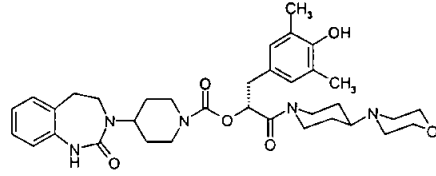
(10)



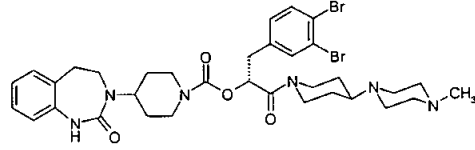
(11)



(12)



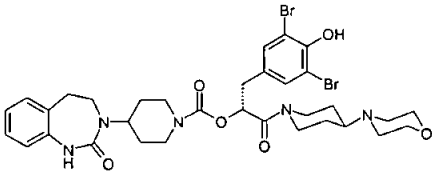
(13)



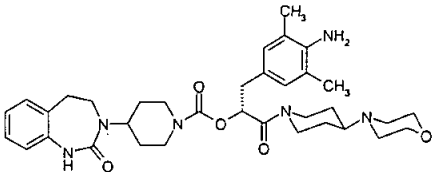
Número

Estructura

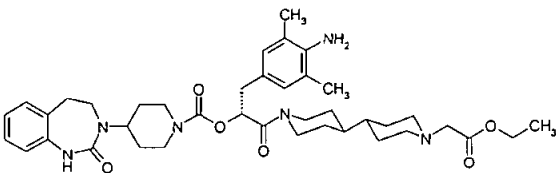
(14)



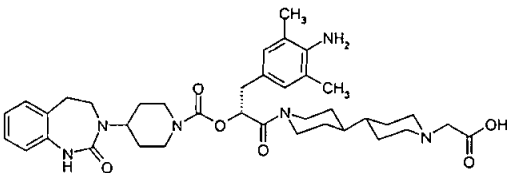
(15)



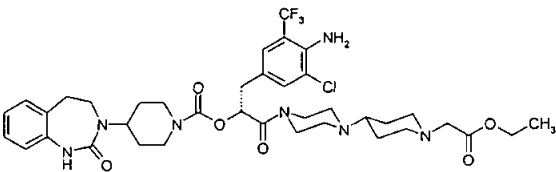
(16)



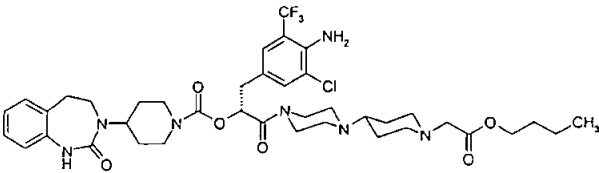
(17)



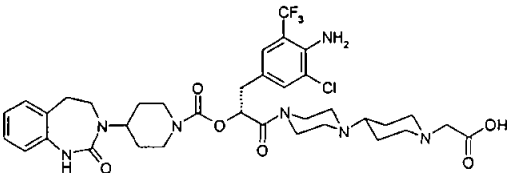
(18)



(19)



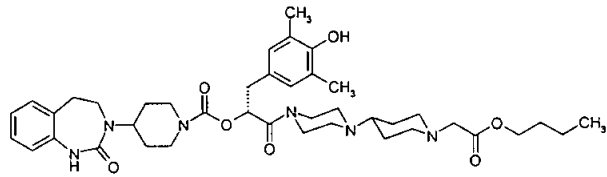
(20)



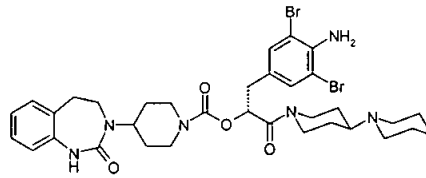
Número

Estructura

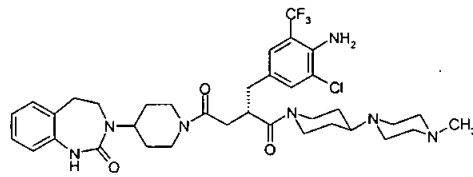
(21)



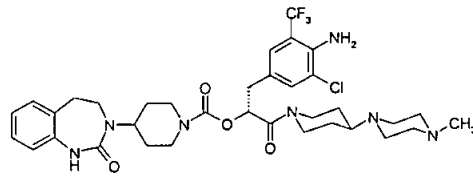
(22)



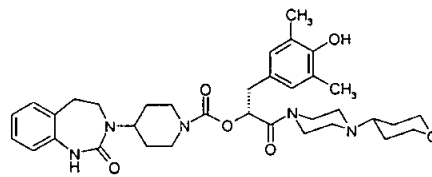
(23)



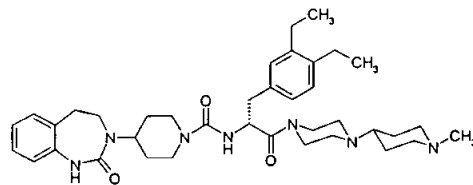
(24)



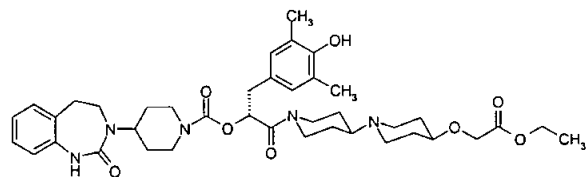
(25)



(26)

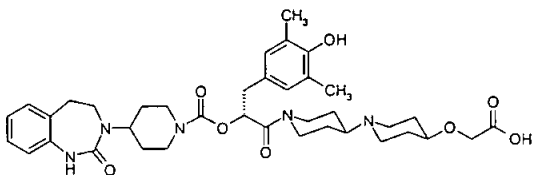


(27)



Número Estructura

(28)



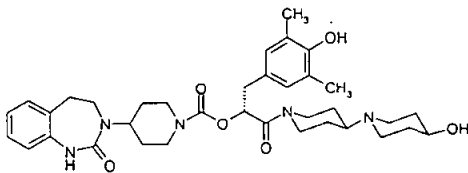
los enantiómeros, los diastereómeros, sus mezclas y sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento útil para prevenir o tratar el dolor visceral.

5

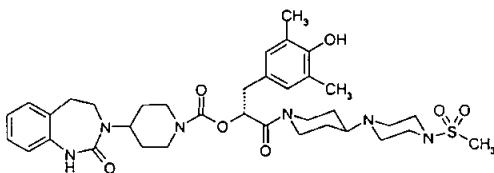
2. El uso de un antagonista de CGRP (A) seleccionado de entre:

Número Estructura

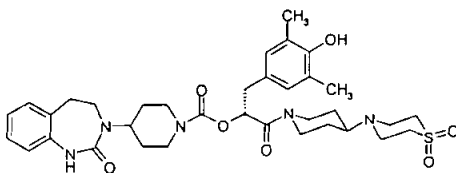
(1)



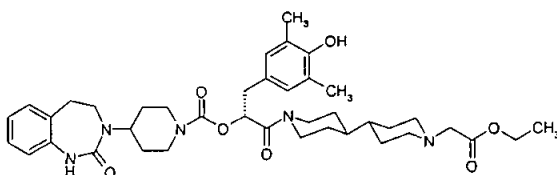
(2)



(3)



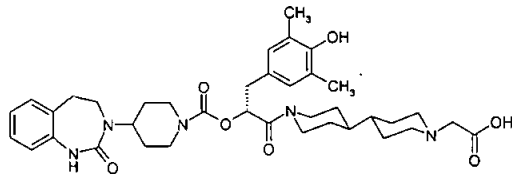
(4)



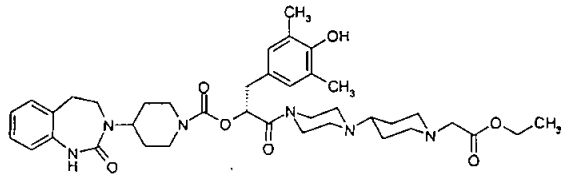
Número

Estructura

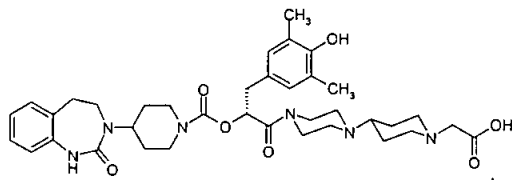
(5)



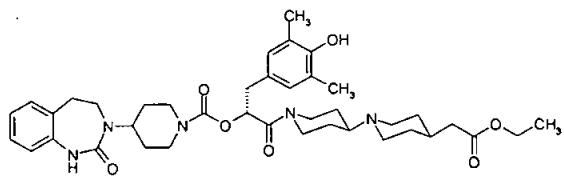
(6)



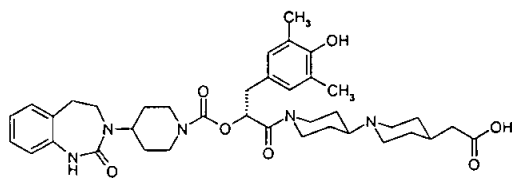
(7)



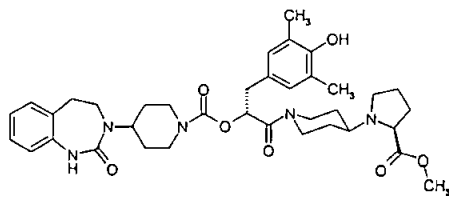
(8)



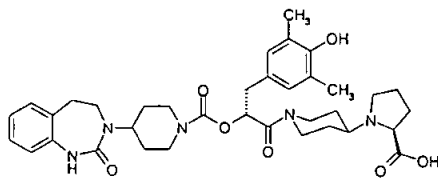
(9)

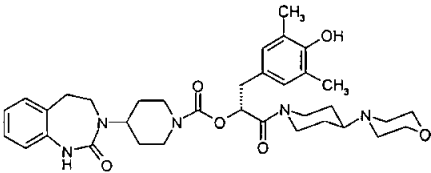
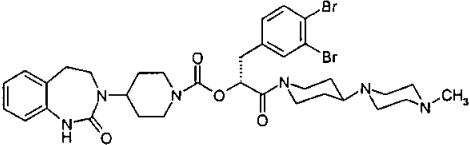
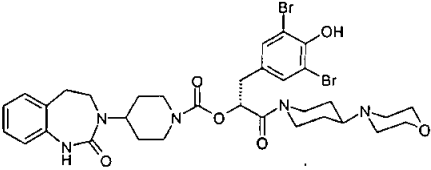
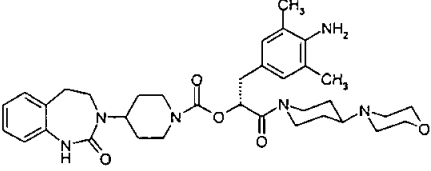
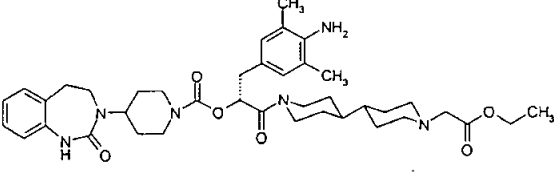
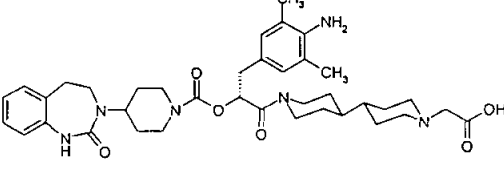
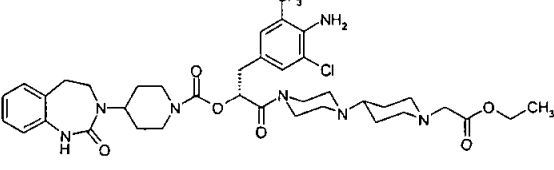


(10)



(11)

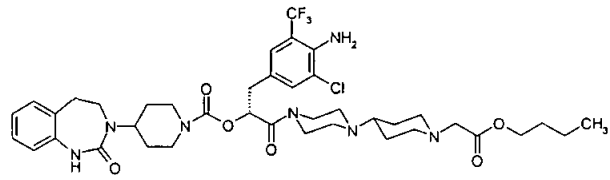


Número	Estructura
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	

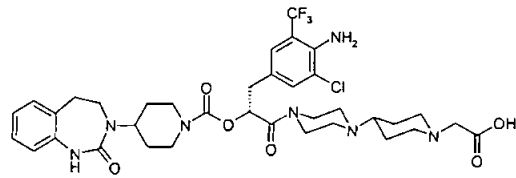
Número

Estructura

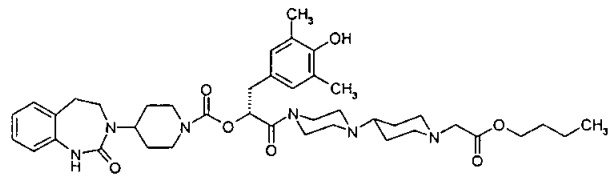
(19)



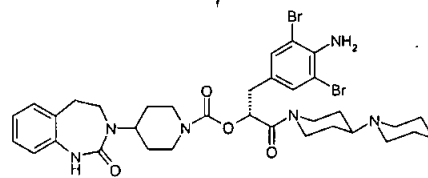
(20)



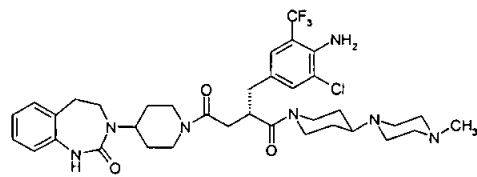
(21)



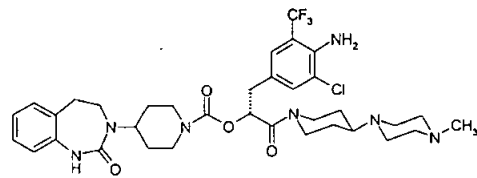
(22)



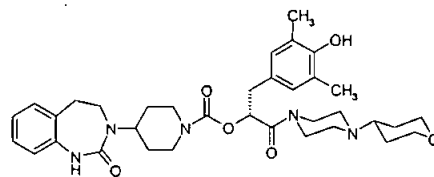
(23)



(24)



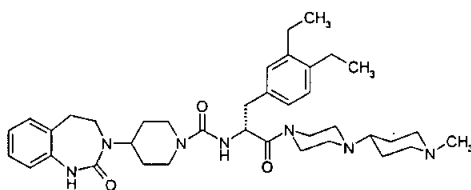
(25)



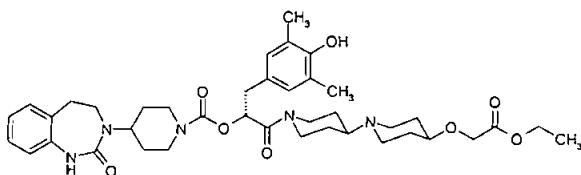
Número

Estructura

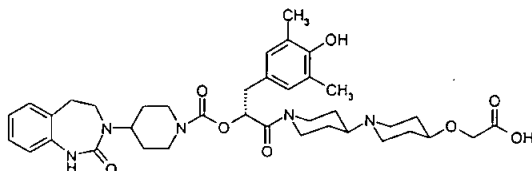
(26)



(27)



(28)



los enantiómeros, los diastereómeros, sus mezclas y sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento útil para prevenir o tratar trastornos gastrointestinales.

5

3. Uso según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el dolor visceral se selecciona del grupo que consiste en trastornos funcionales del intestino y las enfermedades inflamatorias del intestino.

10

4. El uso según la reivindicación 3, caracterizado porque el trastorno funcional del intestino se selecciona del grupo que consiste en reflujo gastro-esofágico, dispepsia, el síndrome del intestino irritable y el síndrome del dolor abdominal funcional.

5. El uso según la reivindicación 3, caracterizado porque la enfermedad inflamatoria del intestino se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Crohn, ileitis y colitis ulcerosa.

15

6. El uso según la reivindicación 3, caracterizado porque el trastorno funcional del intestino es el síndrome del intestino irritable.

7. Uso según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se efectúa como una monoterapia con una sola sustancia activa.

8. Uso según la reivindicación 7, caracterizado porque el medicamento con-
5 tiene solo una sustancia activa.

9. Uso según la reivindicación 7, caracterizado porque el medicamento es una formulación para administración oral.

10 10. Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención del dolor visceral y trastornos gastrointestinales, que contiene como sustancia activa uno o más antagonistas de CGRP (**A**) seleccionados del grupo según la reivindicación 1, opcional-
mente junto con uno o más vehículos inertes y/o diluyentes.

15 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, para tratar o prevenir trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos funcionales del intestino tal como reflujo gastro-esofágico, dispepsia, el síndrome del intestino irritable y sín-
drome funcional del dolor abdominal, o enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn, ileitis y colitis ulcerosa.

20

12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, para tratar o pre-
venir el síndrome del intestino irritable.

13. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones
25 10 a 12, que está bajo una forma adecuada para la administración oral.

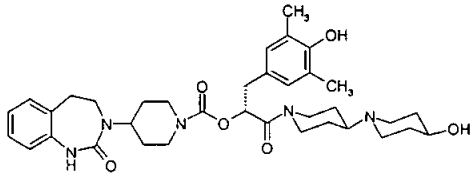
14. Un método para la prevención o tratamiento del dolor visceral que com-
prende administrar a un paciente que necesita un tratamiento, una cantidad eficaz de un
antagonista de CGRP (**A**) seleccionado de entre:

30

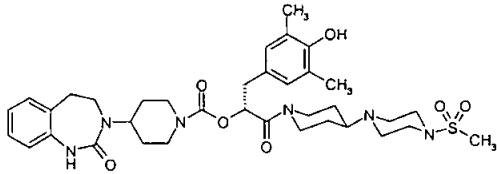
Número

Estructura

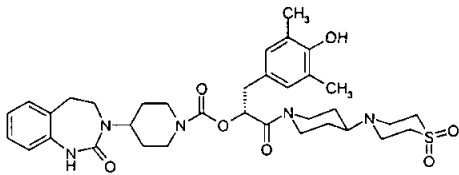
(1)



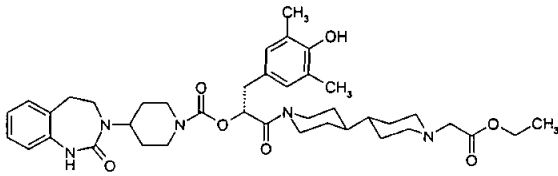
(2)



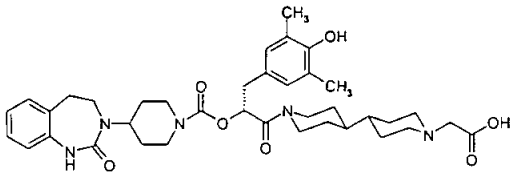
(3)



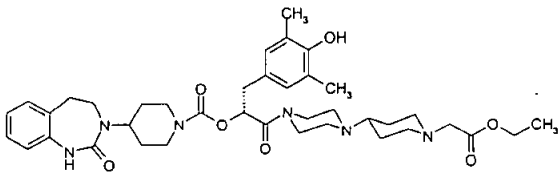
(4)



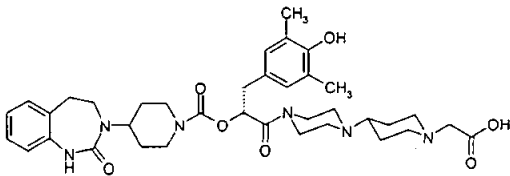
(5)



(6)



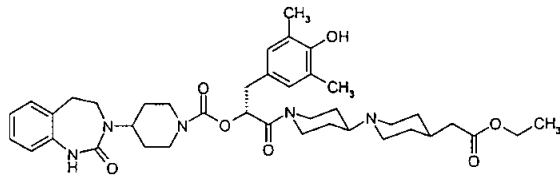
(7)



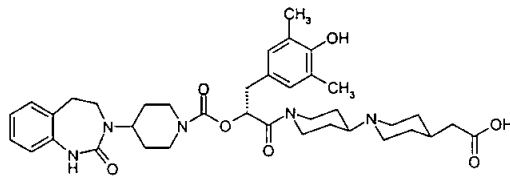
Número

Estructura

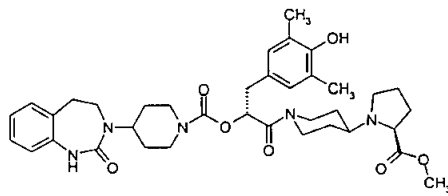
(8)



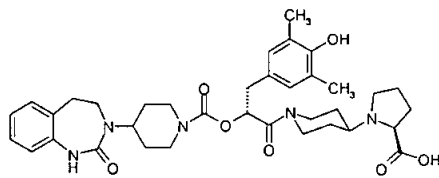
(9)



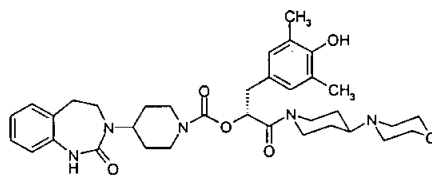
(10)



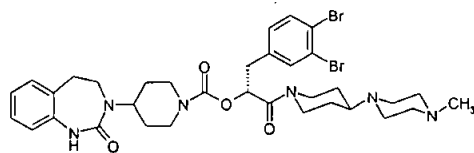
(11)



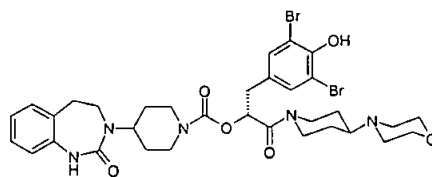
(12)



(13)



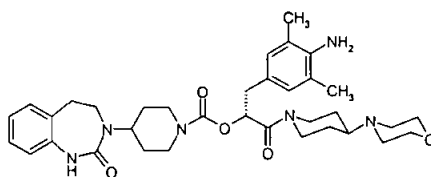
(14)



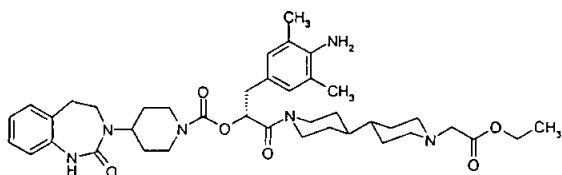
Número

Estructura

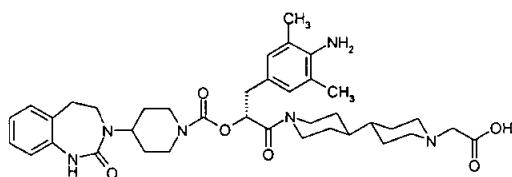
(15)



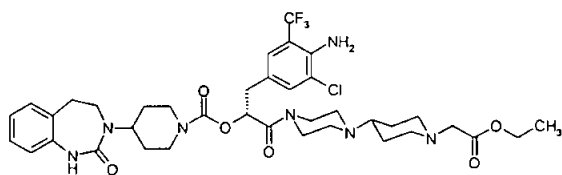
(16)



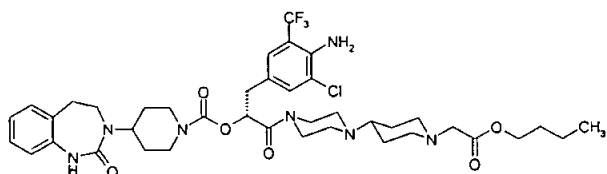
(17)



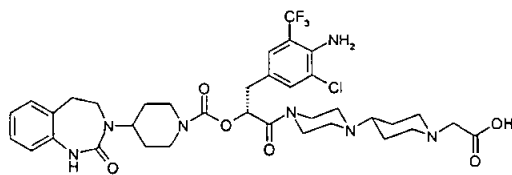
(18)



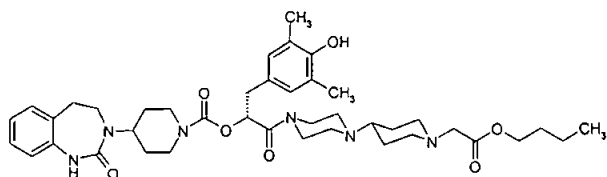
(19)



(20)



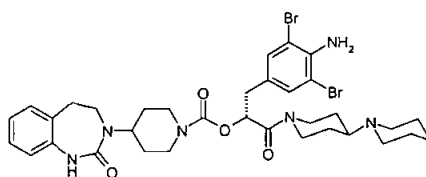
(21)



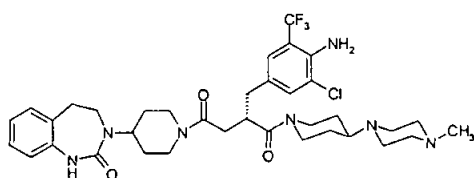
Número

Estructura

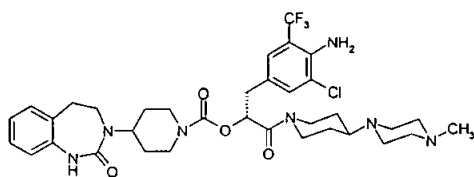
(22)



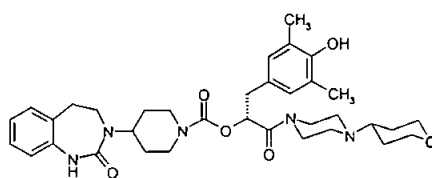
(23)



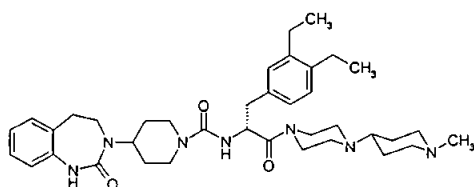
(24)



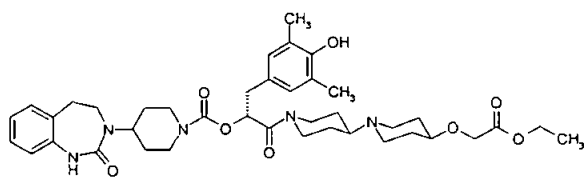
(25)



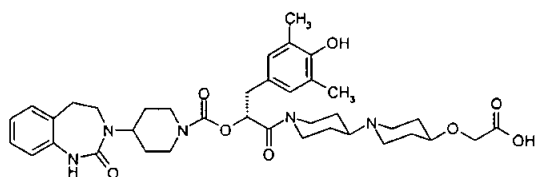
(26)



(27)



(28)



los enantiómeros, los diastereoisómeros, las mezclas de los mismos y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

15. El método según la reivindicación 14, en el que el trastorno es trastorno
5 funcional del intestino o enfermedad inflamatoria del intestino.

16. El método según la reivindicación 15, en el que el trastorno funcional del
intestino es reflujo gastro-esofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable o síndrome
funcional del dolor abdominal.
10

17. El método según la reivindicación 14 o 15, en el que el trastorno es el sín-
drome del intestino irritable.

18. El método según la reivindicación 15, en el que las enfermedades inflama-
15 torias del intestino es la enfermedad de Crohn, ileitis o colitis ulcerosa.

RESUMEN

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS GASTROINTESTINALES CON ANTAGONISTAS
DE CGRP

5

La invención se refiere a un método para prevenir y tratar el dolor visceral y los trastornos gastrointestinales tales como trastornos funcionales del intestino y enfermedades inflamatorias del intestino mediante el uso de cantidades eficaces de un compuesto que actúa como antagonista de CGRP.

10

15

20

25

30

72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2007/055543		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P29/00 A61P1/04 A61P1/06 A61P1/14 A61P1/00 A61K31/517 A61K31/551		
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) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/092880 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MUELL) 6 October 2005 (2005-10-06) compound 535 page 1, paragraph 1	10-13
X	WO 2005/041757 A2 (UNIV ROCHESTER [US]; WOOD RONALD W [US]; REEDER JAY [US]; SCHWARZ EDWA) 12 May 2005 (2005-05-12) claims 18,19,29	1-18
P,X	WO 2006/100026 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MUELL) 28 September 2006 (2006-09-28) paragraph [0130]	1-18
-/-		
☒ 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. 'Z' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 September 2007		Date of mailing of the international search report 20/09/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Strack, Eberhard

73

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/055543

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2006/100009 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MUELL) 28 September 2006 (2006-09-28) paragraphs [0235], [0236] compound 34 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/055543

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 14-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/055543

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005092880 A	06-10-2005	AR 049625 A1	23-08-2006
		AU 2005225539 A1	06-10-2005
		BR PI0509368 A	11-09-2007
		CA 2558889 A1	06-10-2005
		CN 1976916 A	06-06-2007
		DE 102004015723 A1	20-10-2005
		EP 1732917 A1	20-12-2006
		KR 20070007867 A	16-01-2007
WO 2005041757 A2	12-05-2005	NONE	
WO 2006100026 A1	28-09-2006	NONE	
WO 2006100009 A	28-09-2006	NONE	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129606-00000-0000

Fecha: 2008-12-05 11:35:34 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 91,649
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10528372	24/11/2008	43,905,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

080 09255-841-120-0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129606- -00000-0000

Fecha: 2008-12-05 11:35:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha 5 DIC 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	8 129606
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/055543
	Fecha inicio fase nacional	08/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1020

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

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

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

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

ALIX CARMENZA ESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 3-0 ENE. 2009
jfernand

80

CAVELIER

ABOGADO

EDIFICIO SISK
CARRERA 4 No. 72
BOGOTA 8, COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129606-00002-0000

Fecha: 2009-03-24 17:18:02 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 11

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011 Evento : 378 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 08.129.606
Asunto : Solicitud de Patente para **TRATAMIENTO
DE TRASTORNOS GASTROINTESTINALES CON
ANTAGONISTAS DE CGRP**
Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Clase : A61K 031/517, A61K 031/551, A61P 001/000,
Fecha solicitud : 5 de diciembre de 2008

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 1020, notificado por fijación en lista del 30 de enero de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 1020 se puso en conocimiento del solicitante el resultado del examen de forma realizado por ese Despacho, requiriéndole para completar el siguiente requisito:

2.1. Cesión del derecho a la patente de los inventores al solicitante: Acompaño con el presente escrito un documento en que consta la cesión del derecho a la patente de los seis (6) inventores a favor de la sociedad solicitante, debidamente notariado y legalizado por Apostilla, junto con la respectiva traducción oficial al español.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-09255-841-120-0
ASG\JGG\ID-146541\WPCL9255
No. M-2009-146541\ASG

2/86

CAVELIER**ABOGADOS**EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, B - COLOMBIA**374****CESION**

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) **Henri DOODS**(2) **Kirsten ARNDT**(3) **Thierry BOUYSSOU**(4) **Stephan Georg MUELLER**(5) **Klaus RUDOLF**(6) **Gerhard SCHAEENZLE**

domiciliado(s) en

(1) **Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447****Warthausen, Alemania**(2) **Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach, Alemania**(3) **Berggrubenweg Nr. 21, 88447 Warthausen, Alemania**(4) **Am Faelltör 8, 89584 Ehingen/Risstissen, Alemania**(5) **Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Alemania**(6) **Sophie von La Roche Weg 10, 88400 Biberach, Alemania**

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)

de la invención: *Tratamiento de trastornos gastro-intestinales con antagonistas de CGRP*

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(emos), sin limitación, a favor de la sociedad

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemaniadomiciliada en **Binger Strasse 173,****55216 Ingelheim am Rhein, Alemania**

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) **Henri DOODS**(2) **Kirsten ARNDT**(3) **Thierry BOUYSSOU**(4) **Stephan Georg MUELLER**(5) **Klaus RUDOLF**(6) **Gerhard SCHAEENZLE**

of

(1) **Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447****Warthausen, Germany**(2) **Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach, Germany**(3) **Berggrubenweg Nr. 21, 88447 Warthausen, Germany**(4) **Am Faelltör 8, 89584 Ehingen/Risstissen, Germany**(5) **Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Germany**(6) **Sophie von La Roche Weg 10, 88400 Biberach, Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

"TREATMENT OF GASTROINTESTINAL DISORDERS WITH CGRP-ANTAGONISTS"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

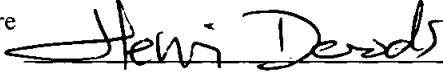
a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germanydomiciled in **Binger Strasse 173,****55216 Ingelheim am Rhein, Germany**

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

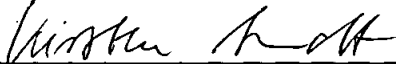
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____

por/by **Henri DOODS**

Firma/Signature 

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____

por/by **Kirsten ARNDT**

Firma/Signature 

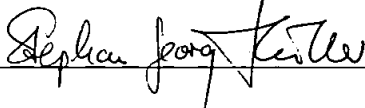
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____

por/by **Thierry BOUYSSOU**

Firma/Signature 

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____

por/by **Stephan Georg MUELLER**

Firma/Signature 

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____

por/by **Klaus RUDOLF**

Firma/Signature Klaus Rudolf

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____

por/by **Gerhard SCHAEENZLE**

Firma/Signature Gerhard Schaeenzle

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 ____ before me, a Notary Public of _____

personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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

.....



Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

1. Herrn Dr. Henri Doods,
geboren am 03.06.1958,
wohnhaft in 88447 Warthausen-Oberhöfen, Freiherr-von-König-Strasse 6,

- persönlich bekannt -
2. Frau Dr. Kirsten Arndt,
geboren am 19.02.1967,
wohnhaft in 88400 Biberach, Vorarlberger Strasse 51,

- persönlich bekannt -
3. Herrn Dr. Thierry Bouyssou,
geboren am 21.03.1958,
wohnhaft in 88447 Warthausen, Ortsteil Birkenhard, Berggrubenweg 21,

- persönlich bekannt -
4. Herrn Dr. Stephan Georg Müller,
geboren am 26.09.1966,
wohnhaft in 88447 Warthausen, Mälzerstraße 13,

- persönlich bekannt -
5. Herrn Dr. Klaus Dieter Rudolf,
geboren am 18.05.1959,
wohnhaft in 88447 Warthausen, Öschweg 11,

- persönlich bekannt -
6. Herrn Dr. Gerhard Schänzle,
geboren am 11.08.1967,
wohnhaft in 88400 Biberach, Sophie-von-La-Roche-Weg 10,

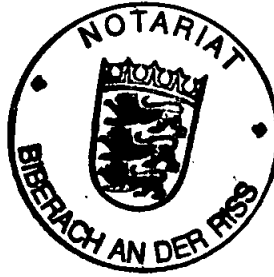
- persönlich bekannt -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 01.12.2008

Notar

(Groß)



§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Betrag
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
§137 I Ziff.14 KostO	Auslagen		43,00 €
§152 II Ziff.1 KostO	Portoauslagen		2,90 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	125,90 €	23,92 €
Summe:			192,82 €
Rechnungs-Nr.			103304

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. Ist unterschrieben von Wotar

Groß

3. In seiner/ihrer Eigenschaft als öffentlicher

Wotar

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des

Notariats Biberach

Bestätigt

5. in Ravensburg

6. am 04. 12. 2008

7. durch die Präsidentin des Landgerichts

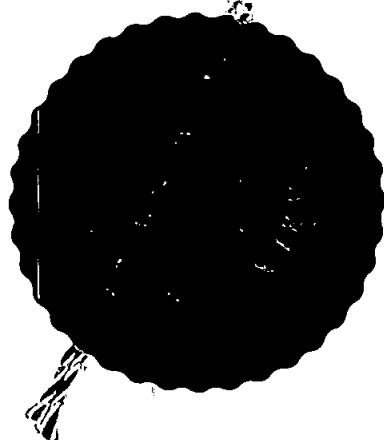
8. unter Nr. 9103 - 623108

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift



Horz



88

La presente traducción oficial No. 0003/09 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traducen una certificación notarial y una apostilla en alemán, que acompañan un DOCUMENTO DE CESIÓN.



Protocolo notarial 1 UR 573 / 2008
Notaría 1 Biberach a.d. Riß* Tel.: 07351/180310*Fax 07351/180366

1 UZ 617 / 2008

Certificación Notarial

Por el presente certifico públicamente la autenticidad de las firmas que anteceden, de:

1. el señor Dr. Henri Doods,
fecha de nacimiento 03.06.1958,
residente en 88447 Warthausen-Oberhöfen, Freiherr-von-König-Strasse 6,

- a quien conozco personalmente -
2. la señora Dra. Kirsten Arndt,
fecha de nacimiento 19.02.1967,
residente en 88400 Biberach, Vorarlberger Strasse 51,

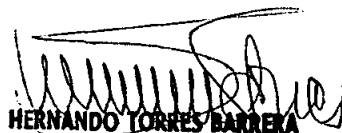
- a quien conozco personalmente -
3. el señor Dr. Thierry Bouyssou,
fecha de nacimiento 21.03.1958,
residente en 88447 Warthausen, distrito municipal de Birkenhard, Berggrubenweg 21,

- a quien conozco personalmente -
4. el señor Dr. Stephan Georg Müller,
fecha de nacimiento 26.09.1966,
residente en 88447 Warthausen, Mälzerstraße 13,

- a quien conozco personalmente -
5. el señor Dr. Klaus Dieter Rudolf,
fecha de nacimiento 18.05.1959,
residente en 88447 Warthausen, Öschweg 11,

- a quien conozco personalmente -
6. el señor Dr. Gerhard Schänzle,
fecha de nacimiento 11.08.1967,
residente en 88400 Biberach, Sophie-von-La-Roche-Weg 10,

- a quien conozco personalmente -

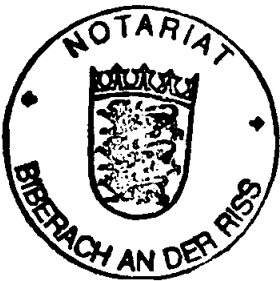

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

89

puestas en mi presencia.

Biberach a.d. Riß, 01.12.2008

Notario



(Groß)

SELLO NOTARÍA * BIBERACH AN DER RISS *

§§ KostO ¹	Concepto	Valor transacción	Importe
§§ 45 I, 141 KostO	Autenticación de firmas	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
§ 137, numeral 14 KostO	Desembolsos		43,00 €
§ 152 II, numeral 1 KostO	Portes pagados por anticipado		2,90 €
	IVA 19,00% sobre	125,90 €	23,92 €
Total:			<u>192,82 €</u>
Factura No.	103304		

¹ Reglamento de gastos notariales


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

90

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Pais: República Federal de Alemania
Este documento público
- 2. está firmado por
el Notario Groß.....
- 3. en su calidad de
Notario público.....
- 4. lleva el sello de
la Notaria de Biberach.....

Certificado

- 5. en Ravensburg
- 6. el 4 de diciembre de 2008
- 7. por la Presidenta del Tribunal Regional
- 8. bajo el No. 910a-627/08
- 9. Sello/timbre
- 10. Firma



Horz
Horz

SELLO: TRIBUNAL REGIONAL DE RAVENSBURG

Bogotá, D.C., 9 de Enero de 2009

Hernando Torres Barrera
HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR-E-INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

207 ENE 11 A 11:33

861678

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Benigno
CUALIFICACIONES EN EL
DOCUMENTO DE EMPRESA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

RECIBO LEGALIZACION

No. 1147753

1/6



2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)

FERRERO EMILIO

Apoderado(a) y/o Representante de

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

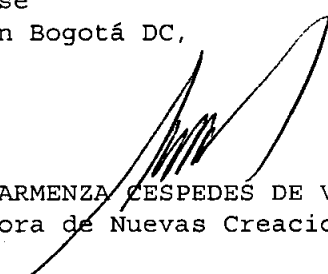
REFERENCIA	Radicación No.	8 129606
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/055543
	Fecha inicio fase nacional	08/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	9490
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

03 DIC. 2009


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

adpall

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72-11
BOGOTÁ 8, COL

Teléfono: (57-1) 247-0811

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129606-00003-0000

Fecha: 2010-08-13 16:53:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 3

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 08.129.606
Asunto : Solicitud de Patente para **TRATAMIENTO DE TRASTORNOS GASTROINTESTINALES CON ANTAGONISTAS DE CGRP**
Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Clase : A61K 031/517, A61K 031/551, A61P 001/000
Publicada en : La Gaceta No. 613 Del 19 de febrero de 2010
Fecha de Solicitud : 5 de diciembre de 2008

1. Yo, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, identificada como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderada en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo I del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$470.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 69699 de 30 de diciembre de 2009.

2. Ruego atentamente a la Señora Directora se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Anexos :

- Presento así mismo sustitución del poder otorgado por el Doctor EMILIO FERRERO, a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para proseguir con el trámite de este asunto en favor de la sociedad solicitante.

Señora Directora,

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-09255-841-120-0
ASGJGGND-175594\WPCL9255
No. M-2010-175594\ASG

NIT. 860.041.367-3

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

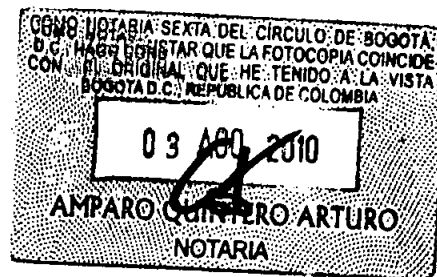
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante el

03 NOV 2009

NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA D.C.

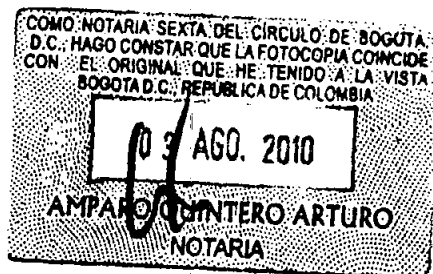
Compareció (eron)

Quien(es) exhibió (aron) la(s) C.C.

Y declaró (aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es (son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilia Guevara
Luz Clemencia Gelpi



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 62,583
FECHA : AGOSTO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129606-00003-0000

Fecha: 2010-08-13 16:53:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 3

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542452	02/08/2010	54,447,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	470,000.00
		TOTAL :	\$ 470,000.00

SON: CUATROCIENTOS SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 09255-841-120-0.