

49 82

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 2000-05-23 20000281
Fecha (AMD): 2000-05-23 15:40:01
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO DE COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S D.

Re: P1.-SANOFI - SYNTHELABO .- Solicitud de Patente de
Invención para "DERIVADOS DE CICLOBUTEN-3,4-DIONA,
SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA".-
Clase A61.-Expediente número 00-015.525 .-

1. Me refiero a mi solicitud arriba nombrada de fecha 3 de Marzo de 2000.
2. Anexos me permito presentar a usted:
 - (1) Copia autentica de la primera solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud francesa número 9902679 de 4 de Marzo de 1999, junto con su traducción, **correspondiente a la totalidad de dicho documento;**
 - (2) Documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de la sociedad SANOFI - SYNTHELABO, de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 237940 del 23 de Marzo de 2000.
 - (3) Traducción Oficial No. 062/00, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 240364 del 28 de Marzo de 2000, correspondiente a las legalizaciones de dicho documento de traspaso.
3. Finalmente, presento también junto con este memorial copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá del Certificado de Registro de Comercio y Sociedades debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número

198047 de 7 de Octubre de 1999, junto con su traducción oficial número 235/99 de 8 de Octubre de 1999, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 400844 de 12 de Octubre de 1999, en el cual consta la fusión que tuvo lugar entre las sociedades SANOFI y SYNTHELABO, motivo por el cual la solicitante de la copia certificada de la solicitud francesa número 9902679 respecto de la cual se reivindica prioridad en el presente caso era originalmente la sociedad SYNTHELABO. No obstante, debe entenderse que por la fusión de las sociedades la solicitante es SANOFI-SYNTHELABO.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

Handwritten notes in the top right corner:
-a. ch - Syon 16.10
00.015.575
51

REPUBLICA FRANCESA

INPI - INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD - CERTIFICADO DE ADICION

COPIA OFICIAL

El Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial certifica que el documento anexo es la copia certificada auténtica de una solicitud de título de propiedad industrial depositado en dicho Instituto.

Dado en Paris, el 28 de Febrero del año 2000.

Por el Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

El Jefe de División. Firma ilegible de Martine Planche.

Instituto Nacional de la Propiedad Industrial
Establecimiento Público Nacional creado por la ley No.51-444 del 19 de abril de 1951.
Sede: 26 bis, rue de Saint-Petersbourg, 75800 Paris Cedex 08
Tel: (1) 53 04 53 04 - Fax: (1) 42 93 59 30

I.N.P.I

INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

26 bis, rue de Saint-Petersbourg 75800 Paris Cedex 08

Tel: (1) 53 04 53 04 - Fax: 42 93 59 30

PATENTE DE INVENCION, CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la propiedad intelectual - Libro VI

SOLICITUD DE CONCESION

Confirmación de la inscripción por fax _____

Reservado para el INPI

Fecha de remisión de los documentos : 04 de Marzo de 1999

Número de registro nacional : 99 02679

Departamento de la solicitud : 75

Fecha de presentación de la solicitud : 04 de Marzo de 1999

1. **Nombre y domicilio del mandatario a quien toda la correspondencia debe ser enviada:**

Madame Elisabeth THOURET-LEMAÎTRE

SYNTHELABO

Département Brevets

22, avenue Galilée - 92350 LE PLESSIS ROBINSON

No. del poder permanente: PG 5811

Referencia del corresponsal: ETL/ct - Teléfono: 01.45.37.55.07

2. Solicitud - Naturaleza del título de propiedad industrial

- ☒ Patente de invención
☐ Certificado de utilidad
☐ Solicitud divisionaria
☐ Transformación de una solicitud de patente europea

Solicitud inicial

Patente de invención _____ Certificado de utilidad No. _____

Fecha _____

Establecimiento del informe de investigación:

Diferido _____ Inmediato ☒

El solicitante, persona natural, solicita el establecimiento diferido del impuesto:

SI _____ NO _____

Título de la invención (Máximo 200 caracteres)

Derivados de ciclobuteno-3,4-diona su preparación y aplicación en terapéutica.

3. Solicitante(s): No. SIREN: (en blanco) Código APE-NAF (en blanco)

SYNTHELABO

Forma jurídica: Sociedad anónima

Nacionalidad: Francesa

Dirección completa: 22, avenue Galilée - 92350 LE PLESSIS BOBINSON

País: Francia

4. Inventores:

Los inventores son los solicitantes: _____ SI _____ X NO

Si la respuesta es NO, suministrar una designación por separado.

5. Reducción de la tasa de impuestos

_____ Solicitada por primera vez

_____ Solicitada antes de la solicitud: adjuntar copia de la declaración de admisión

6. Declaración de prioridad o solicitud de fecha de inscripción de una solicitud anterior

País de origen : (en blanco) Número : (en blanco)

Fecha de inscripción: (en blanco) Naturaleza de la solicitud : (en blanco)

7. Divisiones anteriores a la presente solicitud No. _____ fecha _____.**8. Firma del solicitante o de su apoderado. (Apellido y calidad de la persona quien firma la inscripción - No. de inscripción)**

Firma de E. THOURET-LEMAÎTRE.

Firma del encargado de recibir: (en blanco)

Firma después del registro de la solicitud en el INPI: (ilegible).

55 98

INPI - Instituto de la Propiedad Industrial
División de Patentes.
26 bis, rue de Saint-Petersbourg 75800 Paris Cedex 08
Tel: (1) 53 04 53 04 - Fax: 42 93 59 30

PATENTE DE INVENCION, CERTIFICADO DE UTILIDAD

DESIGNACION DEL INVENTOR

(si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

No. de Registro nacional: 99 02679

Título de la invención:

Derivados de ciclobuteno-3,4-diona su preparación y aplicación en terapéutica.

El suscrito: SYNTHELABO, 22, avenue Galilée - 92350 LE PLESSIS ROBINSON

señala como inventores (indicar apellido, nombres, dirección y subrayar el apellido Patronímico):

- BOVY Philippe R., 13, rue du 4 septembre, 78750 Mareil Marly,
- PHILIPPO Christophe, 18, place des Maîtres Vignerons, 92500 Rueil Malmaison,
- MARCINIAK Gilbert, 3, rue des Iris, 67120 Dachstein,
- DEFOSSE Gérard, 29, rue de Tolbiac, 75013 Paris,
- VAN DORSSELAER Viviane, 8, rue de la grossau, 67100 Estrasburgo,

NOTA: Excepcionalmente, después del nombre del inventor puede figurar el nombre de la sociedad a la cual él pertenece (sociedad de pertenencia), cuando aquella es diferente de la sociedad solicitante o titular:

Fecha y firma del solicitante o del apoderado: Dado el 6 de Agosto de 1999. Firma de E.

THOURET-LEMAÎTRE.

Sonoff - Synthé Tab
00 015 525 59
56

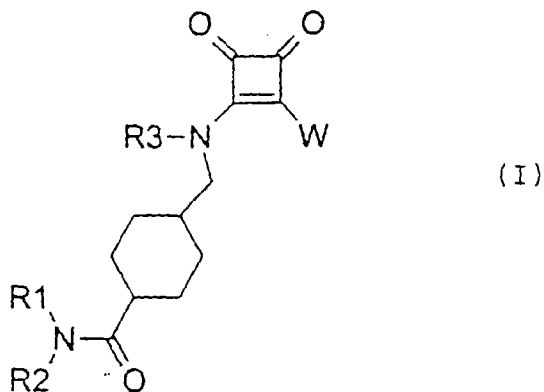
TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD
FRANCESA
N° 99 02679
DE FECHA 04-03-1999

TRADUCCIÓN DEL FRANCÉS AL ESPAÑOL DE LA PATENTE DE INVENCION PROCEDENTE DEL INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL (INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE - FRANCIA), NÚMERO DE REGISTRO 99 02679, CON FECHA 4 DE MARZO DE 1999.

DERIVADOS DE CICLOBUTEN-3,4-DIONA SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

La presente invención tiene por objeto, los derivados ciclobuten-3,4-diona, su preparación y su aplicación en terapéutica.

Los compuestos responden a la fórmula general (I)



en la cual:

R_1 y R_2 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo,

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

W representa un grupo NR₄R₅ para el cual

R₄ y R₅ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquino de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, un grupo C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alquilo, un grupo fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo perfluoroalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, un grupo -(CH₂)_m-piridilo o

R₄ y R₅ juntos forman una cadena alquileo de 3 a 7 átomos de carbono,

n representa 0, 1 o 2, y m representa 1 o 2.

Se prefieren más particularmente los compuestos para los cuales R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno.

En el marco de la presente invención, se entiende por el término alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (preferentemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), un grupo alifático saturado, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 (preferentemente de 1 a 4) átomos de carbono, tal como por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terbutilo, etc... El término alquileo de 3 a 7 átomos de carbono designa un grupo alquilo de 3 a 7 átomos de carbono bivalente.

El término alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono designa un grupo alifático, lineal o ramificado, que comprende de 2 a 6 átomos de carbono y 1 o 2 insaturaciones etilénicas.

El término alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, designa un grupo alifático, lineal o ramificado, que comprende de 2 a 6 átomos de carbono que comprende una insaturación etilénica.

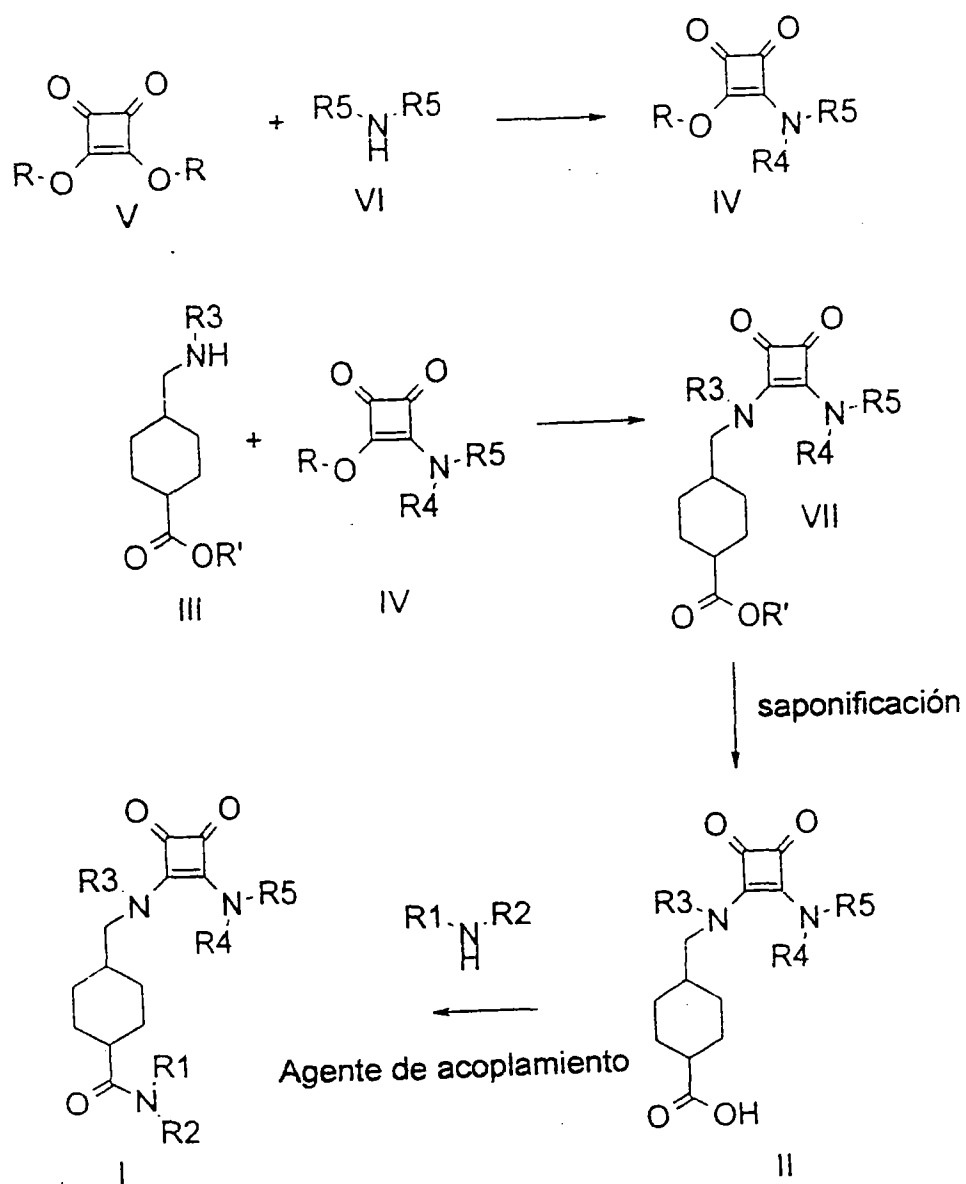
El término cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono designa un sistema alifático saturado cíclico que presenta de 3 a 6 átomos de carbono.

El término alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, designa un grupo alifático alquiloxi de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden presentar uno o varios átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto pueden existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Esos enantiómeros, diastereoisómeros, como así también sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden presentarse en forma de base libre o de sal de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, que también forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema.

Esquema

De acuerdo con ese procedimiento, se hace reaccionar un derivado bis-éster del ácido escuárico (squarique) (3,4-dihidroxi-3-ciclobuten-1,2-diona) de fórmula V, que puede ser preparado de acuerdo con los métodos conocidos por el hombre de oficio, en especial conforme al procedimiento descrito por Liebeskind et al. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2482-2488 y en la cual R representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con una amina NHR_4R_5 de fórmula VI, para dar un derivado escuarato (squarate) de fórmula IV. La reacción puede realizarse en el seno de un solvente orgánico tal como el tetrahidrofurano, habitualmente a temperatura ambiente, estando presentes los reactivos en cantidad estequiométrica. Luego, de manera similar, el derivado escuarato de fórmula IV reacciona con un éster del ácido tranexámico (ácido trans-4-(aminometil)-ciclohexan-carboxílico) de fórmula III, en la cual R' representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, para dar, luego de la saponificación de acuerdo con los métodos clásicos conocidos por el hombre de oficio, la bis-amida del ácido escuárico de fórmula II.

Como alternativa, y cuando R_3 no representa un hidrógeno, el acoplamiento entre un derivado bis-éster del ácido escuárico de fórmula V y el éster del ácido tranexámico de fórmula III se hará en primer lugar, de acuerdo con el método descrito anteriormente, luego en

segundo lugar, el acoplamiento con una amina NHR_4R_5 de fórmula VI en exceso. Esta última puede realizarse en ausencia de solvente, habitualmente calentando cerca de los 100°C .

Se prepara luego el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención partiendo de la bis-amida del ácido escuárico de fórmula II, luego de la saponificación de acuerdo con los métodos clásicos conocidos por el hombre de oficio, haciendo reaccionar esta con una amina NHR_1R_2 y con un agente de acoplamiento tal como el BOP (benzotriazol -1-iloxi- tris (dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato) de acuerdo con los métodos conocidos por el hombre de oficio. Las significaciones de R_1 , R_2 , R_4 y R_5 en cada uno de los compuestos de fórmulas II, IV, VII y de las aminas NHR_1R_2 y NHR_4R_5 son las indicadas para la fórmula (I).

Los siguientes ejemplos ilustran los procedimientos y técnicas apropiados para la preparación de esta invención, sin por ello limitar el alcance de la reivindicación. Los microanálisis y los espectros de masa, RMN e IR confirman las estructuras de los compuestos.

Ejemplo 1: 1-Di-(n-propil)amino-2-(trans-4-'-(aminometil)-ciclohexan-carboxamida]-ciclobuten-3,4-diona

(1). 1-Di-(n-propil)amino-2-isopropoxi-ciclobuten-3,4-diona

Se disuelven 10 g (50,45 mmoles) de 1,2-di-(iso-proxi)-ciclobuten-3,4-diona en 30 mL de tetrahidrofurano (THF). Se agregan 7 mL (51,1 mmoles) de di-(*n*-propil)amina. El medio reaccionante se agita durante 3 días bajo atmósfera de nitrógeno. Se evapora al vacío. Se obtienen 11,95 g de 1-di-(*n*-propil)amino-2-iso-propoxi-ciclobuten-3,4-diona en forma de sólido de bajo punto de fusión.

Rendimiento = 99%.

(2). Ácido trans-4-(N-carbobenciloxi-aminometil)-ciclohexan-carboxílico

Se disuelven 15 g (95 mmoles) de ácido trans-4-(aminometil)-ciclohexan-carboxílico en 39 mL de una solución acuosa al 10% de NaOH. A esta solución, enfriada por medio de un baño de hielo, se le agrega 19,5 g de cloroformiato de bencilo (115 mmoles) y 48 mL de solución acuosa al 10% de NaOH por ampolla de goteo. Se continúa la agitación durante 1 h. El medio es luego acidificado por baño de hielo con HCl al 35%. El producto obtenido se filtra, se lava con agua, se escurre y se seca sobre P₂O₅ antes de ser tomado por medio de CH₂Cl₂, secado sobre Na₂SO₄, filtrado y evaporado para dar 32,5 g (111,5 mmoles) de ácido trans-4-(N-carbobenciloxi-aminometil)-ciclohexan-carboxílico, en forma de sólido blanco.

Rendimiento cuantitativo. Punto de fusión: 100-110°C.

(3). Trans -4- (N-carbobenciloxi-aminometil)-ciclohexan-carboxamida.

Se agregan 27 mL de SOCl_2 a 26,4 g (91 mmoles) de ácido trans-N-carbobenciloxi -aminometil- ciclohexan- carboxílico, bajo atmósfera inerte. El medio reaccionante se calienta a 40°C durante 40 min. y se observa un desprendimiento gaseoso. Luego de la evaporación del SOCl_2 en exceso, la adición de heptano permite la aparición de un precipitado blanco que se filtra. El cloruro de ácido trans-4-(N-carbobenciloxi-aminometil)-ciclohexan-carboxílico se pone en solución en tolueno. Se hace burbujear amoníaco en el medio reaccionante, siguiendo la evolución del pH y la reacción se detiene cuando este es básico. El medio se deja en reposo durante una noche antes de ser filtrado. Luego de efectuar lavados con agua y con éter, el producto se vuelve a tomar en 200 mL de acetona y se solubiliza en caliente. Se filtran las impurezas presentes en el medio insolubles por calor. Se agrega heptano al baño de hielo y el producto precipita. Se filtra, se lava con heptano luego se seca al vacío en estufa con P_2O_5 , a una temperatura cercana a los 60°C . Se obtienen 9,6 g trans-4-(N-carbobenciloxi-aminometil)-ciclohexan-carboxamida (mmoles).

Rendimiento = 37%.

(4). Clorhidrato de trans-4-aminometil-ciclohexan-carboxamida

En un frasco de Parr, se colocan 9,5 g (33 mmoles) trans-4-(N-carbobenciloxi-aminometil-ciclohexan-carboxamida; 200 mL de metanol (MeOH) así como 9 mL de HCl 35%. Luego se agrega el catalizador Pd-C al 10% (húmedo al 50%). El medio reaccionante se deja agitar a temperatura ambiente durante 30 min. bajo 35 psi. Una vez que la reacción ha terminado, el catalizador se filtra y enjuaga con etanol. El medio reaccionante se evapora a seco para dar un jarabe que cristaliza y que se vuelve a tomar con 50 mL de MeOH. Se agregan 150 mL de acetona y se observa la aparición de un precipitado cristalino que se lava con acetona luego se escurre y se seca al vacío en estufa con P_2O_5 , a una temperatura cercana a los $90^{\circ}C$. Se obtiene finalmente 5,1 g (26 mmoles) de clorhidrato de trans-4-aminometil-ciclohexan-carboxamida.

Rendimiento = 79%.

(5). Trans-4-aminometil-ciclohexan-carboxamida

A una solución de 1,9 g (10 mmoles) de clorhidrato de trans-4-aminometil-ciclohexan-carboxamida en 10 ml de MeOH se agrega 1,9 mL de solución de metanolato de sodio en metanol. Después de agitar, el MeOH se evapora. Se agrega CH_2Cl_2 y se observa entonces un precipitado blanco de NaCl

que se filtra. El filtrado se evapora y se obtiene 1,5 g (10 mmoles) de trans-4-aminometil-ciclohexan-carboxamida en forma de un sólido blanco cristalizado.

(6). 1-Di-(n-propil) amino -2- [trans -4'- (aminometil)-ciclohexan -carboxamida]-ciclobuten-3,4-diona.

A una solución de 0,275g de 1-di-(n-propil)amino-2-iso-propoxi-ciclobuten-3,4-diona en 5 mL de THF, se agrega 0,085 g (0,5 mmoles) de 4-aminometil-ciclohexan-carboxamida. El medio reaccionante se deja agitando durante 48 h antes de ser filtrado. Se obtiene así 0,149 g de 1-di-(n-propil) amino-2-[trans-4'- (aminometil) - ciclohexan - carboxamida]-ciclobuten -3,4-diona.

Rendimiento = 77%.

Punto de fusión: 229-234°C.

Ejemplo 2: 1-Di-(n-propil) amino-2-[trans-4'- (aminometil) - ciclohexan -N-ciclopropil- carboxamida]- ciclobuten -3,4-diona.

(1). 1-Di-(n-propil) amino-2-[trans-4'- (aminometil) - ciclohexan-carboxílico ácido]- ciclobuten -3,4-diona.

A una solución de 0,7 g (2 mmoles) de 1-di-(n-propil) amino-2-[trans-4'- (aminometil) - ciclohexan - metoxycarbonil]- ciclobuten -3,4-diona en 10 mL de dioxano

se agregan 10 mL de solución molar de soda. Luego de agitar durante 2 h, el dioxano se evapora. Se agrega una solución de ácido clorhídrico para obtener un pH cercano a 3 y se observa entonces un precipitado blanco que se filtra. Se obtiene 0,441 g de 1-di-(*n*-propil)amino-2-[trans-4'-(aminometil)-ciclohexan-carboxílico ácido en forma de un sólido blanco cristalizado.

Rendimiento = 65%.

(2). 1-Di-(*n*-propil) amino-2-[trans-4'-(aminometil) - ciclohexan -N-ciclopropil- carboxamida]- ciclobuten -3,4-diona.

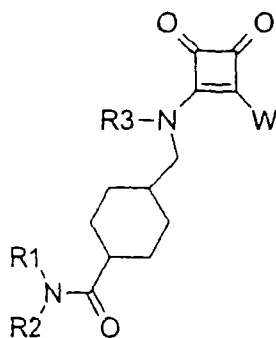
A una solución de 0,044 g de 1-di-(*n*-propil)amino-2-[trans-4'-(aminometil)-ciclohexan-carboxílico ácido en 5 mL de diclorometano se agregan 0,040 mL de trietilamina, 0,015 mL de ciclopropilamina, luego 0,071 g de BOP. El medio reaccionante se deja agitando durante 48 h y el solvente se evapora. Se agregan 5 mL de agua y 5 mL de éter. Luego de la extracción por medio de éter y lavado con agua, las fases eteradas se concentran, se evaporan para dar 0,029 g de 1-di-(*n*-propil) amino-2-[trans-4'-(aminometil)-ciclohexan-N-ciclopropil- carboxamida]-ciclobuten-3,4-diona.

Rendimiento = 60%.

Ejemplo 3:

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento que el del ejemplo 1, utilizando una amina adecuada con la etapa (6), se ha preparado otro compuesto de fórmula (I) conforme a la invención.

Los compuestos conformes a la invención, se presentan en el siguiente cuadro.

Cuadro

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	M/e
1	H	H	H	n-Pr	n-Pr	335.45
2	H	H	H	Me	(CH ₂) ₂ -Pr	370.46
3	H	H	H	-(CH ₂) ₅ -		319.41
4	c-Pr	H	H	n-Pr	n-Pr	375.51
5	CH ₂ -c-Pr	H	H	n-Pr	n-Pr	389.54
6	i-Pr	H	H	n-Pr	n-Pr	377.53
7	Me	H	H	n-Pr	n-Pr	349.47
8	Et	H	H	n-Pr	n-Pr	363.50
9	Et	Et	H	n-Pr	n-Pr	391.55
10	H	H	Me	n-Pr	n-Pr	349.47
11	H	H	H	n-Pr	H	293.36
12	H	H	H	n-Pr	Me	307.39
13	H	H	H	Et	Et	307.39
14	H	H	H	i-Pr	Et	321.42
15	H	H	H	Me	CH ₂ -C≡CH	303.36
16	H	H	H	Et	n-Bu	335.45

17	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	331.41
18	H	H	H	$\text{CH}_2-\text{c-Pr}$	n-Pr	347.46
19	H	H	H	n-Bu	n-Bu	363.5
20	H	H	H	n-hex	n-hex	419.61
21	H	H	H	$(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{Me})_2$	$(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{Me})_2$	391.55
22	H	H	H	$(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$	n-Pr	351.44
23	H	H	H	$(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$	$(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$	367.44
24	H	H	H	$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2$		347.46

En ese cuadro:

- Pir representa un grupo piridilo
- Hex representa un grupo hexilo
- Bu representa un grupo butilo
- n-Pr representa un grupo propilo lineal,
- c-Pr representa un grupo ciclopropilo,
- i-Pr representa un grupo isopropilo,
- Et representa un grupo etilo,
- Me representa un grupo metilo,

Los compuestos conformes a la invención han sido sometidos a pruebas biológicas destinadas a poner en evidencia su actividad inhibidora de la fosfodiesterasa 5.

Las pruebas se han realizado con una preparación de fosfodiesterasa 5 (PDE 5) parcialmente purificada partiendo de plaquetas humanas. La purificación de la enzima se basa en métodos descritos en la literatura (Grant, P. G., and Colman, R. W. *Biochemistry* 1984, 23: 1801-1807; Simpson, A. W. M., Reeves, M. L., and Timothy, J. R. *Biochem. Pharmacol.* 1988, 37: 2315-2320; Ito, M., Nishikawa, M., Fujioka, M., Miyahara, M., Isaka, N., Shiku, H., and Nakano, T. *Cellular Signalling* 1996, 8: 575-581). La preparación enzimática obtenida luego de la purificación no contiene las otras actividades fosfodiesterasas encontradas en las plaquetas (i.e. PDE 2 y PDE 3). La preparación enzimática también está desprovista de actividades 5'-nucleotidasa y/o fosfatasa. La prueba PDE 5 utilizada se basa en la separación del GMP cíclico (cGMP, sustrato de la PDE 5) del 5'-GMP (producto de la reacción enzimática) por cromatografía en capa delgada sobre polietilenimina (PEI) celulosa. El medio reaccionante contiene 40 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 15 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EGTA, 0,5 mg/ml de albúmina de buey, 0,25 μ ci de $[^3H]$ -cGMP, 3 μ M de cGMP, el inhibidor a probar (concentración : 0 a 10 μ M) y la enzima en un volumen total de 100 μ l. La reacción se inicia por adición de enzima y se hace a temperatura

ambiente. La reacción se detiene luego de 30 min (porcentaje de conversión de 10-15%) introduciendo el tubo de ensayo tapado (cono de polipropileno Eppendorf) en un baño María hirviendo durante 3 minutos. Luego de la homogeneización, una parte alicuota de la muestra (10 μ l) se deposita bajo una placa de PEI celulosa de plástico (Merck) sobre la cual se ha depositado previamente cGMP y 5'-GMP (10 μ g de cada agente adicional). La placa se desarrolla con una solución de LiCl 450 mM. El 5'-GMP (R_f = 0,20) y el cGMP (R_f = 0,48) se visualizan bajo luz ultravioleta. La cinta de PEI celulosa que contiene 5'-GMP se corta y el nucleótido se extrae cuantitativamente con 2 ml de una solución 16 M de ácido fórmico y 2 M de formiato de amonio en un frasco de recuento. Luego de la adición de 10 ml de mezcla centelleante Aquasol-2 (Packard), se mide la radioactividad de la muestra con un contador de centelleo. Cada experiencia incluye dos pruebas sin inhibidor (controles) y dos pruebas detenidas inmediatamente después de la adición de la enzima (blancos). La radioactividad asociada al 5'-GMP formado en la reacción enzimática (radioactividad específica) se obtiene substrayendo el valor promedio de los blancos del valor promedio de los controles. El valor del CI_{50} (concentración de inhibidor que produce una inhibición de 50% de la radioactividad específica) se determina con la ayuda de un grafo sobre el cual se traslada la radioactividad específica

medida en diferentes concentraciones de inhibidor en función del logaritmo de las concentraciones de inhibidor probadas. Los productos a probar se disuelven en dimetilsulfoxido (soluciones madres de 10 mM). Esas soluciones se diluyen extemporáneamente en DMSO luego en el tampón de prueba. La concentración final del DMSO en la prueba es de 1%. Experiencias de medición de actividad con o sin DMSO han mostrado que no provoca una inhibición significativa de la actividad en esta concentración. Los inhibidores de PDE 5 zaprinast y sildenafil (valores de CI_{50} encontrados = 180 y 0,5 nM, respectivamente) se utilizan como inhibidores de referencia.

Los compuestos de la invención permiten obtener un valor de CI_{50} habitualmente inferior a 50 nM.

Los resultados de las pruebas biológicas muestran que los compuestos de la invención son inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

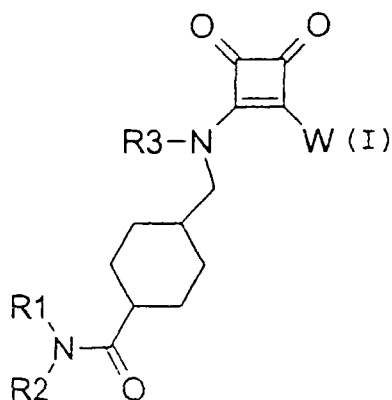
Por lo tanto, esos compuestos pueden emplearse en el tratamiento de las disfunciones eréctiles o disfunciones sexuales en el hombre, pero también en las disfunciones sexuales en la mujer, tales como las disfunciones orgásmicas.

Por otra parte, esos compuestos pueden también ser utilizados en el tratamiento de la angina de pecho y la hipertensión pulmonar.

Los compuestos de la invención, en asociación con excipientes apropiados, farmacéuticamente aceptables, pueden presentarse en cualquier forma conveniente para una administración oral o parenteral (sublingual o bucal), tal como comprimidos, grageas, tabletas, cápsulas, suspensiones o soluciones bebibles o inyectables, y dosificadas para permitir una administración de 0,1 a 100 mg/kg por día.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



en la cual:

R_1 y R_2 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo $-(CH_2)_n-$ C_{3-6} cicloalquilo,

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

W representa un grupo NR_4R_5 para el cual

R_4 y R_5 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo $-(CH_2)_n-$ C_{3-6} cicloalquilo, un grupo C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquilo, un grupo fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un

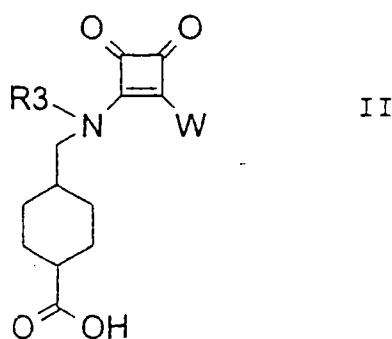
grupo perfluoroalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, un grupo $-(CH_2)_m$ -piridilo o

R_4 y R_5 juntos forman una cadena alquileo de 3 a 7 átomos de carbono,

n representa 0, 1 o 2, y m representa 1 o 2, y

eventualmente en forma de enantiómero, de diastereoisómero, o de mezcla de esas diferentes formas, incluidas la mezcla racémica así como las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de una de esas formas.

2. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II, en la cual W representa un grupo $-NR_4R_5$,



con una amina NHR_1R_2 y un agente de acoplamiento para dar un compuesto de fórmula I.

3. Medicamento **caracterizado** porque está constituido por un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
4. Composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y uno o varios excipientes apropiados.



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 28 FEV. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Planche', is written over a horizontal line.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

798

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI DATE DE REMISE DES PIÈCES: 04 03 99 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL: 99 02679 - DÉPARTEMENT DE DÉPÔT: 75 DATE DE DÉPÔT: 04 MARS 1999		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Madame Elisabeth THOURET-LEMAITRE SYNTHELABO Département Brevets 22 avenue Galilée 92350 LE PLESSIS ROBINSON									
2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle ☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire ☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen ☐ demande initiale ☒ brevet d'invention Établissement du rapport de recherche ☐ différé ☒ immédiat Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☐ non Titre de l'invention (200 caractères maximum) Dérivés de cyclobutene-3,4-dione, leur préparation et leur application en thérapeutique		n° du pouvoir permanent: PG 5811 références du correspondant: ETL/ct téléphone: 0145375507 ☐ certificat d'utilité n° _____ date _____									
3 DEMANDEUR (S) n° SIREN _____ code APE-NAF _____ Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination SYNTHELABO		Forme juridique Société anonyme									
Nationalité (s) française Adresse (s) complète (s) 22 avenue Galilée 92350 LE PLESSIS ROBINSON		Pays FRANCE									
En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐											
4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs ☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée											
5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES ☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission											
6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE <table border="1"> <thead> <tr> <th>pays d'origine</th> <th>numéro</th> <th>date de dépôt</th> <th>nature de la demande</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				pays d'origine	numéro	date de dépôt	nature de la demande				
pays d'origine	numéro	date de dépôt	nature de la demande								
7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° _____ date _____ n° _____ date _____											
8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire) <i>Nicolas Thouré Lemaître</i> E. THOURET-LEMAITRE DK		SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI <i>[Signature]</i>									

3/



BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITE

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

99 02679

TITRE DE L'INVENTION :

Dérivés de cyclobutène-3,4-dione leur préparation et leur application en thérapeutique

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

SYNTHELABO

22 avenue Galilée

92350 LE PLESSIS ROBINSON

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

- BOVY Philippe R. 13 rue du 4 septembre
78750 Mareil Marly
- PHILIPPO Christophe 18 place des Maitres Vignerons
92500 Rueil Malmaison
- MARCINIAK Gilbert 3 rue des Iris
67120 Dachstein
- DEFOSSE Gérard 29 rue de Tolbiac
75013 Paris
- VAN DORSSELAER Viviane 8 rue de la grossau
67100 Strasbourg

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

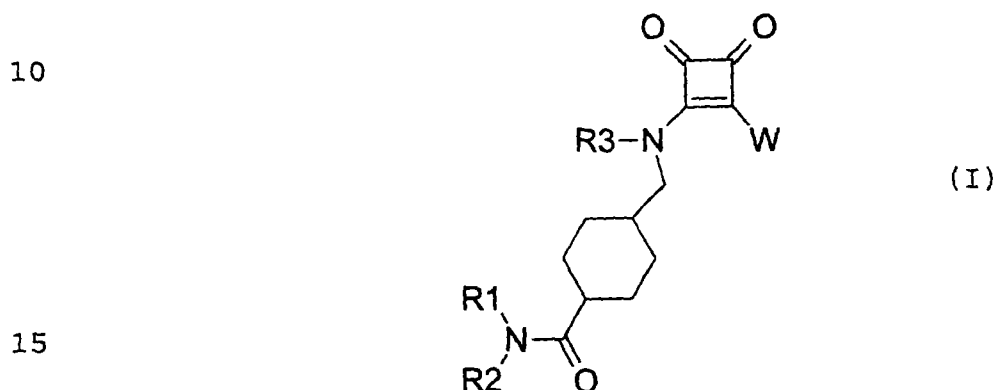
Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire 01 avril 1999

Michel Thourer Lemaître
E. THOURET-LEMAITRE

DERIVES DE CYCLOBUTENE-3,4-DIONE LEUR
PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet des dérivés de
5 cyclobutène-3,4-dione, leur préparation et leur application
en thérapeutique.

Les composés répondent à la formule générale (I)



dans laquelle :

R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un
atome d'hydrogène, un groupe C_{1-6} alkyle, un groupe C_{2-6}
20 alkényle, un groupe $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cycloalkyle,
 R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-6} alkyle,
 W représente un groupe NR_4R_5 pour lequel
 R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un
atome d'hydrogène, un groupe C_{1-6} alkyle, un groupe C_{2-6}
25 alkényle, un groupe C_{2-6} alkynyle, un groupe $-(CH_2)_n-C_{3-6}$
cycloalkyle, un groupe C_{1-4} alcoxy- C_{1-4} alkyle, un groupe C_{1-6}
fluoroalkyle, un groupe C_{1-2} perfluoroalkyle, un groupe
 $-(CH_2)_m$ -pyridyle ou
 R_4 et R_5 ensembles forment une chaîne C_{3-7} alkylène,
30 n représente 0, 1 ou 2 et m représente 1 ou 2.

Plus particulièrement, les composés pour lesquelles
 R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène sont préférés.

35 Dans le cadre de la présente invention, on entend par le

terme C_{1-6} alkyle (de préférence C_{1-4} alkyle), un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 (de préférence 1 à 4) atomes de carbone, tel que par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, 5 isobutyle, tert-butyle, etc... Le terme C_{3-7} alkylène désigne un groupe C_{3-7} alkyle divalent.

Le terme C_{2-6} alkényle désigne un groupe aliphatique, linéaire ou ramifié, comprenant de 2 à 6 atomes de carbone et 1 ou 2 10 insaturations éthyléniques.

Le terme C_{2-6} alkynyle désigne un groupe aliphatique, linéaire ou ramifié, comprenant de 2 à 6 atomes de carbone comprenant une insaturations éthylnique 15

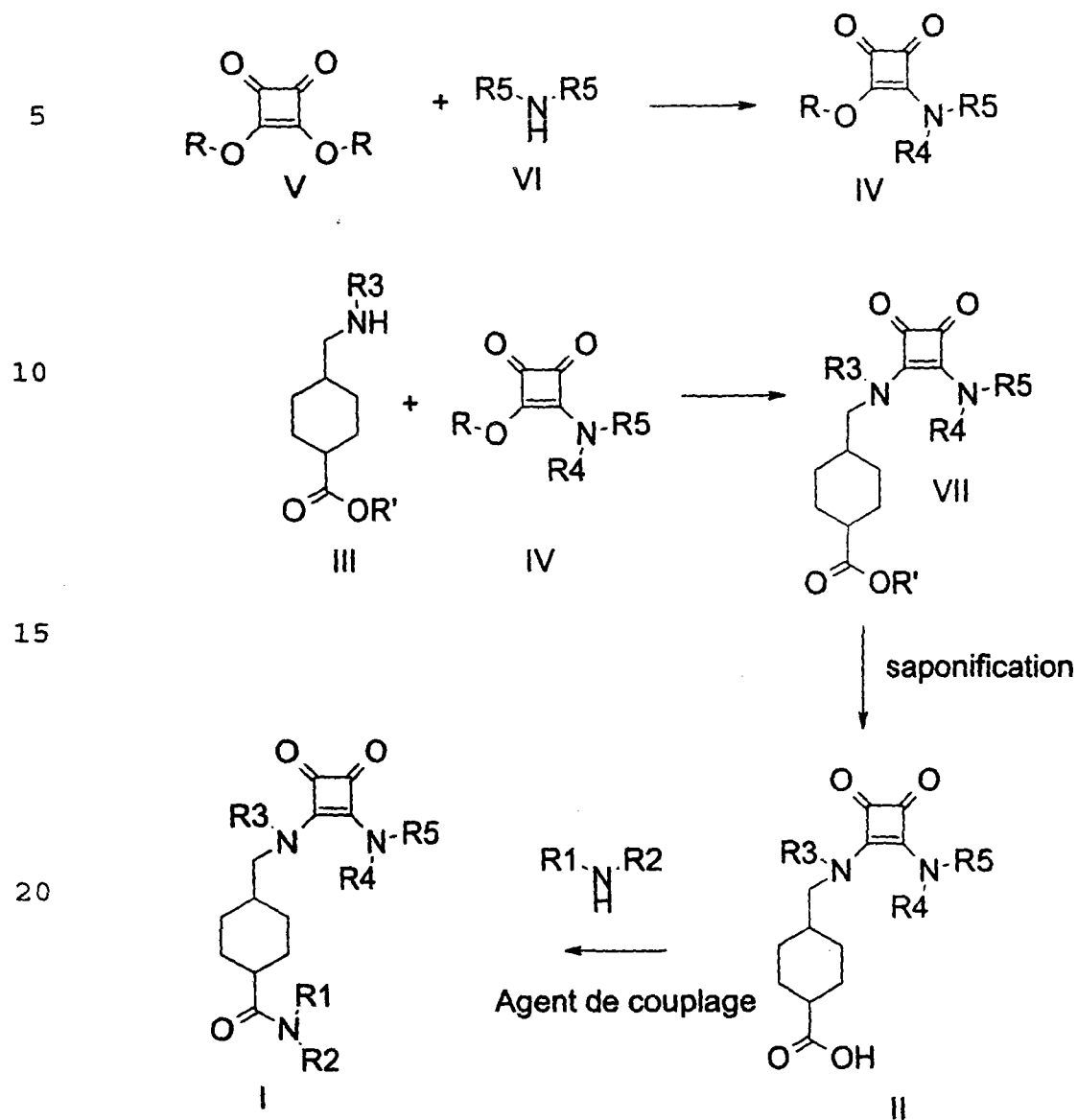
Le terme C_{3-6} cycloalkyle désigne un système aliphatique saturé cyclique comportant de 3 à 6 atomes de carbone.

Le terme C_{1-4} alcoxy désigne un groupe aliphatique C_{1-4} 20 alkyloxy.

Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. 25 Ces enantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter 30 sous forme de base libre ou de sel d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, qui font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon le 35 procédé décrit dans le schéma.

Schéma

Selon ce procédé, on fait réagir un dérivé bis-ester de l'acide squarique (3,4-dihydroxy-3-cyclobutène-1,2-dione) de formule V, qui peut être préparé selon des méthodes connues de l'homme du métier notamment selon le procédé décrit par Liebeskind et al *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2482-2488 et dans laquelle R représente un groupe C_{1-4} alkyle, avec une amine NHR_4R_5 de formule VI, pour donner un dérivé squarate de formule IV. La réaction peut être réalisée au sein d'un solvant organique tel que le tétrahydrofurane, habituellement

à température ambiante, les réactifs étant en quantité stoechiométrique. Puis de façon similaire, le dérivé squarate de formule IV réagit avec un ester de l'acide tranéxamique (acide trans-4-(aminométhyl)-cyclohexane-carboxylique) de
5 formule III, dans laquelle R' représente un groupe C_{1-4} alkyle, pour fournir, après saponification selon des méthodes classiques connues de l'homme du métier, le bis-amide de l'acide squarique de formule II.

- 10 Alternativement et lorsque R_3 ne représente pas un hydrogène, le couplage entre un dérivé bis-ester de l'acide squarique de formule V et l'ester de l'acide tranéxamique de formule III se fera dans un premier temps, selon la méthode décrite ci-dessus, puis dans un second temps, le couplage avec une amine
15 NHR_4R_5 de formule VI en excès. Cette dernière peut être réalisée en absence de solvant, habituellement en chauffant vers 100°C .

On prépare ensuite le composé de formule (I) selon
20 l'invention à partir du bis-amide de l'acide squarique de formule II, après saponification selon des méthodes classiques connues de l'homme du métier, en faisant réagir celui-ci avec une amine NHR_1R_2 et un agent de couplage tel que le BOP (benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthyl-
25 amino)phosphonium hexafluorophosphate) selon des méthodes connues de l'homme du métier. Les significations de R_1 , R_2 , R_4 et R_5 dans chacun des composés de formules II, IV, VII et des amines NHR_1R_2 et NHR_4R_5 sont celles indiquées pour la formule (I).

30

Les exemples suivants illustrent les procédés et techniques appropriés pour la préparation de cette invention, sans toutefois limiter l'étendue de la revendication. Les microanalyses et les spectres de masse, RMN et IR confirment
35 les structures des composés.

Exemple 1 : 1-Di-(n-propyl)amino-2-[trans-4'-(aminométhyl)-cyclohexane-carboxamide]-cyclobutène-3,4-dione

(1). 1-Di-(n-propyl)amino-2-isopropoxy-cyclobutène-3,4 dione

5

On dissout 10 g (50,45 mmoles) de 1,2-di-(iso-proxy)-cyclobutène-3,4-dione dans 30 mL de tétrahydrofurane (THF). On ajoute 7 mL (51,1 mmoles) de di-(n-propyl)amine. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 jours sous atmosphère d'azote. On évapore sous vide. On obtient un 11,95 g de 1-di-(n-propyl)amino-2-iso-propoxy-cyclobutène-3,4 dione sous forme d'un solide à bas point de fusion.
Rendement = 99%.

15 (2). Acide trans-4-(N-carbobenzyloxy-aminométhyl)-cyclohexane-carboxylique

On dissout 15 g (95 mmoles) d'acide trans-4-(aminométhyl)-cyclohexane-carboxylique dans 39 mL d'une solution aqueuse à 10% de NaOH. A cette solution, refroidie au bain de glace, sont additionnés 19,5 g de chloroformiate de benzyle (115 mmoles) et 48 mL de solution aqueuse à 10% de NaOH par ampoule de coulée. L'agitation se poursuit pendant 1 h. Le milieu est ensuite acidifié au bain de glace avec HCl à 35%.
25 Le produit obtenu est filtré, lavé à l'eau, essoré et séché sur P₂O₅ avant d'être repris par du CH₂Cl₂, séché sur Na₂SO₄, filtré et évaporé pour donner 32,5 g (111,5 mmoles) d'acide trans-4-(N-carbobenzyloxy-aminométhyl)-cyclohexane-carboxylique, sous forme de solide blanc.
30 Rendement quantitatif. Point de fusion : 100 - 110°C.

(3) .Trans-4-(N-carbobenzyloxy-aminométhyl)-cyclohexane carboxamide.

27 mL de SOCl_2 sont ajoutés à 26,4 g (91 mmoles) d'acide
 5 trans-N-carbobenzyloxy-aminométhyl-cyclohexane-carboxylique,
 sous atmosphère inerte. Le milieu réactionnel est chauffé à
 40°C pendant 40 min et un dégagement gazeux est observé.
 Après évaporation du SOCl_2 en excès, un rajout d'heptane
 permet l'apparition d'un précipité blanc qui est filtré.
 10 Le chlorure d'acide trans-4-(N-carbobenzyloxy-aminométhyl)-
 cyclohexane-carboxylique est mis en solution dans le toluène.
 On fait buller de l'ammoniac dans le milieu réactionnel en
 suivant l'évolution du pH et la réaction est arrêtée lorsque
 celui-ci est basique. Le milieu est laissé au repos pendant
 15 une nuit avant d'être filtré. Après des lavages à l'eau et à
 l'éther, le produit est repris dans 200 mL d'acétone et
 solubilisé à chaud. Les impuretés insolubles à chaud
 présentes dans le milieu sont filtrées. On rajoute de
 l'heptane au bain de glace et le produit précipite. Il est
 20 filtré, lavé à l'heptane puis séché sous vide à l'étuve sur
 P_2O_5 , vers 60°C. On obtient 9,6 g trans-4-(N-carbobenzyloxy-
 aminométhyl)-cyclohexane-carboxamide (mmoles).
 Rendement = 37%.

25 (4) .Chlorhydrate de trans-4-aminométhyl-cyclohexane-
 carboxamide

Dans un flacon de Parr, on place 9,5 g (33 mmoles) trans-4-
 (N-carbobenzyloxy-aminométhyl)-cyclohexane-carboxamide, 200
 30 mL de méthanol (MeOH) ainsi que 9 mL de HCl 35%. Puis on
 rajoute le catalyseur Pd-C à 10% (humide à 50%). Le milieu
 réactionnel est laissé à agiter à température ambiante
 pendant 30 min, sous 35 psi. Une fois la réaction terminée,
 le catalyseur est filtré et rincé avec de l'éthanol. Le
 35 milieu réactionnel est évaporé à sec pour donner un sirop qui

cristallise et que l'on reprend dans 50 mL de MeOH. 150 mL d'acétone sont ajoutés et on observe l'apparition d'un précipité cristallin qui est lavé à l'acétone puis essoré et séché sous vide à l'étuve sur P_2O_5 , vers 90°C. On obtient
5 finalement 5,1 g (26 mmoles) de chlorhydrate de trans-4-aminométhyl-cyclohexane-carboxamide.
Rendement = 79%.

(5). Trans-4-aminométhyl-cyclohexane-carboxamide

10

A une solution de 1,9 g (10 mmoles) de chlorhydrate de trans-4-aminométhyl-cyclohexane-carboxamide dans 10 mL de MeOH sont ajoutés 1,9 mL de solution de méthanolate de sodium dans le méthanol. Après agitation, le MeOH est évaporée. On
15 ajoute du CH_2Cl_2 et on observe alors un précipité blanc de NaCl que l'on filtre. Le filtrat est évaporé et on obtient 1,5 g (10 mmoles) de trans-4-aminométhyl-cyclohexane-carboxamide sous forme d'un solide blanc cristallisé.

20 (6). 1-Di-(n-propyl)amino-2-[trans-4'-(aminométhyl)-cyclohexane-carboxamide]-cyclobutène-3,4-dione

A une solution de 0,275 g 1-di-(n-propyl)amino-2-iso-propoxy-cyclobutène-3,4-dione dans 5 mL de THF sont ajoutés 0,085 g
25 (0,5 mmoles) de 4-aminométhyl-cyclohexane-carboxamide. Le milieu réactionnel est laissé à agiter pendant 48h avant d'être filtré. On obtient ainsi 0,149 g de 1-di-(n-propyl)amino-2-[trans-4'-(aminométhyl)-cyclohexane-carboxamide]-cyclobutène-3,4-dione.

30 Rendement = 77%.

Point de fusion : 229-234 °C

Exemple 2 : 1-Di-(n-propyl)amino-2-[trans-4'-(aminométhyl)-cyclohexane-N-cyclopropyl-carboxamide]-cyclobutène-3,4-dione

(1). 1-Di-(n-propyl)amino-2-[trans-4'-(aminométhyl)-cyclohexane-carboxylique acide]-cyclobutène-3,4-dione

A une solution de 0,7 g (2 mmoles) de 1-di-(n-propyl)amino-2-[trans-4'-(aminométhyl)-cyclohexane-méthoxycarbonyl]-cyclobutène-3,4-dione dans 10 mL de dioxane sont ajoutés 10 mL de solution molaire de soude. Après agitation pendant 2 h, le dioxane est évaporée. On ajoute du une solution d'acide chlorhydrique pour obtenir un pH proche de 3 et on observe alors un précipité blanc que l'on filtre. On obtient 0.441 g de 1-di-(n-propyl)amino-2-[trans-4'-(aminométhyl)-cyclohexane-carboxylique acide sous forme d'un solide blanc cristallisé.

Rendement = 65%.

(2). 1-Di-(n-propyl)amino-2-[trans-4'-(aminométhyl)-cyclohexane-N-cyclopropyl-carboxamide]-cyclobutène-3,4-dione

A une solution de 0,044 g 1-di-(n-propyl)amino-2-[trans-4'-(aminométhyl)-cyclohexane-carboxylique acide dans 5 mL de dichlorométhane sont ajoutés 0,040 mL triéthylamine, 0,015 mL cyclopropylamine, puis 0,071 g de BOP. Le milieu réactionnel est laissé à agiter pendant 48h et le solvant est évaporée. On ajoute 5 mL d'eau et 5 mL d'éther. Après extraction par l'éther et lavage à l'eau, les phases étherées sont concentrées, évaporées pour fournir 0,029 g de 1-di-(n-propyl)amino-2-[trans-4'-(aminométhyl)-cyclohexane-N-cyclopropyl-carboxamide]-cyclobutène-3,4-dione

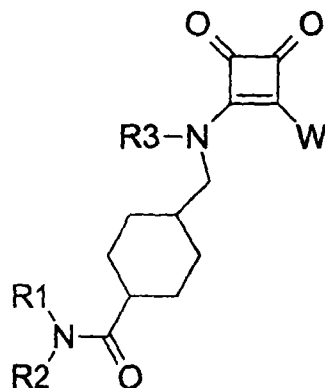
Rendement = 60%.

Exemple 3

En utilisant essentiellement le même procédé que celui de l'exemple 1, en utilisant une amine adéquate à l'étape (6),
 5 on a préparé d'autre composé de formule (I) conforme à l'invention. Ces composés sont ceux du tableau ci-après.

Tableau

10



N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	M/e
1	H	H	H	n-Pr	n-Pr	335.45
2	H	H	H	Me	(CH ₂) ₂ -Pyr	370.46
3	H	H	H	-(CH ₂) ₅ -		319.41
4	c-Pr	H	H	n-Pr	n-Pr	375.51
5	CH ₂ -c-Pr	H	H	n-Pr	n-Pr	389.54
6	i-Pr	H	H	n-Pr	n-Pr	377.53
7	Me	H	H	n-Pr	n-Pr	349.47
8	Et	H	H	n-Pr	n-Pr	363.50
9	Et	Et	H	n-Pr	n-Pr	391.55
10	H	H	Me	n-Pr	n-Pr	349.47
11	H	H	H	n-Pr	H	293.36
12	H	H	H	n-Pr	Me	307.39
13	H	H	H	Et	Et	307.39
14	H	H	H	i-Pr	Et	321.42
15	H	H	H	Me	CH ₂ -C≡CH	303.36
16	H	H	H	Et	n-Bu	335.45

17	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	331.41
18	H	H	H	$\text{CH}_2-\text{c-Pr}$	n-Pr	347.46
19	H	H	H	n-Bu	n-Bu	363.5
20	H	H	H	n-hex	n-hex	419.61
21	H	H	H	$(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{Me})_2$	$(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{Me})_2$	391.55
22	H	H	H	$(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$	n-Pr	351.44
23	H	H	H	$(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$	$(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$	367.44
24	H	H	H	$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2$		347.46

Dans ce Tableau:

- Pyr représente un groupe pyridyle
- Hex représente un groupe hexyle
- Bu représente un groupe butyle
- 5 - n-Pr représente un groupe propyle linéaire,
- c-Pr représente un groupe cyclopropyle,
- i-Pr représente un groupe iso-propyle,
- Et représente un groupe éthyle,
- Me représente un groupe méthyle.

Les composés selon l'invention ont été soumis à des tests biologiques destinés à mettre en évidence leur activité inhibitrice de la phosphodiésterase 5.

- 5 Les essais sont réalisés avec une préparation de phosphodiésterase 5 (PDE 5) partiellement purifiée à partir de plaquettes humaines. La purification de l'enzyme est basée sur des méthodes décrites dans la littérature (Grant, P. G., and Colman, R. W. Biochemistry 1984, 23 : 1801-1807;
- 10 Simpson, A. W. M., Reeves, M. L., and Timothy, J. R. Biochem. Pharmacol. 1988, 37 : 2315-2320; Ito, M., Nishikawa, M., Fujioka, M., Miyahara, M., Isaka, N., Shiku, H., and Nakano, T. Cellular Signalling 1996, 8 : 575-581). La préparation enzymatique obtenue après purification ne contient pas les
- 15 autres activités phosphodiésterases trouvées dans les plaquettes (i.e. PDE 2 et PDE 3). La préparation enzymatique est aussi dépourvue d'activités 5'-nucléotidase et/ou phosphatase. L'essai PDE 5 utilisé est basé sur la séparation du GMP cyclique (cGMP, substrat de la PDE 5) du 5'-GMP
- 20 (produit de la réaction enzymatique) par chromatographie en couche mince sur polyéthylèneimine (PEI) cellulose. Le milieu réactionnel contient 40 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 15 mM de MgCl₂, 1 mM d'EGTA, 0,5 mg / ml d'albumine de boeuf, 0,25 µCi de [³H]-cGMP, 3 µM de cGMP, l'inhibiteur à tester
- 25 (concentration : 0 à 10 µM) et l'enzyme dans un volume total de 100 µl. La réaction est démarrée par addition d'enzyme et se fait à température ambiante. La réaction est arrêtée après 30 min (taux de conversion de 10-15%) en introduisant le tube à essai bouché (cône en polypropylène Eppendorf) dans un
- 30 bain-marie bouillant pendant 3 minutes. Après homogénéisation, une part aliquote de l'échantillon (10 µl) est déposée en bas d'une plaque de PEI cellulose en plastique (Merck) sur laquelle du cGMP et du 5'-GMP (10 µg de chaque entraîneur) ont été déposés au préalable. La plaque est
- 35 développée avec une solution de LiCl 450 mM. Le 5'-GMP (Rf =

0,20) et le cGMP ($R_f = 0,48$) sont visualisés sous lumière ultra-violette. La bande de PEI cellulose contenant le 5'-GMP est découpée et le nucléotide est extrait quantitativement avec 2ml d'une solution 16 M en acide formique et 2 M en formiate d'ammonium dans une fiole de comptage. Après addition de 10 ml de mélange scintillant Aquasol-2 (Packard), la radioactivité de l'échantillon est mesurée avec un compteur à scintillation. Chaque expérience inclut deux essais sans inhibiteur (contrôles) et deux essais arrêtés immédiatement après addition de l'enzyme (blancs). La radioactivité associée au 5'-GMP formé dans la réaction enzymatique (radioactivité spécifique) est obtenue en soustrayant la valeur moyenne des blancs de la valeur moyenne des contrôles. La valeur du CI_{50} (concentration d'inhibiteur qui produit une inhibition de 50 % de la radioactivité spécifique) est déterminée à l'aide d'un graphe sur lequel la radioactivité spécifique mesurée à différentes concentrations d'inhibiteur est reportée en fonction du logarithme des concentrations d'inhibiteur testées. Les produits à tester sont dissous dans le diméthylsulfoxyde (solutions mères à 10 mM). Ces solutions sont diluées extemporanément dans le DMSO puis dans le tampon d'essai. La concentration finale du DMSO dans l'essai est de 1%. Des expériences de mesure d'activité avec ou sans DMSO ont montré qu'il ne provoque pas d'inhibition significative de l'activité à cette concentration. Les inhibiteurs de PDE 5 zaprinast et sildénafil (valeurs d' CI_{50} trouvées = 180 et 0,5 nM, respectivement) sont utilisés comme inhibiteurs de référence.

Les composés de l'invention permettent d'obtenir une valeur de CI_{50} habituellement inférieure à 50 nM.

Les résultats des tests biologiques montrent que les composés de l'invention sont des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5.

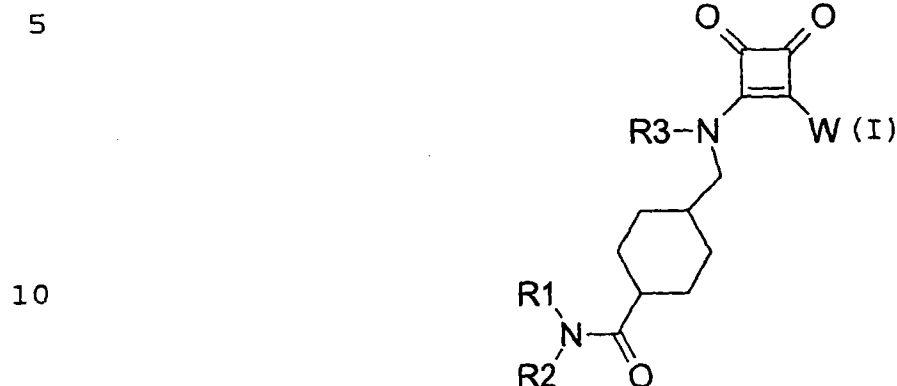
Ainsi, ces composés peuvent donc être employés dans le traitement des dysfonctionnements érectiles ou dysfonctionnements sexuels chez l'homme, mais également dans
5 le traitement des dysfonctionnements sexuels chez la femme, tels que les dysfonctionnements orgasmiques.

D'autre part, ces composés peuvent également être utilisés dans le traitement de l'angine de poitrine et l'hypertension
10 pulmonaire.

Les composés de l'invention, en association avec des excipients appropriés, pharmaceutiquement acceptables, peuvent être présentés sous toutes formes convenant à une
15 administration orale ou parentérale (sublinguale ou buccale), telle que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables, et dosées pour permettre une administration de 0,1 à 100 mg/kg par jour.

Revendications

1. Composé de formule générale (I)

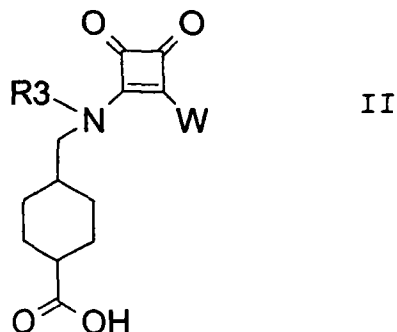


dans laquelle :

- 15 R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-6} alkyle, un groupe C_{2-6} alkényle, un groupe $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cycloalkyle,
- R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-6} alkyle,
- W représente un groupe NR_4R_5 pour lequel
- 20 R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-6} alkyle, un groupe C_{2-6} alkényle, un groupe C_{2-6} alkynyle, un groupe $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cycloalkyle, un groupe C_{1-4} alcoxy- C_{1-4} alkyle, un groupe C_{1-6} fluoroalkyle, un groupe C_{1-2} perfluoroalkyle, un groupe $-(CH_2)_m$ -pyridyle ou
- 25 R_4 et R_5 ensembles forment une chaîne C_{3-7} alkylène,
- n représente 0, 1 ou 2 et m représente 1 ou 2, et éventuellement sous forme d'énantiomère, de diastéréoisomère, ou de mélange de ces différentes formes, y compris de mélange racémique ainsi que les sels d'addition à des acides
- 30 pharmaceutiquement acceptables d'une de ces formes.

2. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule II, dans laquelle W représente un groupe $-NR_4R_5$,

5



10

avec une amine NHR_1R_2 et un agent de couplage pour donner un composé de formule I.

15 3. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé selon la revendication 1.

4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé selon la revendication 1 et un ou
20 plusieurs excipients appropriés.

00.00.00.00
98

TRADUCCION OFICIAL No. 062/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACION SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCION OFICIAL EFECTUADA EL DIA 24 DE MARZO DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTA, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCION No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de traspaso conferido en inglés y en español por BOVY Philippe R., DEFOSSE Gérard, GAUTIER Claudie, MARCINIAK Gilbert, PHILIPPO Christophe, VAN DORSSELAER Viviane, domiciliados respectivamente en 13, rue du 4 septembre, 78750 MAREIL MARLY; 29, rue de Tolbiac 75013 PARIS; 77, boulevard Picpus, 75012 PARIS; 3, rue des iris, 67120, DACHSTEIN; 18, place des Maîtres Vignerons, 92500 RUEIL MALMAISON; 8, rue de la Grossau, 67100 ESTRASBURGO, quienes declaran ser los únicos y verdaderos inventores de "Derivados de ciclobuteno-3,4-diona, su preparación y utilización terapéutica". Declaran asimismo ceder y transferir sin reserva ni limitación a la sociedad **SANOFI-SYNTHELABO**, sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de Francia, domiciliada en 174, avenue de France, 75013, Francia, todos los derechos inherentes a dicha invención, y que la sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Firmas ilegibles de BOVY Philippe R., DEFOSSE Gérard, GAUTIER Claudie, MARCINIAK Gilbert, PHILIPPO Christophe, VAN DORSSELAER Viviane.

Legalización de las firmas de BOVY Philippe R., DEFOSSE Gérard, GAUTIER Claudie, MARCINIAK Gilbert, PHILIPPO Christophe, VAN DORSSELAER Viviane por Dominique Perinne, Notario asociado en Paris (8º), 4, rue de Berri. Firma ilegible del Notario.

89

Sello: Dominique Perinne - Notario asociado en Paris - Corte de Apelación -
República francesa.

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente
certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro
y por delegación. Firmado (ilegible): Christophe MANESSE.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 10 de Marzo del año 2000, bajo el
No.016879 - República Francesa 010.

EN ESPAÑOL. Legalización de la firma de Christophe MANESSE por el Consulado
General de Colombia en Paris, el 13 de Marzo del año 2000, bajo el No. 991. Pagado el
impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (U.S.\$22.00). Sello del Consulado
General de Colombia en Paris. Sello y firma del Cónsul General de Colombia, Alejandro
Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones
Exteriores en Bogotá No. 237940 del 23 de Marzo del año 2000. Firma y sello del Jefe de
legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para
confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 062/00.
Traductor: Jean-Jacques Turpin.
Santa Fé de Bogotá, D.C., 24 de Marzo del año 2000.

Traducción Oficial No. 062/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

240364

JCM-JAQUES TURPIN
SUA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD

2000 MAR 28 A H: 32

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFFE DE NIGOTIA D. A.

ASSIGNMENT

The undersigned

- (1) BOVY Philippe R.
- (2) DEFOSSE Gérard
- (3) GAUTIER Claudie
- (4) MARCINIAK Gilbert
- (5) PHILIPPO Christophe
- (6) VAN DORSSELAER Viviane

Domiciled in

- (1) 13 rue du 4 septembre
78750 MAREIL MARLY
- (2) 29 rue de Tolbiac
75013 PARIS
- (3) 77 Boulevard Picpus
75012 PARIS
- (4) 3 rue des Iris
67120 DACHSTEIN
- (5) 18 place des Maîtres Vignerons
92500 RUEIL MALMAISON
- (7) 8 rue de la Grossau
67100 STRASBOURG

Hereby state under oath to be the sole and true inventor of

Cyclobutene-3,4-dione derivatives, their preparation and their therapeutic use

State as well that they assign without reservation or limitation, in favor of SANOFI-SYNTHELABO

A corporation organized and existing under the laws of France

Domiciled in
174, Avenue de France
75013 Paris
France

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

BOVY Philippe R.

DEFOSSE Gérard

GAUTIER Claudie

MINISTRE
DRAPASO
ETRAIN

Abajo firmado STE 5

10 MAR 2000

PARIS CHAILLOT

- (1) Bovy Philippe R.
- (2) Defosse Gérard
- (3) Gautier Claudie
- (4) Marciniak Gilbert
- (5) philippo christophe
- (6) Van Dorsseleer Viviane

Domiciliado en (1) 13 rue du 4 septembre 78750 Mareil Marly
(2) 29 rue de Tolbiac 75013 Paris
(3) 77 Boulevard Picpus 75012 Paris
(4) 3 rue des Iris 67120 Dachstein
(5) 18 place des Maîtres Vignerons 92500 RUEIL MALMAISON

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES
Constata que la présente certification de signature
a été effectuée conformément à la loi française.
Pour le Ministre et par délégation



Manesse

Christophe MANESSE

(6) 8 rue de la Grossau 67100 Strasbourg

Decla bajo juramento ser unico y verdadero inventor de

DERIVADOS DE CICLOBUTEN-3,4-DIONA,
SU PREPARACION Y SU APLICACION EN
TERAPEUTICA

Declar asimismoo que ced y transf sin
reserva ni limitacion, a favor de la sociedad
SANOFI - SYNTHELABO

Organizada y existente de conformidad con
las leyes de



Me Dominique PERINNE,
Notaire à PARIS (8^e),
4, rue de Berri,

Certifie les signatures
apposées ci contre de nous
de M^{me} VAN DORSSELAER - et
Messieurs BOVY - DEFOSSE - GAUTIER -
et MARCINIAK et PHILIPPO

Todos los derechos inherentes a dicha
invenccion y que la citada sociedad queda
afcultada para solicitar en su nombre la
patente correspondiente en la republica de
Colombia

MARCINIAK Gilbert

PHILIPPO Christophe

VAN DORSSELAER Viviane

On this day of

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DE
2000 MAR 23 A 10:2
DEFE DE LOCALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ - 19
0. de the person

91

TRADUCCION OFICIAL No.235/99 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACION SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCION OFICIAL EFECTUADA EL DIA 8 DE OCTUBRE DE 1999 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTA, TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL SEGUN RESOLUCION No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1, QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923/ 33

CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

(Modelo K B I S)

MATRICULA EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES
CON FECHA DEL 18 DE MAYO DE 1994

NUMERO DEL REGISTRO DEL COMERCIO
R.C.S.: PARIS B 395 030 844 - (1999B00375)

CERTIFICADO DADO EL
6 DE JULIO DE 1999

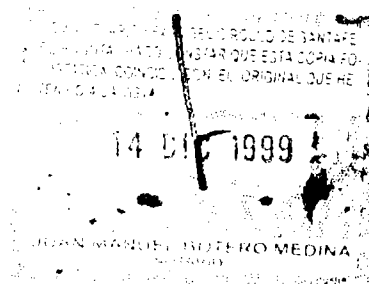
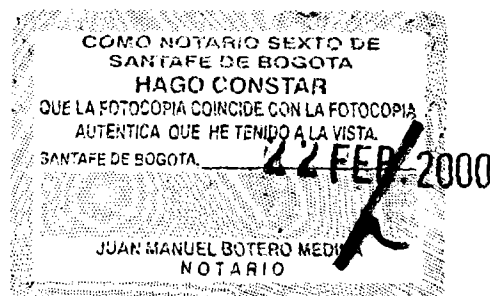
INFORMACION RELATIVA A LA PERSONA

RAZON SOCIAL (DENOMINACION) - SIGLA
SANOFI-SYNTHELABO

FORMA JURIDICA
SOCIEDAD ANONIMA
CON UN CAPITAL DE 1. 461.174.016 EUROS

DIRECCION DE LA SEDE SOCIAL
174, AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS

DURACION DE LA SOCIEDAD
HASTA EL 18 DE MAYO DE 2093
FECHA DE CIERRE DEL ESTADO DE CUENTAS: 31 DE DICIEMBRE



CONSTITUCIÓN:

INSCRIPCIÓN DEL ACTA: 17 DE MAYO DE 1994 NÚMERO 011745 EN EL
SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE NANTERRE

PUBLICACION: PERIÓDICO "LA GAZETTE DU PALAIS" DEL 12 DE MAYO
DE 1994.

ADMINISTRACIÓN

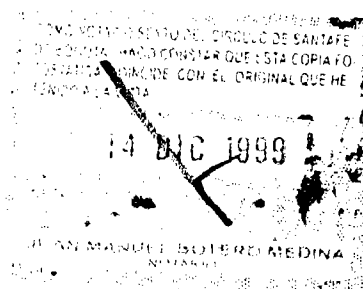
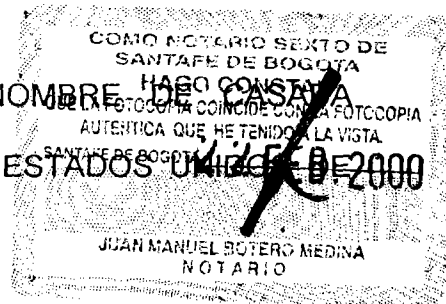
PRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA - SEÑOR DEHECQ JEAN-FRANÇOIS
NACIDO EL 1 DE ENERO DE 1940 EN NANTES 44000 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
28, RUE ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

DIRECTOR GENERAL Y ADMINISTRADOR - SEÑOR GUERIN HERVE BERNARD LUCIEN
NACIDO EL 4 DE JULIO DE 1941 EN RABAT - MARRUECOS
NACIONALIDAD FRANCESA
DOMICILIADO EN 17, AVENUE DE MADRID 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRADOR - L'OREAL
14, RUE ROYALE 75008 PARIS
NO. R.C.S. PARIS B632012100
REPRESENTADA POR
SEÑOR CHOUQUARI GERARD GEORGES
NACIDO EL 7 DE JUNIO 1932 EN PARIS 75015 SECTOR 15 FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
58, BOULEVARD DU GENERAL LECLERC 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRADOR - SEÑOR BARBIER DE LA SERRE RENÉ PAUL
NACIDO EL 3 DE JULIO DE 1940 EN LANCIEUX 22770 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
26, RUE BARBET DE JOUY 75007 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑORA MOREAU DE BONREPOS NOMBRE DE CASTAÑA
BAINVILLE BERNADETTE CLEMENCE
NACIDO EL 17 DE ENERO DE 1951 EN WASHINGTON ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
NACIONALIDAD FRANCESA
26, RUE DE FRANQUEVILLE 75116 PARIS



46
93

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCIA 0000187923 33
CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

ADMINISTRADOR - SEÑOR CASTRES SAINT MARTIN PIERRE HENRI JOSEPH GUY
NACIDO EL 12 DE ABRIL DE 1936 EN BOULOGNE BILLANCOURT 92100 -
FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
11, RUE DE PORTO RICHE 92190 MEUDON

ADMINISTRADOR - ELF AQUITAINE - SA
TOUR ELF - 2, PLACE DE LA COUPOLE LA DEFENSE 6 - 92400 COURBEVOIE
NO. R.C.S. NANTERRE B552120784
REPRESENTADA POR
SEÑOR LEON JEAN PAUL EMMANUEL
NACIDO EL 27 DE JULIO DE 1937 EN PARIS 75016 SECTOR 16 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
10, BIS AVENUE DES Gobelins 75005 PARIS

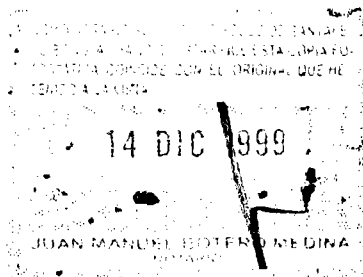
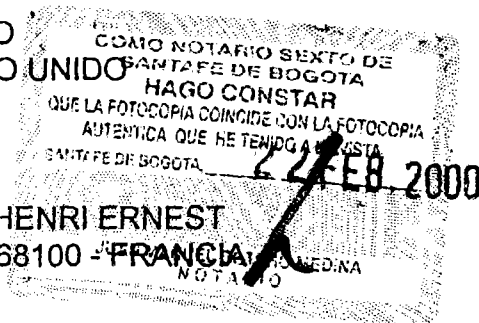
ADMINISTRADOR - SEÑOR DE GENNES PIERRE GILLES ROBERT YVES
NACIDO EL 24 DE OCTUBRE DE 1932 EN PARIS 75016 - SECTOR 16 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
10, RUE VAUQUELIN 75005 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR JAFFRE PHILIPPE SERGE YVES
NACIDO EL 2 DE MARZO DE 1945 EN CHARENTON LE PONT 94220 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
9, RUE DE VALOIS 75001 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR JOLY PIERRE ALBERT
NACIDO EL 2 DE ENERO DE 1930 EN PARIS 75009 - SECTOR 9 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
27, RUE CHAUVEAU 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRADOR - SEÑOR OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
NACIDO EL 17 DE MARZO DE 1946 EN WALLASEY REINO UNIDO
NACIONALIDAD REINO UNIDO
14, RUE ROYALE 75008 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR WEYMULLER STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
NACIDO EL 5 DE SEPTIEMBRE DE 1948 EN MULHOUSE 68100 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
12, RUE PAUL VALERY 75116 PARIS



REVISOR FISCAL TITULAR - ERNST ET YOUNG AUDIT SA
TOUR MANHATTAN CEDEX 21 92095 PARIS LA DEFENSE CEDEX

REVISOR FISCAL TITULAR - BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11, RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
No. RCS PARIS B672006483

REVISOR FISCAL SUPLENTE - SEÑOR PERRIN BRUNO
NACIDO EL 3 DE DICIEMBRE DE 1955, EN NUEVA YORK - ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
NACIONALIDAD FRANCESA
100, RUE RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

REVISOR FISCAL SUPLENTE - SEÑOR DENIZEAU JACQUES
NACIDO EL 23 DE OCTUBRE DE 1949 EN ANGERS - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
11, RUE MARGUERITTE 75017 PARIS

INFORMACIÓN RELATIVA A LA ACTIVIDAD COMERCIAL:

ORIGEN DE LA SOCIEDAD:

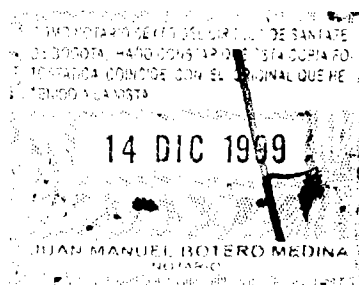
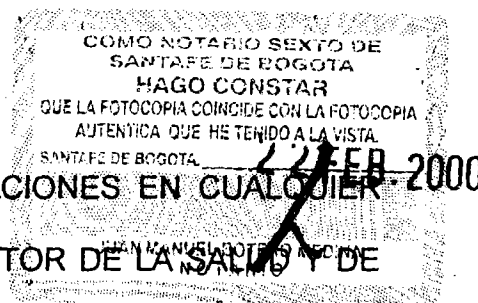
DICHA SOCIEDAD YA CONSTITUIDA TRASLADA SU SEDE DEL 2, PLACE DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE A PARTIR DEL 18 DE DICIEMBRE DE 1998
ANTIGUO NO. DE R.C.S. 94B02598

ORIGEN DEL FONDO

CREACION DE UN FONDO DE COMERCIO

ACTIVIDAD:

ACTIVIDAD DE TOMAS DE INTERESES Y PARTICIPACIONES EN CUALQUIER EMPRESA O COMPAÑÍA ESPECIALMENTE EN EL SECTOR DE LA SALUD Y DE LA QUÍMICA ELABORADA, DE LA TERAPEÚTICA HUMANA Y ANIMAL, DE LA NUTRICIÓN Y BIOINDUSTRIAS.



DIRECCION DEL ESTABLECIMIENTO PRINCIPAL

174, AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS

FECHA DE INICIO DE EXPLOTACIÓN

11 DE MAYO DE 1994

MODO DE EXPLOTACIÓN

EXPLOTACIÓN DIRECTA

OBSERVACIONES

FECHA: 11 DE ENERO DE 1999

NUMERO DE LA OBSERVACIÓN: 81033

LA SOCIEDAD NO CONSERVA NINGUNA ACTIVIDAD EN SU ANTIGUA SEDE.

FECHA: 16 DE JUNIO DE 1999

NUMERO DE LA OBSERVACIÓN: 16154

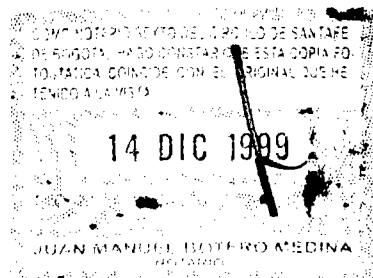
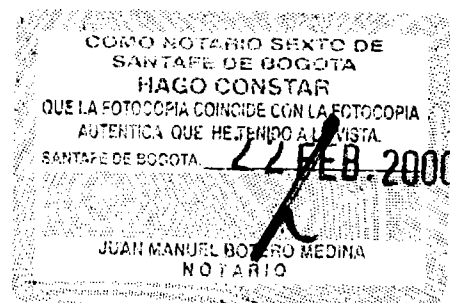
SOCIEDAD QUE PARTICIPÓ EN LA OPERACIÓN DE FUSIÓN: DENOMINACIÓN:

SANOFI; FORMA JURÍDICA: SOCIEDAD ANÓNIMA; SEDE SOCIAL: 174 AVENUE

DE FRANCE 75013 PARIS; R.C.S. 732 059 332 R.C.S. PARIS

FECHA: 29 DE JUNIO DE 1999

NUMERO DE LA OBSERVACIÓN: 18854



96

SOCIEDAD QUE PARTICIPÓ EN LA OPERACIÓN DE FUSIÓN: DENOMINACIÓN:
SYNTHELABO; FORMA JURÍDICA: SOCIEDAD ANÓNIMA; SEDE SOCIAL: 22
AVENUE GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON; R.C.S. NANTERRE B 572 140
945.

CERTIFICADO DADO EN PARIS EL 7 DE JULIO DE 1999 EN 4 PÁGINAS.

FIRMA ILEGIBLE DEL SECRETARIO DEL TRIBUNAL.

DERECHOS DE SECRETARIADO (DECRETO 86.1098 DEL 10 DE OCTUBRE DE 1986):

SIN IMPUESTOS : 13.20 F.

IVA: 20.60%

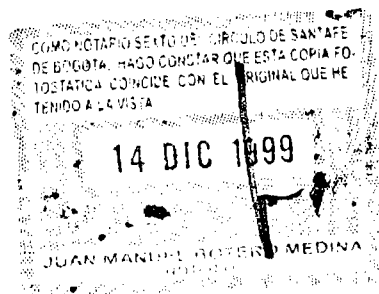
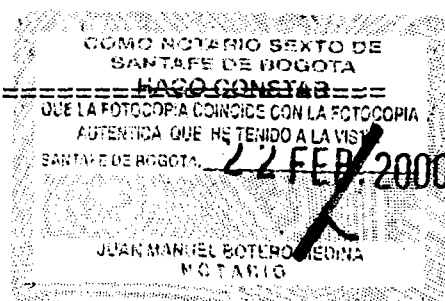
2.72.F. O SEA

IMPUESTOS INCLUIDOS : 15.92 F.

CUALQUIER REPRODUCCION DEL PRESENTE CERTIFICADO, AÚN CERTIFICADA NO
TIENE VALIDEZ ALGUNA.

CERTIFICADO DADO EN PAPEL SELLADO DEL SECRETARIADO DE TRIBUNAL DE
COMERCIO - REPUBLICA FRANCESA.

FIN DEL CERTIFICADO



SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1, QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

ANEXO 1

LISTA DE LOS ESTABLECIMIENTOS DENTRO DE LA INCUMBENCIA
DEL SECRETARIADO

MATRICULA EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

CON FECHA DEL 18 DE MAYO DE 1994

NUMERO DEL REGISTRO DEL COMERCIO

R.C.S.: PARIS (1999B00375)

32/34 RUE MARBOEUF 75008 PARIS

ACTIVIDAD: EJERCICIO DE CUALQUIER ACTIVIDAD DE ASESORIA Y GESTIÓN
EN EL SECTOR DE LA SALUD Y PRODUCTOS COSMÉTICOS.

INICIO DE EXPLOTACION: 18 DE MAYO DE 1999

ORIGEN DEL FONDO DE COMERCIO: ADQUIRIDO MEDIANTE FUSIÓN

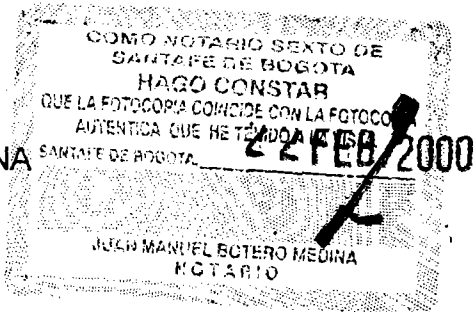
ANTIGUO PROPIETARIO: SANOFI

NO. R.C.S. B732059332

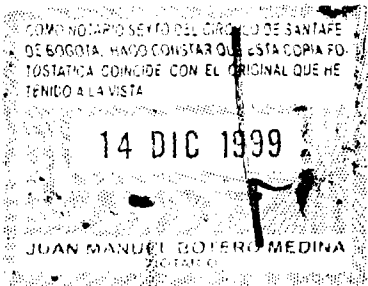
MODO DE EXPLOTACION: EXPLOTACIÓN DIRECTA

ANEXO DADO EN PARIS EL 7 DE JULIO DE 1999 EN 1 PAGINA

FIRMA ILEGIBLE DEL SECRETARIO DEL TRIBUNAL



===== FIN DEL ANEXO DADO EN 1 PAGINA =====



SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1, QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

ANEXO 2

LISTA DE LOS ESTABLECIMIENTOS FUERA DE LA INCUMBENCIA
DEL SECRETARIADO

MATRICULA EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

CON FECHA DEL 18 DE MAYO DE 1994

NUMERO DE REGISTRO DEL COMERCIO

R.C.S.: PARIS (1999B00375)

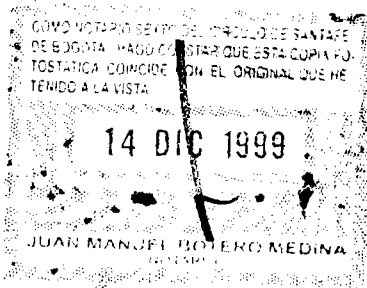
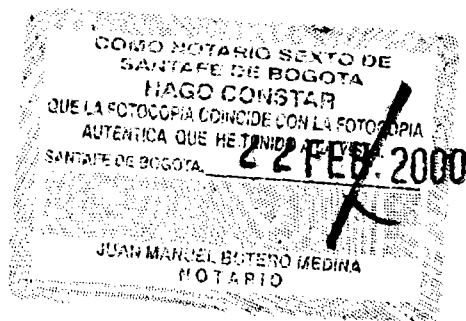
9201 NANTERRE

NÚMERO DE GESTIÓN 99B03037

ANEXO DADO EN PARIS EL 7 DE JULIO DE 1999 EN UNA PAGINA.

FIRMA DEL SECRETARIO DEL TRIBUNAL

===== FIN DEL ANEXO DADO EN 1 PÁGINA =====



82
99

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 12 de Agosto de 1999, bajo el No.044269 - República Francesa 010.

EN ESPAÑOL. Legalización de la firma de Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY por el Consulado General de Colombia en Paris, el 20 de Septiembre de 1999 bajo el No.3864. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (U.S.\$22.00). Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Sello y firma del Cónsul General de Colombia, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 198047 del 7 de Octubre de 1999. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

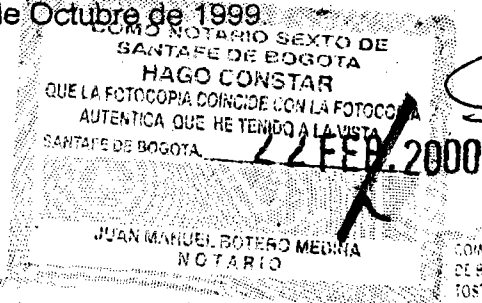
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No.235/99.

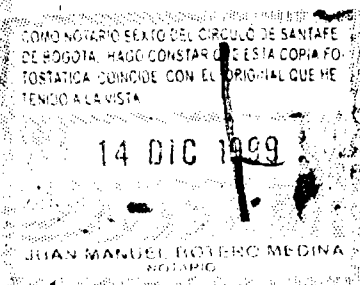
Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 8 de Octubre de 1999.

Traducción Oficial No. 235/99
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



[Handwritten signature]



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Juan
400844

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
QUE LA FOTOCOPIA
AUSENCA QUE HE TENIDO VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DE CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA, VASO CONTESTA QUE ESTA COPIA HE
TENIDO LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 12 11:53

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

51

GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923/

33

EXTRAIT KBIS

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)
EXTRAIT AU : 06 JUILLET 1999

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

RAISON SOCIALE (DENOMINATION) - SIGLE
SANOFI-SYNTHELABO

FORME JURIDIQUE : SOCIETE ANONYME
AU CAPITAL DE 1.461.174.016 EUR

ADRESSE DU SIEGE :
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DUREE DE LA SOCIETE : JUSQU'AU 18 MAI 2093
DATE D'ARRETE DES COMPTES LE 31 DECEMBRE

CONSTITUTION :
DEPOT DE L'ACTE : LE 17 MAI 1994 NUMERO 011745 AU GREFFE DU
TRIBUNAL DE COMMERCE DE NANTERRE
PUBLICATION : JOURNAL LA GAZETTE DU PALAIS DU 12 MAI 1994

TRANSFERT DE NANTERRE

DEPOT D'ACTE AU GREFFE DE PARIS LE 11 JANVIER 1999 NUMERO 000450
PUBLICATION AU GREFFE DU NOUVEAU SIEGE : JOURNAL LE PUBLICATEUR
LEGAL DU 24 DECEMBRE 1998

ADMINISTRATION

PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION MONSIEUR DEHECQ JEAN-FRANCOIS
NE(E) LE 01 JANVIER 1940 COMMUNE DE NAISSANCE NANTES 44000 PAYS
FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
28 R ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

DIRECTEUR GENERAL ET ADMINISTRATEUR MONSIEUR GUERIN HERVE BERNARD
LUCIEN
NE(E) LE 04 JUILLET 1941 COMMUNE DE NAISSANCE RABAT PAYS MAROC
NATIONALITE FRANCAISE
17 AV DE MADRID 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR L'OREAL
14 R ROYALE 75008 PARIS
NO RCS PARIS B632012100
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR CHOURAQUI GERARD GEORGES NE(E) LE 07 06 1932 A PARIS

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 14 FEB. 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

PAGE 01

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO
TOSTANDA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

75015 ARRONDISSEMENT 15 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
DEMEURANT 58 BOULEVARD DU GENERAL LECLERC 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR BARBIER DE LA SERRE RENE PAUL
NE(E) LE 03 JUILLET 1940 COMMUNE DE NAISSANCE LANCIEUX 22770 PAYS
FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
26 R BARBET DE JOUY 75007 PARIS

ADMINISTRATEUR MADAME MOREAU DE BONREPOS EPOUSE BAINVILLE BERNADETTE
CLEMENCE
NE(E) LE 17 JANVIER 1951 COMMUNE DE NAISSANCE WASHINGTON PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE NATIONALITE FRANCAISE
26 R DE FRANQUEVILLE 75116 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR CASTRES SAINT MARTIN PIERRE HENRI JOSEPH GUY
NE(E) LE 12 AVRIL 1936 COMMUNE DE NAISSANCE BOULOGNE BILLANCOURT
92100 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
11 R DE PORTO RICHE 92190 MEUDON

ADMINISTRATEUR ELF AQUITAINE - SA
TOUR ELF - 2 PCE DE LA COUPOLE LA DEFENSE 6 92400 COURBEVOIE
NO RCS NANTERRE B552120784
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR LEON JEAN PAUL EMMANUEL NE(E) LE 27 07 1937 A PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE DEMEURANT 10
BIS AVENUE DES COBELINS 75005 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR DE GENNES PIERRE GILLES ROBERT YVES
NE(E) LE 24 OCTOBRE 1932 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
10 R VAUQUELIN 75005 PARIS

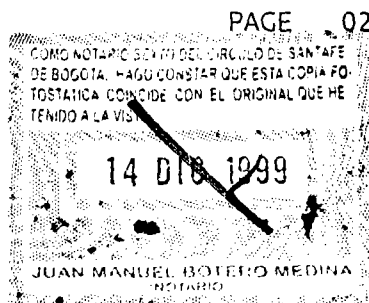
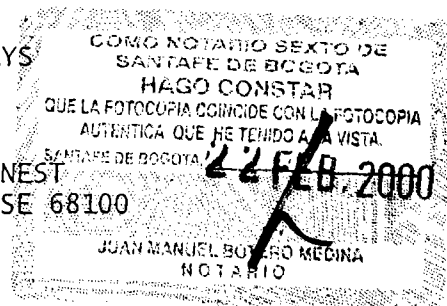
ADMINISTRATEUR MONSIEUR JAFFRE PHILIPPE SERGE YVES
NE(E) LE 02 MARS 1945 COMMUNE DE NAISSANCE CHARENTON LE PONT 94220
PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
9 R DE VALOIS 75001 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR JOLY PIERRE ALBERT
NE(E) LE 02 JANVIER 1930 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75009
ARRONDISSEMENT 09 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
27 R CHAUVEAU 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
NE(E) LE 17 MARS 1946 COMMUNE DE NAISSANCE WALLASEY PAYS
ROYAUME-UNI NATIONALITE ROYAUME UNI
14 R ROYALE 75008 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR WEYMULLER STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
NE(E) LE 05 SEPTEMBRE 1948 COMMUNE DE NAISSANCE MULHOUSE 68100
PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
12 R PAUL VALERY 75116 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE ERNST ET YOUNG AUDIT SA
TOUR MANHATTAN CEDEX 21 92095 PARIS LA DEFENSE CEDEX



COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11 RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
NO RCS PARIS B672006483

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR PERRIN BRUNO
NE(E) LE 03 DECEMBRE 1955 COMMUNE DE NAISSANCE NEW YORK PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE NATIONALITE FRANCAISE
100 R RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR DENIZEAU JACQUES
NE(E) LE 23 OCTOBRE 1949 COMMUNE DE NAISSANCE ANGERS PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
11 R MARGUERITTE 75017 PARIS

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE :

ORIGINE DE LA SOCIETE : CETTE SOCIETE ,DEJA CONSTITUEE, TRANSFERE
SON SIEGE DE 2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE
A COMPTER DU 18 DECEMBRE 1998 ANCIEN N° RCS 94B02598

ORIGINE DU FONDS : CREATION D'UN FONDS DE COMMERCE

ACTIVITE : ACTIVITE DE PRISES D'INTERETS ET DE PARTICIPATIONS DANS
TOUTES ENTREPRISES OU SOCIETES NOTAMMENT DES SECTEURS DE LA SANTE
ET DE LA CHIMIE FINE, DE LA THERAPEUTIQUE HUMAINE ET ANIMALE, DE
LA NUTRITION ET DES BIOS INDUSTRIES -

ADRESSE DU PRINCIPAL ETABLISSEMENT : 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DEBUT D'EXPLOITATION LE 11 MAI 1994

MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

OBSERVATIONS

DATE : 11 JANVIER 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 81033

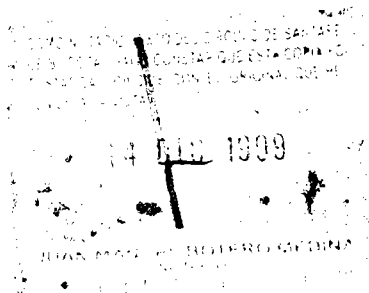
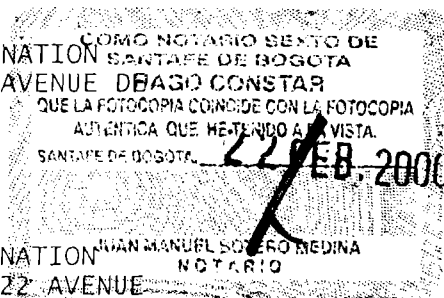
LA SOCIETE NE CONSERVE AUCUNE ACTIVITE A SON ANCIEN SIEGE

DATE : 16 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 16154

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION
SANOFI FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 174 AVENUE DEBAGO CONSTAR
FRANCE 75013 PARIS RCS 732 059 332 RCS PARIS

DATE : 29 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 18854

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION
SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 22 AVENUE
GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON RCS NANTERRE : B 572 140 945



EXTRAIT DELIVRE A PARIS

LE 07 JUILLET 1999 SUR 04 PAGES.

LE GREFFIER ,

DROITS DE GREFFE (DECRET 86.1098 DU 10 OCTOBRE 1986) : H.T 13,20 F

T.V.A. 20,60% : 2,72 F -SOIT TTC 15,92 F
TOUTE REPRODUCTION MEME CERTIFIEE CONFORME, DU PRESENT EXTRAIT, EST SANS VALEUR.

===== FIN DE L'EXTRAIT (SAUF ANNEXE) =====
PAGE 04

Traducción Oficial por
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOES - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

235/99

Le Ministre des Affaires Etrangères
certifie que le présent acte public
est établi dans les formes prévues
par la loi française.
Pour le Ministre et par délégation.

CONSULADO DE COLOMBIA

7 O SEP. 1999

Nº 3864



Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA

que el señor SAINT-ELIE TOLASSY
quien autoriza el presente documento, ejerce legalmente
en la fecha allí expresada, las funciones de Delegado del
Ministerio Relaciones Exteriores y que la firma y sello que
en el documento aparecen como suyos son los que usa
acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el
contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
VALOR US \$ 22



ALEJANDRO BORDA ROJAS

Cónsul General de Colombia

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA, 14 FEB 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ACOGE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

14 OCT 1999

GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

A N N E X E - 1

LISTE DES ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

EN DATE DU : 18 MAI 1994

NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS (1999B00375)

32/34 R MARBEUF 75008 PARIS

ACTIVITE : EXERCICE DE TOUTE ACTIVITES DE CONSEIL ET DE GESTION DANS

LE SECTEUR DE LA SANTE ET DES COSMETIQUES

DEBUT D'EXPLOITATION : 18 MAI 1999

ORIGINE DU FONDS DE COMMERCE : ACQUIS PAR FUSION

ANCIEN PROPRIETAIRE : SANOFI

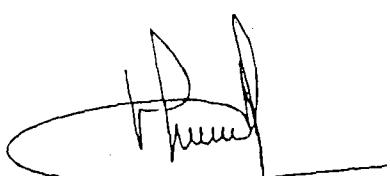
NO RCS B732059332

MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

ANNEXE DELIVREE A PARIS

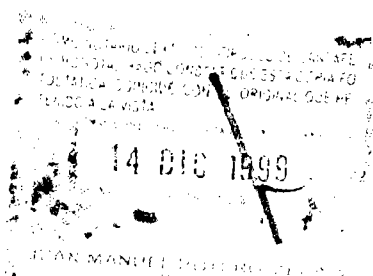
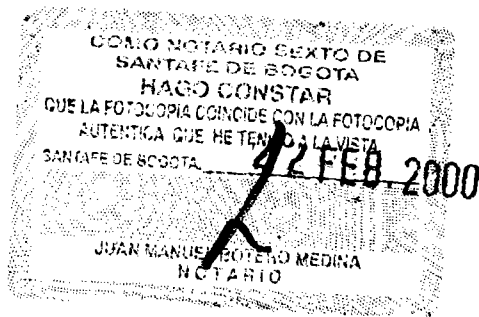
LE 07 JUILLET 1999 SUR 01 PAGE.

LE GREFFIER ,



===== FIN DE L'ANNEXE =====

ANNEXE PAGE 01



GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

A N N E X E - 2

LISTE DES ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

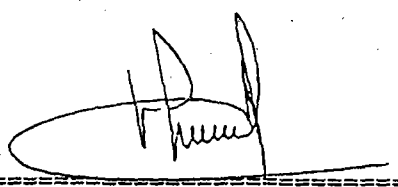
IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS (1999B00375)

9201 NANTERRE
NUMERO DE GESTION 99B03037

ANNEXE DELIVREE A PARIS

LE 07 JUILLET 1999 SUR 01 PAGE.

LE GREFFIER ,



FIN DE L'ANNEXE

ANNEXE PAGE 01

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA FOTO-
STATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO