234

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00048530 00000003 Folios: 21
Fecha (AMD): 2005-02-28 16:22:05
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMER
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: P1.-**SANOFI-AVENTIS**.-Solicitud de Patente de Invención para "**NUEVOS DERIVADOS DE BENCENO, UN PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN**".-Clase **A61**.-Expediente número **00-048.530**.-

1. Me refiero a mi memorial de sustitución presentado el 31 de Agosto de 2004.

2. Por medio del presente escrito me permito informar a ese Despacho que la solicitud de la referencia fue presentada a nombre de la sociedad **SANOFI-SYNTHELABO**. Recientemente, esta sociedad cambió su nombre a **SANOFI-AVENTIS**, quedando esta última como titular de la presente solicitud.

En consecuencia, anexo me permito presentar copia debidamente legalizada del documento que acredita el cambio de nombre de la sociedad solicitante **SANOFI-SYNTHELABO** a **SANOFI-AVENTIS**, debidamente apostillado y junto con su Traducción Oficial No. 330/04 efectuada el 22 de Octubre de 2004 debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 276247 de 25 de Octubre de 2004.

3. Anexo me permito presentar:

(a) Recibo número 05-14,430 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificación; y

285

(b) Formulario único de modificaciones y correcciones.

4. Así mismo, por medio del presente escrito, me permito presentar a ese Despacho fotocopia, debidamente autenticada por el Notario Sexto del Círculo de Bogotá, del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLOREDA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **SANOFI-AVENTIS**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia y domiciliada en París, Francia.

5. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con los documentos de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **SANOFI-AVENTIS**, otorgados a favor de la suscrita ALICIA LLOREDA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con las copias debidamente autenticadas ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).

6. Con el texto del documento mencionado presento fotocopias, debidamente autenticadas por el Notario Sexto del Círculo de Bogotá, de:

(a) Certificado Notarial expedido el 3 de Diciembre de 2004 que acredita la existencia y representación del solicitante, debidamente apostillado; y

(b) Copia auténtica de la Traducción Oficial No. 437/04 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo los números 299762 y 299763 de 22 de Diciembre de 2004.

236

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

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

TRADUCCIÓN OFICIAL No.330/04 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 22 DE OCTUBRE DE 2004 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

SANOFI-AVENTIS

DECISIÓN

CON FECHA DEL 20 DE AGOSTO DE 2004

El suscrito, Jean-François Dehecq,

Obrando en su calidad de Presidente y Director General de Sanofi-Synthelabo, una sociedad anónima con un capital de 2.748.900.914 euros, con sede social en 174, avenue de France, 75013 Paris, matriculada bajo el número 395 030 844 RCS Paris (la **"Sociedad"**),

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA ES FIEL DEL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
03 FEB 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Y en virtud de la delegación de poderes que le fue conferida por la Junta Directiva de la Sociedad reunida el 23 de Junio de 2004, en las condiciones como sigue,

Indica que:

Traducción Oficial No. 330/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

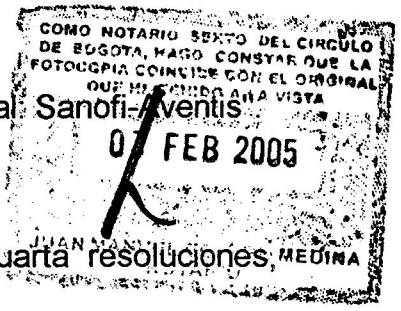
1. Mediante votación de la decimaquinta resolución que le fue sometida, la Asamblea General de los Accionistas de la Sociedad, reunida el 23 de Junio de 2004, decidió.

- cambiar la denominación social de la Sociedad, para adoptar aquella de "Sanofi-Aventis", bajo la condición suspensiva de la realización de la liquidación-entrega de las ofertas iniciadas por la sociedad en Francia (la "**Oferta**"), en Alemania y en los Estados Unidos de América sobre los títulos Aventis (juntos las "**Ofertas**") y con efecto a esta fecha, y

- por consiguiente sustituir, bajo las mismas reservas y con efecto a la misma fecha, a la redacción actual del artículo 2 de los estatutos, la siguiente redacción:

"Artículo 2 – Denominación:

La sociedad tiene como denominación social: Sanofi-Aventis"



2. Mediante votación de las vigésimo séptima a trigésimo cuarta resoluciones, la Asamblea General de los Accionistas de la Sociedad reunida el 23 de Junio de 2004 nombró a Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle y Hermann Scholl en calidad de administradores, bajo la condición suspensiva de la realización de la liquidación-entrega de las Ofertas, y con efecto a esta

Traducción Oficial No. 330/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

fecha, por un periodo de cuatro años el cual vencerá luego de la Asamblea llamada a estatuir sobre las cuentas del ejercicio 2007.

3. Durante su sesión del 23 de Junio de 2004, la Junta Directiva de Sanofi-Synthelabo otorgó poder a su Presidente y Director General, el Señor Jean-François Dehecq, para hacer constar el levantamiento de la condición suspensiva a la cual eran sometidas las decisiones de la Asamblea General anteriormente mencionadas.

El cierre de las Ofertas se produjo el 30 de Julio de 2004.

La Autoridad de los mercados financieros publicó los resultados de la Oferta iniciada por Sanofi-Syntheabo sobre los títulos Aventis el 12 de Agosto de 2004 en una decisión nº204C1006. La Oferta tiene una continuación positiva.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
03 FEB 2005
MEDINA

4. Euronext Paris S.A. publicó, con fecha del 12 de Agosto de 2004, un aviso de resultado, de liquidación-entrega de la Oferta y de admisión de las acciones nuevas Sanofi-Synthelabo bajo el número 2004-2775 según el cual la liquidación-entrega de la Oferta ha sido establecida con fecha del 20 de Agosto de 2004.

Por consiguiente,

Traducción Oficial No. 330/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

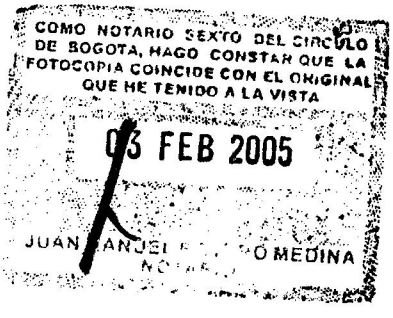
- certifica que la liquidación-entrega de la Oferta se produjo el 20 de Agosto de 2004,

- hace constar el levantamiento de la condición suspensiva a la cual se encontraban sometidas las decisiones de la Asamblea General anteriormente señaladas, y

- hace constar:

(i) el cambio de denominación social de la Sociedad en "Sanofi-Aventis" con efecto al 20 de Agosto del 2004, fecha de la liquidación-entrega de la Oferta;

(ii) en consecuencia del cambio de denominación social, que la redacción siguiente



"Artículo 2 – Denominación:

(iii) Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle y Hermann Scholl fueron nombrados en calidad de administradores, con efecto al 20 de Agosto de 2004, fecha de la liquidación-entrega de la Oferta, por un periodo de cuatro años el cual

Traducción Oficial No. 330/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Miniusticia No. 2680/91

291

vencerá luego de la Asamblea llamada a estatuir sobre las cuentas del ejercicio 2007; y,

- confiere amplios poderes al portador de un extracto o de una copia de la presente acta para los fines de cumplir con todos los requisitos de presentación, publicidad y otros que serán convenientes.

Firma ilegible de Jean-François Dehecq, Presidente y Director General

Copia certificada por el Notario Alain Koenig. Firma ilegible del Notario.

Sello en tinta: Alain Koenig – Notario – 20, rue de la Paix, 75004 – Paris Cedex 02.

Sello seco: Alain Koenig – Notario en Paris – Tribunal Superior – República Francesa.

COMO NOTARIO LEXIA DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TENIDO A LA VISTA
03 FEB 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

APOSTILLA

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

1. - República Francesa

El presente documento público

2. - ha sido firmado por el Señor Koenig

3. - obrando en calidad de Notario

4. - con sello de su Notaría

CERTIFICADO

5. - En Paris 6. - El 12 de octubre de 2004

330/04

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Miniusticia No. 2680/91

7. - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior

8. - Bajo el número 130519/2004

9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – Procurador General - República Francesa.

10. - Firma ilegible.

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. 330/04.

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 22 de octubre de 2004.

Traducción Oficial No. 330/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
03 FEB 2005
JUAN MA... EDINA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

276247
Jean Turpin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT 25 A 11:39

LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

JOSE LLORENS CAMACHO & CO

SANOFI-AVENTIS

Photocopie certifiée conforme à l'original qui m'a été représenté

Alain KOENIG NOTAIRE 20, rue de la Paix - 75004 PARIS Cedex 01

DECISION
EN DATE DU 20 AOUT 2004

Le soussigné, Jéan-François Dehecq,

Agissant en qualité de Président Directeur Général de Sanofi-Synthélabo, société anonyme au capital de 2.748.900.914 euros, ayant son siège social 174, avenue de France, 75013 Paris, immatriculée sous le numéro 395 030 844 RCS Paris (la « **Société** »),

Et en vertu de la délégation de pouvoirs qui lui a été conférée par le Conseil d'administration de la Société réuni le 23 juin 2004, dans les conditions rappelées ci-après,

Rappelle que :

1. Par le vote de la quinzième résolution qui lui était soumise, l'assemblée générale des actionnaires de la Société réunie le 23 juin 2004 a :

   - décidé de changer la dénomination sociale de la Société, pour adopter celle de « Sanofi-Aventis », sous condition suspensive de la réalisation du règlement-livraison des offres initiées par la société en France (l' « **Offre** »), en Allemagne et aux Etat-Unis d'Amérique sur les titres Aventis (ensemble les « **Offres** »), et avec effet à cette date, et

   - a décidé, en conséquence, sous les mêmes réserves et avec effet à la même date, de substituer à la rédaction actuelle de l'article 2 des statuts, la rédaction suivante

     « Article 2 - Dénomination :

     La société a pour dénomination sociale : Sanofi-Aventis ».

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
03 FEB 2005
NOTARIA

2. Par le vote des vingt-septième à trente-quatrième résolutions, l'assemblée générale des actionnaires de la Société réunie le 23 juin 2004 a nommé Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle et Hermann Scholl en qualité d'administrateurs, sous condition suspensive de la réalisation du règlement-livraison des Offres, et avec effet à cette date, pour une période de quatre ans qui viendra à expiration à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2007.

3. Le Conseil d'administration de Sanofi-Synthélabo, dans sa séance du 23 juin 2004, a délégué à son Président Directeur Général, Monsieur Jean-François Dehecq le pouvoir pour constater la levée de la condition suspensive à laquelle étaient soumises les décisions de l'assemblée générale précitées.

   La clôture des Offres a eu lieu le 30 juillet 2004.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

.....

1. - République Française
   Le présent acte public
2. - a été signé par M. koenig.....
3. - agissant en qualité de ....NOTAIRE.....
4. - [illegible] Me GTUDE.....

5. - à Paris ..... le 12 Octobre 2004
7. - Par le Procureur G[al] près la Cour d'Appel
8. - Sous N° 130519/2004

6. - Sceau ....signature

COUR D'APPEL

.....

L'Autorité des marchés financiers a publié les résultats de l'Offre initiée par Sanofi-Synthélabo sur les titres Aventis le 12 août 2004 dans une décision n°204C1006. L'Offre a une suite positive.

4. Euronext Paris S.A. a publié, en date du 12 août 2004, un avis de résultat, de règlement-livraison de l'Offre et d'admission des actions nouvelles Sanofi-Synthélabo sous le numéro 2004-2775 aux termes duquel le règlement-livraison de l'Offre a été fixé à la date du 20 août 2004.

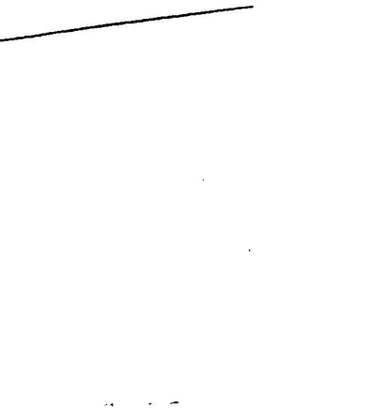
En conséquence,

- atteste que le règlement-livraison de l'Offre a eu lieu le 20 août 2004,
- constate la levée de la condition suspensive à laquelle étaient soumises les décisions de l'assemblée générale visées ci-dessus et,
- constate :
  - (i) le changement de dénomination sociale de la Société en « Sanofi-Aventis » avec effet au 20 août 2004, date du règlement-livraison de l'Offre ;
  - (ii) en conséquence du changement de dénomination sociale, que la rédaction suivante

    « Article 2 - Dénomination :

    La société a pour dénomination sociale : Sanofi-Aventis », a été substituée à la rédaction actuelle de l'article 2 des statuts, et que
  - (iii) Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle et Hermann Scholl ont été nommés en qualité d'administrateurs, avec effet 20 août 2004, date du règlement-livraison de l'Offre, pour une période de quatre ans qui viendra à expiration à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2007 ; et
- confère tous pouvoirs au porteur d'un extrait ou d'une copie du présent procès-verbal aux fins d'accomplir toutes formalités de dépôt, de publicité et autres qui appartiendra.

Jean-François Dehecq



Président Directeur Général

295

SANOFI-AVENTIS

DECISION
DATED 20 AUGUST 2004

The undersigned, Jean-François Dehecq,

Acting in his capacity as Chairman and Managing Director of Sanofi-Synthélabo, a *société anonyme* with a capital of EUR 2 748 900 914, with registered office at 174, avenue de France, 75013 Paris, registered under number 395 030 844 RCS Paris (the "**Company**"),

And by virtue of the conferral of powers upon him by the Board of Directors of the Company at its meeting held on 23 June 2004, under the conditions set forth below,

Hereby states that:

1. By a vote on the fifteenth resolution, which was subject to it, the General Assembly of Shareholders of the Company, meeting on 23 June 2004:

   - decided to change the trade name of the Company and to adopt that of "Sanofi-Aventis", subject to the suspensive condition of completion of the settlement/delivery of offers initiated by the company in France (the "**Offer**"), Germany and the United States of America for the account of Aventis (together, the "**Offers**"), and with effect on that date, and

   - consequently decided, with the same reserves and with effect on the same date, to replace the current wording of Article 2 of the Articles of Association, with the following

     "Article 2 - Name:

     The Company shall have the trade name "Sanofi-Aventis".

2. By a vote on the twenty-seventh to thirty-fourth resolutions, the General Meeting of Shareholders of the Company, meeting on 23 June 2004,

JUZGADO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BARCELONA
QUE LA PRESENTE COPIA ES FIEL DEL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
23 FEB 2005
JUAN MANUEL ... DE DINA

appointed Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle and Hermann Scholl as directors, subject to the suspensive condition of completion of the settlement/delivery of the Offers, and with effect on that date, for a period of four years to expire after the meeting called to rule on the accounts for the 2007 financial year.

3. The Board of Directors of Sanofi-Synthélabo, at its meeting of 23 June 2004, conferred upon its Chairman and Managing Director, Jean-François Dehecq, the power to record lifting of the suspensive condition to which the decisions of the above-mentioned General Meeting were subject.

Offers closed on 30 July 2004.

The Financial Markets Authority published the results of the Offer initiated by Sanofi-Synthélabo for the account of Aventis on 12 August 2004 in decision No 204C1006. The Offer was received positively.

4. Euronext Paris S.A. published, on 12 August 2004, an opinion on the result, settlement/delivery of the Offer and admission of the new Sanofi-Synthélabo shares under number 2004-2775, under the terms of which the settlement/ delivery of the Offer was set for 20 August 2004.

Consequently,

- confirms that the settlement/delivery of the Offer took place on 20 August 2004,

- records lifting of the suspensive condition to which the decisions of the above-mentioned General Meeting were subject, and

- records:

  (i) the change of the Company's trade name to "Sanofi-Aventis", with effect from 20 August 2004, the date of the settlement/delivery of the Offer;

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE LEGANES, HAGO CONSTAR QUE LA
PRESENTE FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE TUVE A LA VISTA
13 FEB 2005
MIGUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

(ii) as a consequence of the change of trade name, that the following wording

"Article 2 - Name:

The Company shall have the trade name "Sanofi-Aventis", replaced the current text of Article 2 of the Articles of Association, and that

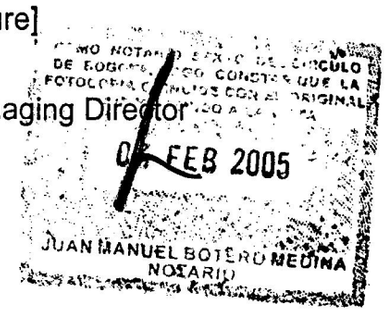
(iii) Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle and Hermann Scholl were appointed as directors, with effect from 20 August 2004, the date of the settlement/delivery of the Offer, for a period of four years expiring after the Meeting called to rule on the accounts for the 2007 financial year; and

- confers all powers on the bearer of an extract from or of a copy of the present minutes for the purposes of fulfilling all formalities in respect of filing, announcements, and the like, that may pertain.

[redacted]an- François Dehecq

[signature]

Chairman and Managing Director



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

3 SD
298

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

① **SOLICITUD DE:**

☐ Corrección de Error Material. ☒ Modificación a una Solicitud.

② **SOLICITANTE**	Nombre: SANOFI-AVENTIS, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Francia. Dirección: 174 Avenue de France, FR-75013 París Francia. Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com Domicilio: París, Francia.	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 5° Piso Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.690.713 TP 53.215

④ **Número de expediente:**
00-048.530

⑤ **Descripción de la corrección o modificación solicitada** cambio de nombre de la sociedad solicitante **SANOFI-SYNTHELABO** a **SANOFI-AVENTIS.**

⑥ **Comprobante de pago No.** 05-14,430 **Fecha** Febrero 24 de 2005

⑦ **Anexos:**

☒ Comprobante de pago de la tasa.
☒ Poderes, si fuere el caso.
☐ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE **FIRMA**

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

304
299

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00040530 00003003 Folios: 21
Fecha (AMD): 2005-02-28 16:22:05
Tracite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 14,430
FECHA : FEBRERO 24 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30609493	24/02/2005	6,195,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL : $	91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

301

3. - obrando en calidad de Notario

4. - con sello de su Notaria

CERTIFICADO

5. - En Paris 6. - El 08 de diciembre de 2004

7. - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior

8. - Bajo el número 143338/2004

9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa.

10. - Firma ilegible.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Legalización por parte del suscrito Notario de la firma de la Señora Elizabeth THOURET-LEMAITRE quien desempeña el cargo de **Directora de Patentes** de la compañía **sanofi-aventis**, una sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de **Francia**, domiciliada en **Paris, Francia.** Además, dicho Notario certifica que el signatario, según las leyes de **Francia**, tiene facultad para otorgar el presente documento.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Paris, Francia, con fecha del 16 de septiembre de 2004 y certifica que, de conformidad con la legislación de dicho país, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de los cual doy fe.

Dado el 3 de diciembre de 2004. Sello seco: Alain Koenig - Notario en Paris – Tribunal Superior – República Francesa.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

03 FEB 2005

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

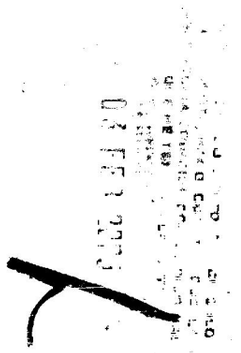
Traducción Oficial No. 437/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

299767
Jean Turpin
ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 DIC 22 A 10:39
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



302

APOSTILLA

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

1. - República Francesa

El presente documento público

2. - ha sido firmado por el Señor Alain Koenig

3. - obrando en calidad de Notario

4. - con sello de su Notaria

CERTIFICADO

5. - En Paris 6. - El 08 de diciembre de 2004

7. - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior

8. - Bajo el número 143337/2004

9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa.

10. - Firma ilegible.

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. 437/04.
Traductor: Jean-Jacques Turpin.
Bogotá, D.C., 21 de diciembre de 2004.

437/04

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
03 FEB 2005
JUAN MANUEL PEREZ MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

299763
Jean Turpin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 DIC 22 A 10:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

303

Los abajo firmados,
Sanofi-Aventis, una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Francia
con domicilio en
174 avenue de France
FR-75013 Paris

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto ...icado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, ...ursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los ...erados que cualquiera de ellos nombre hicieren ...uestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado Paris

Vu pour certification
Vu pour certification matérielle de la signature de M. THOURET-LEMAITRE
...ou ci-dessus

sanofi-aventis
174, avenue de France
75013 PARIS - FRANCE
395 030 844 RCS PARIS

Nous, soussignés
sanofi-aventis
domiciliés à
174 avenue de France
FR-75013 PARIS
par le présent document désignons ALICIA LLOREDA et/ou GUSTAVO TAMAYO et/ou IGNACIO SANTAMARIA et/ou ENRIQUE ALVAREZ, domiciliés à Bogotá, Colombie, dont le cabinet est situé dans cette ville, Calle 72 No. 5 – 83 (6° piso) comme nos représentants légaux et véritables à Bogotá, habilités à recevoir des notifications et à nommer des fondés de pouvoirs judiciaires ou extrajudiciaires, aux fins d'exécution du paragraphe 1° de l'article 543 du Décret 410 de 1971.

Maîtres ALICIA LLOREDA et/ou GUSTAVO TAMAYO et/ou IGNACIO SANTAMARIA et/ou ENRIQUE ALVAREZ ou tout fondé de pouvoirs désigné par eux, seront spécialement autorisés à nous représenter devant les autorités colombiennes administratives, judiciaires ou policières, dans toutes les démarches liées à la Propriété Industrielle. À cet effet, nous les autorisons à effectuer devant ces autorités toutes les démarches nécessaires en vue de l'objet indiqué; déposer des sollicitudes, des déclarations, des réclamations, des recours et présenter des désistements; formuler des descriptions, des amendements, limiter la portée des sollicitudes, déposer des oppositions et interjeter des appels; instaurer des radiations, renoncer totalement ou partiellement aux enregistrements, payer toute taxe et quote-part et effectuer tout autre paiement établi par la loi; recevoir tous documents et valeurs, en donnant la quittance respective; satisfaire à toute autre condition requise et prendre, enfin, toutes les mesures qu'ils jugeront nécessaires en défense de nos intérêts; et en cas d'opposition, en produisant les antécédents aux tribunaux, ils seront autorisés à intervenir en qualité de demandeurs ou de défendeurs devant les juges compétents, et pourront effectuer des transactions, soumettre à arbitrage, se désister, percevoir et faire appel, avec toutes les autres facultés nécessaires, et par le présent document nous déclarons dès maintenant valable et bon tout ce que lesdits représentants et/ou fondés de pouvoirs désignés par eux entre eux feraient en notre profit.

De même, nous autorisons Maîtres ALICIA LLOREDA et/ou GUSTAVO TAMAYO et/ou IGNACIO SANTAMARIA et/ou ENRIQUE ALVAREZ, à solliciter à l'office de Propriété Industrielle que le présent document et tout pouvoir que l'un d'entre eux concédera en notre nom, soit déposé au rand des minutes.

...DE BOGOTA, D.C. CONSTA QUE LA PRESENTE FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE SE ME PRESENTO A LA VISTA
03 FEB 2005

Fait et signé à PARIS, le 29 novembre 2004.

Elisabeth THOURET-LEMAITRE
Directeur Brevets / Patent Director

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

.....

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par : Me Koenig

3. - agissant en qualité de notaire

4. - est revêtu du sceau de son étude

ATTESTE

5. - à Paris le - 8 DEC. 2004

7. - Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel

8. - Sous N° 14338/2004

9. - Le signature

2005

304

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Francia {ss
Condado de
Hoy 3 de Diciembre de 2004, compareció E. Thouret Lemaitre, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Director de Patentes de Sanofi-Aventis la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Francia, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de Paris, Condado de , Estado de Francia, Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Francia., Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Paris, Estado de Francia, con fecha 16 Dic 2004, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICAT NOTARIAL (SOCIÉTÉ)

Etat de FRANCE.

Comté de _____

Aujourd'hui, 3 decembre 2004, a comparu devant moi E. THOURET-LEMAITRE, dont je connais l'identité et dont je fais foi qu'il s'agit de la personne ayant signé le document ci-dessus et qui, dans une déclaration dûment faite sous serment, a déclaré être le Patent Director de la société nommée dans le document qui précède, une société dûment organisée et existant selon les lois de l'État de FRANCE, ~~Etats-Unis d'Amérique~~, domiciliée dans la ville de PARIS, comté de _____.

État de France, légalement constituée pour un durée n'ayant pas encore terminé et exerçant son objet social; conformément aux lois de l'État de France; que le déclarant est autorisé par cette société à conférer le présent pouvoir; que le sceau apposé par lui au pied du présent pouvoir, au nom et en représentation de la société précitée, est bien le sceau officiel de cette dernière; et que l'objet pour lequel est conféré le présent instrument est compris dans celui de la société.

Je, soussigné le Notaire, au vu des statuts de la société signés à Paris, État de France, en date du 16 septembre, 2004., certifie que conformément à la législation de cet État, la déclaration sous serment ci-dessus est une preuve suffisante que les faits sur lesquels elle porte sont certains et véritables, ce dont je fais foi.

Notaire public

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, DAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
03 FEB 2005

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

.....

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par Me Koenig .....

3. - est revêtu de la qualité de NOTAIRE.....

4. - porte le sceau de Ma ETUDE.....

ATTESTE

5. - A PARIS ..... le - 8 DEC. 2004

6. - Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel

7. - Sous N° .....14.3.339.12004.....

8. - Sceau Le.....Signature

.....

COLEGIO NOTARIAL DE BOGOTA, REPUBLICA DE COLOMBIA — CIRCULO NOTARIAL DE BOGOTA

25.5

304
305

375
2005-8-18

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctora
Alicia Lloreda Ricaurte **Oficio Nº**
Apoderada 2026

REFERENCIA	**Radicación**	**00 48530**
	Trámite	**002**
	Evento	**001**
	Actuación	**430**
	Folios	**013**

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención Nº 00 48530, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

. Descripción: folios 5-46
. Ejemplos: folios 47-105
. Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 106-114
. Se reivindica prioridad, presentada en Francia el 02.07.99, bajo el número 9908532

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 14 de la presente solicitud, se refiere a compuestos antipsicóticos de fórmula (I), cuyos sustituyentes se revelan en la descripción, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos e hidratos.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/55

306

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 02.07.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	FR 2249659	"Nuevos derivados de la fenilpropenilamina"	30.05.75
2	EP 0461986	"Derivados de haxahidroazepina, un procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen"	18.12.91

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: "*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*"

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 dispone "*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*"

La solicitud FR 2249659 revela compuestos derivados de fenilpropenilamina de fórmula (I) que tienen propiedades psicoestimulantes (ver compuestos de los ejemplos 3, 4 y 9)

La publicación EP 0461986 se relaciona con derivados de hexahidroazepinas de fórmula (I) que tienen acción antipsicótica, especialmente sobre los receptores sigma (ver ejemplos 1, 2, 5 y 6).

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar compuestos derivados de benceno con actividad antipsicótica, se aprecia que es una derivación evidente del estado de la técnica ya que cualquiera de los documentos citados enseñan compuestos similares que tienen el mismo propósito.

304
304

Finalmente, no se muestran pruebas ni resultados en donde se demuestre un efecto sorprendente o mejorado de los compuestos en cuestión

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	FR 2249659	1-14	Nivel Inventivo
2	EP 0461986	1-14	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001

Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 18 AGO. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número 1120	**EXAMINADOR TÉCNICO** Código 202024

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 249 659**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) **N° 74 33989**

(54) **Nouveaux dérivés de la phénylpropénylamine.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). **A 61 K 31/135; C 07 C 87/02.**

(22) Date de dépôt ..... 9 octobre 1974, à 15 h 31 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 2 novembre 1973, n. 51.123/1973 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 22 du 30-5-1975.

(71) Déposant : Société anonyme dite : CM INDUSTRIES, résidant en France.

(72) Invention de : François Krausz.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS *CEDEX 15*

avec 700 ml d'éther isopropylique. On lave la phase organique avec de l'eau. On la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore à sec. On obtient 81g (rendement 77%) de chloro-3 cyclohexyl-4 (diéthylamino-3 hydroxy-1 propyl)-1 benzène sous la forme d'une huile jaune.

c)- à la solution de 81g du composé préparé selon b) ci-dessus dans 500 ml de toluène, on ajoute la solution de 76g d'acide p-toluène sulfonique dissous dans la quantité minimale d'eau. On chauffe à reflux en séparant l'eau en continu ce qui demande environ 20 heures. L'opération terminée, on refroidit la solution et on la verse dans 2 litres d'eau, on alcalinise avec de l'ammoniaque, on sépare la phase organique, on la lave avec de l'eau et on la sèche avec du sulfate de sodium. On obtient ainsi 66g (rendement 86%) de chloro-3 cyclohexyl-4 (diéthylamino-3 propène-1 yl)-1 benzène, n° de code 933 CB, sous forme d'une huile brun clair. Dissoute dans l'éther, la base sous l'action de la quantité suffisante d'acide chlorhydrique dissous dans le même solvant, conduit au chlorhydrate 67g P.F. = 161°C.

EXEMPLE 2

Chloro-3 cyclohexyl-4 (diméthylamino-3 propène-1 yl)-1 benzène n° de code 31004 CB.

a) - en suivant la méthode indiquée à l'exemple 1 a), mais en remplaçant le chlorhydrate de diéthylamine par du chlorhydrate de diméthylamine en quantité équimoléculaire, on obtient le chlorhydrate de chloro-3 cyclohexyl-4 (diméthylamino-3 oxo-1 propyl)-1 benzène (rendement 78%). P.F. = 186-188°C (avec décomposition).

b) - à partir du composé préparé selon 2 a) et en suivant la technique indiquée à l'exemple 1 b), on recueille le chloro-3 cyclohexyl-4 (diméthylamino-3 hydroxy-1 propyl)-1 benzène sous forme d'une huile brune (rendement 90%).

c) - à partir du composé préparé selon 2 b) et en suivant le procédé indiqué à l'exemple 1 c), on obtient le chloro-3 cyclohexyl-4(diméthylamino-3 propène-1 yl)-1 benzène (rendement 80%). On prépare quantitativement le chlorhydrate de ce composé comme indiqué à l'exemple 1 c) P.F. = 163-164°C.

EXEMPLE 3

Chloro-3 cyclohexyl-4 (morpholino-3 propène-1 yl)-1 benzène n° de code 31013 CB

a) - en suivant la technique indiquée à l'exemple 1 a) mais en remplaçant le chlorhydrate de diéthylamine par du chlorhydrate de morpholine en quantité équimoléculaire, on obtient le chlorhydrate du chloro-3 cyclohexyl-4(morpholino-3 oxo-1 propyl)-1 benzène. P.F. = 192-193°C (rendement 73%).

b)- à partir du composé préparé selon 3 a) et en suivant la technique de l'exemple 1 b) on obtient le chloro-3 cyclohexyl-4 (morpholino-3 hydroxy-1 propyl)-1 benzène sous forme d'une huile jaune (rendement 86%).

c) - à partir du composé préparé selon 3 b) et en suivant la technique de l'exemple 1 c), on obtient le chloro-3 cyclohexyl-4 (morpholino-3 propène-1 yl)-1 benzène sous forme d'une huile jaunâtre (rendement 88%). On prépare le chlorhydrate de ce composé comme indiqué plus haut avec un rendement de 95%.

P.F. = 198-200°C.

EXEMPLE 4

Chloro-3 cyclohexyl-4 (pyrrolidino-3 propène-1 yl)-1 benzène n° de code 31015 CB

a)- en suivant la technique de l'exemple 1 a) mais en remplaçant le chlorhydrate de diéthylamine par la quantité équimoléculaire de chlorhydrate de pyrrolidine, on obtient le chlorhydrate du chloro-3 cyclohexyl-4 (pyrrolidino-3 oxo-1 propyl)-1 benzène (rendement 73%) P.F. = 189-190°C (avec décomposition).

b) - à partir du composé préparé selon 4 a) et en suivant la technique de l'exemple 1 b), on obtient le chloro-3 cyclohexyl-4 (hydroxy-1 pyrrolidino-3 propyl)-1 benzène. P.F. = 90°C. (rendement 91%).

c) - à partir du composé préparé selon 4 b) et en suivant la technique de l'exemple 1 c), on obtient le chloro-3 cyclohexyl-4 (pyrrolidino-3 propène-1 yl)-1 benzène avec un rendement de 87% et on prépare le chlorhydrate comme indiqué plus haut P.F. = 161-162°C.

EXEMPLE 5

(Diethylamino-3 propène-1 yl)-4 diphényle - n° de code 994 CB

a) - on chauffe à reflux pendant 6 heures 50 g de biphényl-méthyl-cétone, 10 g de paraformaldéhyde, 30 g de chlorhydrate de diéthylamine dans 200 ml d'éthanol absolu en présence de 1 ml d'acide chlorhydrique 10 N. Par refroidissement, il cristallise un mélange du produit de la réaction sous forme de chlorhydrate et de cétone de départ. On les sépare en traitant le mélange par 500 ml d'acide chlorhydrique à 10 %. On extrait la solution aqueuse avec de l'acétate d'éthyle, on élimine la phase organique et on alcalinise la phase aqueuse par de la soude 10 N, enfin on extrait la base libérée avec de l'éther. On sèche la solution éthérée avec du sulfate de sodium et on chasse l'éther. On obtient le (diéthylamino-3 oxo-1 propyl)-4 diphényle (rendement 55%) sous forme d'une huile jaune.

b) - à partir du composé préparé selon 5 a) et en suivant la technique de l'exemple 1 b), on obtient l'(hydroxy-1 diéthylamino-3 propyl)-4 diphényle sous forme d'une huile brune (rendement 87%)

c) - à partir du composé préparé selon 5 b) et en suivant la technique de l'exemple 1 c), on obtient le (diéthylamino-3 propène-1 yl)-4 diphényle, P.F. = 60° (rendement 88%). On en prépare le chlorhydrate dans l'éther, P.F. = 210-212°C (rendement 87%).

EXEMPLE 6

(Diéthylamino-3 propyl)-4 diphényle - n° de code 31001 CB

On réduit au moyen d'hydrogène sous la pression ambiante le chlorhydrate de (diéthylamino-3 propène-1 yl)-4 diphényle préparé de l'exemple 5 c), dans 10 volumes d'éthanol en présence d'oxyde de platine (1 % du poids de produit mis en oeuvre). Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée, on sépare le catalyseur, on évapore l'alcool et on reprend le résidu dans de l'éther anhydre. On obtient le chlorhydrate du (diéthylamino-3 propyl)-4 diphényle, P.F. = 140°C (rendement 77%).

EXEMPLE 7

Chloro-3 cyclohexyl-4 (diéthylamino-3 propyl)-1 benzène n° de code 934 CB

On procède comme indiqué à l'exemple 6. En suivant la technique de l'exemple 6 mais en l'appliquant au chlorhydrate du 933 CB préparé selon l'exemple 1 c), on obtient le composé annoncé sous forme de chlorhydrate, P.F. = 134°C, après cristallisation dans l'éther (rendement 83%).

EXEMPLE 8

Chloro-3 cyclohexyl-4 (diméthylamino-3 propyl)-1 benzène n° de code 31012 CB

En suivant la technique de l'exemple 6 mais en l'appliquant au chlorhydrate du 31004 CB préparé selon l'exemple 2 c) on obtient le composé annoncé sous forme de chlorhydrate, P.F. = 190-191°C, après cristallisation dans l'éther (rendement 86%).

EXEMPLE 9

Chloro-3 cyclohexyl-4 (pyrrolidino-3 propyl)-1 benzène n° de code 31016 CB

En suivant la technique de l'exemple 6 mais en l'appliquant au chlorhydrate du 31015 CB préparé selon l'exemple 4 c) on obtient le composé annoncé sous forme de chlorhydrate, P.F. = 175-177°C après cristallisation dans l'éther (rendement 53%).

EXEMPLE 10

Cyclohexyl-4 (diéthylamino-3 propène-1 yl)-1 benzène - n° de code 31023 CB

En procédant comme indiqué à l'exemple 1, mais en remplaçant la chloro-3 cyclohexyl-4 acétophénone par une quantité équivalente de cyclohexyl-4 acétophénone, on obtient le 31.023 CB que l'on cristallise à l'état de chlorhydrate dans l'éther. F. = 171-172°C.

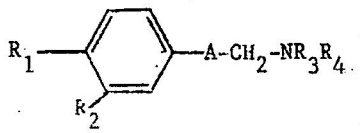
EXEMPLE 11

Cyclohexyl-4 fluoro-3 (diéthylamino-3 propène-1 yl)-1 benzène - n° de code 31.030 CB

En procédant comme indiqué à l'exemple 1, mais en remplaçant la chloro-3 cyclohexyl-4 acétophénone par une quantité équivalente de cyclohexyl-4 fluoro-3 acétophénone, on obtient le 31.030 CB que l'on cristallise à l'état de chlorhydrate dans l'éther. F. 171-172°C.

Dans le tableau I, on a consigné l'ensemble des produits des exemples 1 à 11. Le produit préféré est le 933 CB, c'est-à-dire le produit de l'exemple 1.

TABLEAU I



Exemple	N° de code	R_1	R_2	A	NR_3R_4	Point de fusion du chlorhydrate °C
1	933 CB	cyclohexyle	Cl	CH=CH	$N(C_2H_5)_2$	161
2	31 004 CB	cyclohexyle	Cl	CH=CH	$N(CH_3)_2$	163-164
3	31 013 CB	cyclohexyle	Cl	CH=CH	morpholino	198-200
4	31 015 CB	cyclohexyle	Cl	CH=CH	pyrrolidino	161-162
5	994 CB	phényle	H	CH=CH	$N(C_2H_5)_2$	210-212
6	31 001 CB	phényle	H	CH_2CH_2	$N(C_2H_5)_2$	140
7	934 CB	cyclohexyle	Cl	CH_2CH_2	$N(C_2H_5)_2$	134
8	31 012 CB	cyclohexyle	Cl	CH_2CH_2	$N(CH_3)_2$	190-191
9	31 016 CB	cyclohexyle	Cl	CH_2CH_2	pyrrolidino	175-177
10	31 023 CB	cyclohexyle	H	CH=CH	$N(C_2H_5)_2$	171-172
11	31 030 CB	cyclohexyle	F	CH=CH	$N(C_2H_5)_2$	171-172

Selon une caractéristique de l'invention on propose des compositions thérapeutiques renfermant en association avec un excipient physiologiquement acceptable au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels d'addition d'acides non toxiques.

Les composés de formule I et leurs sels d'addition d'acides non toxiques présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques, en particulier des propriétés psychostimulantes, d'une part, et des propriétés antispasmodiques, hypotensives et analgésiques, d'autre part. Les essais pharmacologiques qui ont été entrepris ont été résumés ci-après.

L'activité psychopharmacologique des produits a été mise en évidence au moyen des tests suivants:

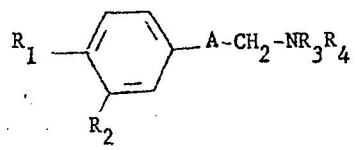
- Test d'actographie (BOISSIER J.R. et SIMON P. - Archives Internationales de Pharmacodynamie, 1965, 158, 212)

Une souris est placée dans une cage en plexiglas traversée par des rayons lumineux qui impressionnent des cellules photoélectriques. L'interruption des rayons par les déplacements de la souris provoque une impulsion qui est enregistrée sur un compteur. La mesure, pratiquée sur des lots de 6 animaux traités et 6 animaux témoins, dure 20 mn.

REVENDICATIONS

1. Nouveaux dérivés de la phénylpropénylamine, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi l'ensemble constitué par :

a) les composés répondant à la formule générale :



(I)

dans laquelle R_2 représente l'atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ; A représente le groupe CH_2CH_2 ou CH=CH ; R_3 représente l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ; R_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_3 identique ou différent du groupe alkyle de R_3 ; R_3 et R_4 considérés ensemble pouvant former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe hétérocyclique de 5 à 7 sommets, ledit groupe hétérocyclique pouvant renfermer un second hétéroatome, tel que O, N et S notamment, et pouvant être substitué ; R_1 représente le groupe cyclohexyle, R_1 pouvant être phényle lorsque R_2=H ; et

b) leurs sels d'addition d'acides.

2. Nouveaux dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que le second hétéroatome de groupe hétérocyclique NR_3R_4 est S, O ou N.

3. Nouveaux dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que le groupe hétérocyclique est substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C_1-C_5 ou groupes hydroxyalkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone.

4. Nouveaux dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 est cyclohexyle, R_2 est H, Cl, F, A est CH=CH ou CH_2CH_2 et NR_3R_4 est $N(CH_3)_2$, $N(C_2H_5)_2$, morpholino ou pyrrolidino.

5. Chloro-3 cyclohexyl-4 (diéthylamino-3 propène-1 yl)-1 benzène et ses sels d'addition d'acides.

6. Chloro-3 cyclohexyl-4 (diméthylamino-3 propène-1 yl)-1 benzène et ses sels d'addition d'acides.

7. Chloro-3 cyclohexyl-4 (morpholino-3 propène-1 yl)-1 benzène et ses sels d'addition d'acides.

8. Chloro-3 cyclohexyl-4 (pyrrolidino-3 propène-1 yl)-1 benzène et ses sels d'addition d'acides.

9. (Diéthylamino-3 propène-1 yl)-4 diphényle et ses sels d'addition d'acides.

10. (Diéthylamino-3 propyl)-4 diphényle et ses sels d'addition d'acides.

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication : **0 461 986 A1**

(12) DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **91401531.8**

(22) Date de dépôt : **11.06.91**

(51) Int. Cl.^{5} : **C07D 295/03,** C07D 295/073, C07D 295/096, C07D 295/104, A61K 31/395

(30) Priorité : **14.06.90 FR 9007434**

(43) Date de publication de la demande : **18.12.91 Bulletin 91/51**

(84) Etats contractants désignés : **AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

(71) Demandeur : **SANOFI**
40, Avenue George V
F-75008 Paris (FR)

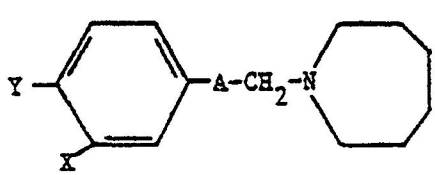
(72) Inventeur : **Lavastre, Serge**
L'Hortus 58 A 2, Le Grand Mail
F-34080 Montpellier (FR)

Inventeur : **Maignan, Jean-Pierre**
3, rue de la Lèze, Pinsaguel
F-31120 Portet/Garonne (FR)
Inventeur : **Paul, Raymond**
75, rue des Chanterelles
F-34980 Saint Gely du Fesc (FR)
Inventeur : **Poncelet, Martine**
Le Rey - Valflaunès
F-34270 St Mathieu de Treviers (FR)
Inventeur : **Santucci, Vincent**
Le Petit Puech No.4, Route des Sajolles
F-34980 Combaillaux (FR)

(74) Mandataire : **Gillard, Marie-Louise et al**
Cabinet Beau de Loménie 55, Rue d'Amsterdam
F-75008 Paris (FR)

(54) Dérivés d'hexahydroazépines, un procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

(57) L'invention concerne des dérivés d'hexahydroazépine de formule :



(I)

dans laquelle :
— A est un groupe choisi parmi les suivants : -CO-CH_2- ; -CH(OH)-CH_2- : -CH_2-CH_2- ; -CH=CH- ; -C≡C- ;
— X représente l'hydrogène ou un halogène ;
— Y est un groupe cyclohexyle ou lorsque X est l'hydrogène, un groupe phényle ;
ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

EP 0 461 986 A1

Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif. Avantageusement, les unités de dosage contiennent de 0,5 à 1000 mg de principe actif de formule (I).

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1

Chlorhydrate de (hexahydroazépine-1-yl)-1 (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-3 propyne-3

A) Chloro-3 cyclohexyl-4 éthynyl-1 benzène.

On ajoute par petites fractions, en 30 minutes, 129 g de pentachlorure de phosphore à 118,3 g de chloro-3 cyclohexyl-4 acétophénone. En une heure, on chauffe jusqu'à 105°C, on maintient cette température pendant 1 heure et demie, puis à 115°C pendant à nouveau heure et demie. La gomme formée est extraite à l'éther éthylique, la phase éthérée est lavée avec NaOH à 5 %, séchée et concentrée. On obtient 107 g de chloro-3 cyclohexyl-4 α-chlorostyrène. Ce produit est mis en solution dans 450 ml d'éthanol puis chauffé à reflux pendant 24 heures en présence de 94 g de KOH. On concentre la majeure partie de l'alcool que l'on remplace par de l'eau, on extrait à l'éther éthylique, sèche et concentre pour obtenir 72,5 g de produit brut. Après distillation sous pression réduite, on obtient 41,7 g d'un liquide.

Point d'ébullition : 102-104°C sous 4 mm de mercure (=533 Pa).

B) Chlorhydrate de (hexahydroazépine-1-yl)-1 (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl) -3 propyne-3

On agite, à température ambiante, un mélange de 9,5 g du produit obtenu précédemment selon A) et de 0,18 g de chlorure cuivreux dans 40 ml de diméthoxyéthane. On ajoute alors goutte à goutte à cette solution un mélange de 5,16 g d'hexahydroazépine et 6,28 g de formaldéhyde à 35 % dans l'eau en solution dans 40 ml de diméthoxyéthane et on chauffe ensuite le mélange réactionnel à reflux pendant 1 heure.

Les solvants sont concentrés sous vide, le résidu est repris dans une solution NaOH 5 %, extrait à l'éther, lavé à l'eau avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur Na_2SO_4, filtré et concentré sous vide. Le résidu est repris dans 250 ml d'acétate d'éthyle et l'addition d'éther chlorhydrique permet la préparation du chlorhydrate qui cristallise et est séparé par filtration.

m = 14,8 g

F = 198°C

EXEMPLE 2

Chlorhydrate de cis (hexahydroazépine-1-yl)-3 (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-1 propène-1

On hydrogène, à pression atmosphérique et à température ambiante, 12,8 g de base libre du composé obtenu précédemment selon l'exemple 1, dans une solution de 100 ml d'acétate d'éthyle et de 5 ml de méthanol, en présence de 0,4 g de Pd à 5 % sur sulfate de baryum.

La catalyseur est séparé par filtration, le filtrat est concentré sous vide et l'huile résiduelle est chromatographiée sur gel de silice, éluant: dichlorométhane/méthanol : 98/2 à 95/5. Les fractions de produit pur sont concentrées sous vide, le résidu est repris dans 150 ml d'acétate d'éthyle et l'addition d'éther chlorhydrique permet la préparation du chlorhydrate qui est séparé par filtration.

m = 8,8 g

F = 168°C

EXEMPLE 3

Chlorhydrate de (hexahydroazépine-1-yl)-1 (chloro-3 cyclohexyl-4 benzoyl)-2 éthane

Un mélange de 50 g de cyclohexyl-4 chloro-3 acétophénone, 37,7 g de chlorhydrate d'hexahydroazepine, 8,5 g de trioxyméthylène et 50 ml d'éthanol est chauffé à reflux pendant 2 heures en présence de 0,85 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange prend en masse à chaud.

On refroidit, filtre et lave le précipité à l'éthanol. Le précipité est recristallisé dans un minimum d'éthanol. Les cristaux incolores obtenus sont lavés à l'éthanol, puis séchés.

m = 42,7 g

F = 208°C

EXEMPLE 4

Chlorhydrate de (hexahydroazépine-1-yl)-1 (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-3 propanol-3

A une suspension de 30 g de composé obtenu selon l'exemple 3 dans 250ml de méthanol on ajoute 20 ml d'hydroxyde de sodium puis on refroidit à une température inférieure à + 5°C. On ajoute ensuite, en maintenant la température, 7,7 g de borohydrure de sodium par petites fractions. Le mélange est rendu homogène par addition de 100 ml de T.H.F. On laisse remonter la température et on agite pendant 12 heures. On ajoute ensuite 700 ml d'eau froide et on extrait le mélange à l'éther. La phase organique est séparée, lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée et enfin concentrée sous vide. On obtient 26,9 g d'une huile dont 6,9 g sont dissous dans 200 ml d'éther isopropylique. On ajoute une solution d'acide chlorhydrique dans l'éthanol jusqu'à obtention d'un pH acide. Le précipité formé est séparé puis recristallisé dans l'éthanol. On obtient 4,8 g d'un composé incolore.

F = 198-200°C

EXEMPLE 5

Chlorhydrate de trans (hexahydroazépine-1-yl)-3 (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-1 propène-1

On chauffe à reflux 20 g de base correspondant au composé obtenu selon l'exemple 4 et 16,3 g de monohydrate de l'acide p.toluène sulfonique, dans 500 ml de toluène, pendant 24 heures dans un appareil muni d'un séparateur d'eau. Le mélange est refroidi et on ajoute un mélange de 10 ml d'hydroxyde de sodium dans 300 ml d'eau. La phase organique est séparée, tandis que la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées puis concentrées. On obtient 18,2 g d'une huile qui est reprise dans l'éther isopropylique et acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique dans l'éthanol. Le chlorhydrate précipité est filtré, lavé et enfin recristallisé dans l'acétonitrile. On obtient 10,7 g d'un composé incolore.

F = 216°C

EXEMPLE 6

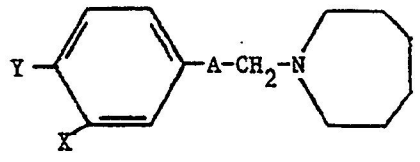
Chlorhydrate de (hexahydroazépine-1-yl)-1 (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-3 propane :

Une solution de 5 g du composé obtenu selon l'exemple 5 est hydrogénée sous pression ordinaire en présence de 250 mg de palladium sur charbon (5 %). Le volume théorique (304 ml) d'hydrogène est absorbé en 1/2 heure environ. On filtre alors le catalyseur et on concentre la solution à sec. Le résidu recristallisé dans l'acétonitrile fournit 3,2 g d'un composé incolore.

F = 196-197°C

Revendications

1. Dérivés d'hexahydroazépine de formule:



(I)

dans laquelle:

- A est un groupe choisi parmi les suivants: -CO-CH_2-; -CH(OH)-CH_2-: -CH_2-CH_2-; -CH=CH-; -C≡C-;
- X représente l'hydrogène ou un halogène ;

– Y est un groupe cyclohexyle ou lorsque X est l'hydrogène, un groupe phényle ;
ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

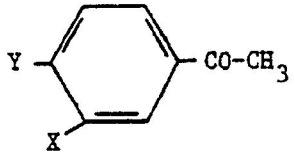
2. Sels d'addition pharmaceutiquement acceptables d'un composé selon la revendication 1.

3. Composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe cyclohexyle.

4. Chlorhydrate de cis(hexahydroazépine-1-yl)-3 (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-1 propène-1.

5. Procédé de préparation d'un dérivé d'hexahydroazépine selon la revendication 1, de formule (I) dans laquelle A est choisi parmi les groupes -CO-CH_2- ; -CH(OH)-CH_2- : -CH=CH- trans ; -CH_2-CH_2-,caractérisé en ce que :

a) on effectue une réaction de condensation avec le formaldéhyde et l'hexahydroazépine sur l'acétophénone de formule :



(II)

dans laquelle X et Y ont les significations indiquées à la revendication 1, pour obtenir un dérivé de formule (I) dans laquelle A représente le groupe -CO-CH_2- ;

b) éventuellement, on fait réagir un agent réducteur sur le composé de formule (I) ainsi obtenu pour préparer le composé de formule (I) dans laquelle A représente le groupe -CH(OH)-CH_2- ;

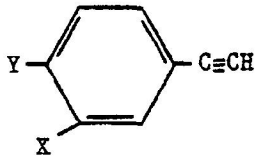
c) éventuellement, on déshydrate ledit composé de formule (I) dans laquelle A représente un groupe -CH(OH)-CH_2- pour préparer le composé de formule (I) dans laquelle A représente le groupe -CH=CH- (trans) ;

d) éventuellement, on effectue une hydrogénation du composé vinylénique ainsi obtenu pour préparer le composé de formule (I) dans laquelle A représente le groupe -CH_2-CH_2- ;

e) enfin, si nécessaire, on prépare un sel d'addition d'un composé de formule (I) par addition d'un acide minéral ou organique approprié.

6. Procédé de préparation d'un dérivé d'hexahydroazépine selon la revendication 1, de formule (I) dans laquelle A est choisi parmi les groupes -C≡C-, -CH=CH-, -CH_2-CH_2-, caractérisé en ce que :

a) on effectue une réaction de condensation avec le formaldéhyde et l'hexahydroazépine sur un dérivé phénylacétylénique de formule :



(III)

dans laquelle X et Y ont les significations indiquées à la revendication 1 pour obtenir un dérivé de formule (I) dans laquelle A représente le groupe -C≡C- ;

b) éventuellement, on effectue une hydrogénation par l'hydrogène naissant du composé de formule (I) dans laquelle A représente le groupe acétylénique -C≡C- pour préparer le composé de formule (I) dans laquelle A représente le groupe -CH=CH- sous forme d'un mélange des isomères cis et trans, ou on effectue une hydrogénation en présence d'un catalyseur métallique sur support pour préparer le composé vinylénique de formule (I) sous forme cis,

c) éventuellement, on effectue une hydrogénation du composé de formule (I) dans laquelle A représente un groupe -CH=CH- ou un groupe -C≡C-, pour préparer le composé (I) dans lequel A représente le groupe -CH_2-CH_2- ;

d) enfin, si nécessaire, on prépare un sel d'addition d'un composé de formule (I) par addition d'un acide minéral ou organique approprié.