

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Amino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[3-Fluoro-4-[2-(1-metiltetrazol-5-il)piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3,5-difluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3,5-difluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

4-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,4-triazol,

5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-5-[(isoxazol-3-il)oxi]metiloxazolidin-2-ona,

5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-5-[N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]ciclopropanocarboxamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]difluoroacetamida,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-[(1-Aminociclopropan-1-il)carbonil]-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

o su enantiomero, diastereomero, o sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o prodroga de los mismos.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es:

clorohidrato de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

clorohidrato de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

clorohidrato de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

clorohidrato de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

clorohidrato de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida, o

Clorohidrato de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

11. Una composición farmacéutica compuesta por un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, dicha composición opcionalmente en combinación con una vitamina seleccionada del grupo formado por vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico.

12. Un método para tratar o prevenir una infección bacterial o un efecto colateral asociado con oxazolidina en un paciente mamífero que necesita dicha compuesto que comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 y opcionalmente una cantidad efectiva de una o más vitaminas seleccionadas del grupo formado por vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico a un paciente que las necesita.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque el efecto colateral asociado con la

oxazolidinona es anemia normocítica, anemia sideroblástica, neuropatía sensorial periférica, neuropatía óptica, apoplejía, trombocitopenia, queilosis, dermatitis seborreica, anemia hiporregenerativa o anemia megaloblástica.



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark
Patent
Health Permit
Software

Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Sonoda L.A. S.A.

1400

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-131137-00008-0000

Fecha. 2007-05-09 16:29.26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve 379 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE No. 05-131137

SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US/2004/020734

ACTUACION: SOLICITUD DE EXAMEN PATENTABILIDAD

Estimados señores:

Con fundamento jurídico en lo dispuesto por el Artículo (44) de la Decisión (486) de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones (CAN) ruego a ustedes disponer lo pertinente para proceder al Examen de Patentabilidad de la Solicitud citada en la referencia, para lo cual estamos adjuntando el recibo de pago correspondiente a la tasa vigente para este caso.

En consecuencia, esperamos se surta este trámite para que el expediente siga su curso normal, hasta su concesión.

Atentamente,

CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ.

C.C. No. 17.117.818- Bogotá

T.P. No. 17.402- C.S.J.

Anexo: Recibo de pago No. 07-36003

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufette 245 Parque Central Bavaria
Tel. (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: consultas@tmtamayo.net, carlos.tamayo@tmtamayo.net
www.tmtamayo.com / Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.

1409²

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 36,003
FECHA : MAYO 9 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-131137-00008-0000

Fecha: 2007-05-09 16:28:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 538 PETICION Folios: 2

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CARLOS TANAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	66418869	09/05/2007	838,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	202,000.00
		TOTAL :	\$ 202,000.00

MON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Q.F.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCY
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-102837

54. TITULO

METODO PARA LA MANUFACTURA DE SERTINDOL

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

Valby-Copenhagen, Dinamarca,

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C C 438 019 de Usaquén

22 BOGOTA, D C ,

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 94102637 00000000

Folios: 84

Fecha (RM): 2004-10-13 17:15:50

ón

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.

SOLICITUD DE:

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

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **H. LUNDBECK A/S**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Dinamarca
Dirección: 9, Ottilavej,
DK-2500 Valby-Copenhagen,
Dinamarca
Domicilio: Valby-Copenhagen,
Dinamarca

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número:

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

- | | |
|---|--|
| 1. Jacopo ZANON
Cannaregio 2399,
I - 30100 Venecia,
Italia | 2. Marco VILLA
Via Riello 7A,
I - 35123 Padova,
Italia |
| 3. Francesco CIARDELLA
Via Diano 11,
I - 35125 Padova,
Italia | |

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK02/00208Fecha: 26 de marzo de 2003Publicación Interacional No. WO 03/080597 A1Fecha: 02 de octubre de 2003

6

Título (54)

MÉTODO PARA LA MANUFACTURA DE SEPTINDOL

7

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14, C07D 209/08

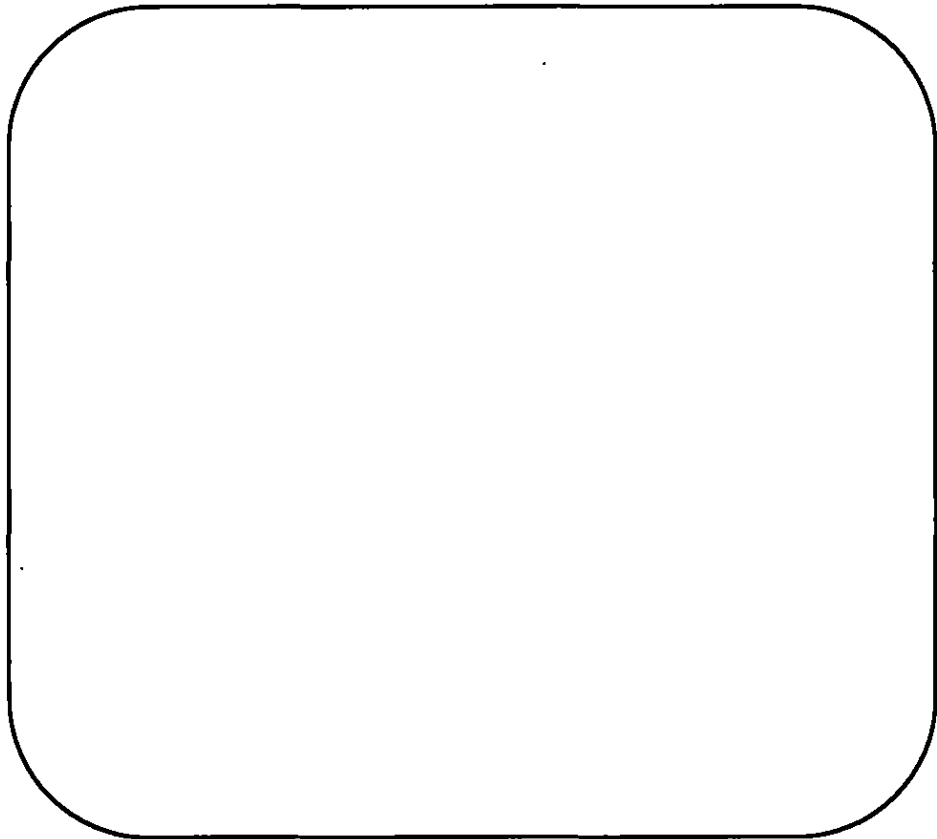
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	DK	27 de marzo de 2002	PA 2002 00480

9	Comprobante de pago No.: <u>04-78,095</u>	Fecha: <u>27 de septiembre de 2004</u>
----------	--	---

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒	Poderes, si fuere el caso.
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☒	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☐	Arte final 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☐	Otros

11

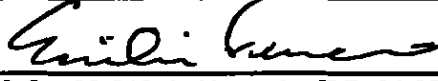
FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.928

DLM

EDIFICIO ... 1
CARRERA N° 72-35
BOGOTÁ, C - COLOMBIA

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

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottillavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both, of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys, whereby they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition which purpose. I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative-contentious and judicial, as well as before Arbitration, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents of invention, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Give and signed this / D d y firmad hoy _____
11 June 1998

In/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department

Firm

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12 1 1 2.5)

164033 06 0001 2101
60100 02364 98

c

4

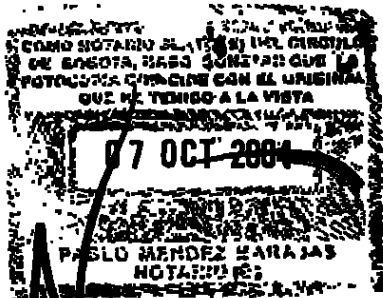
K

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



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

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

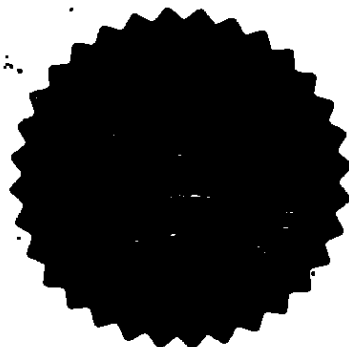
H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

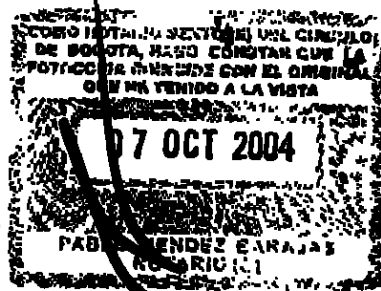
Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.

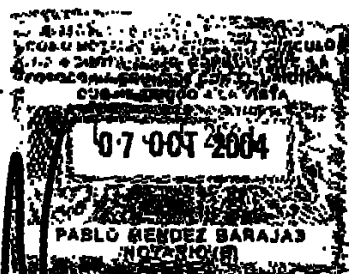


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE
ILSE GREBY
COPENHAGUE, EL 10 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P A



[Signature]
INGEB EL AART

Notary Public of Chile
Derechos





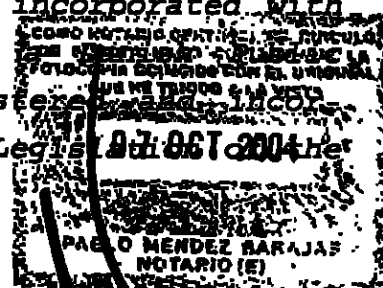
6

The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

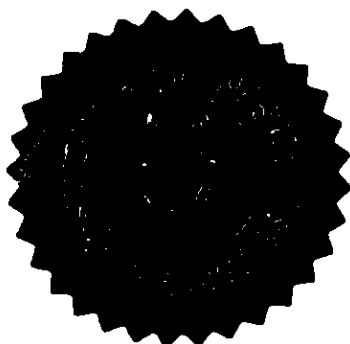
of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472

in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist



THE TRUE SIGNATURE OF

P. A. SØDEQUIST

LIMITED.

14 MAI 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E. A.

INGR. ELGAART

7

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

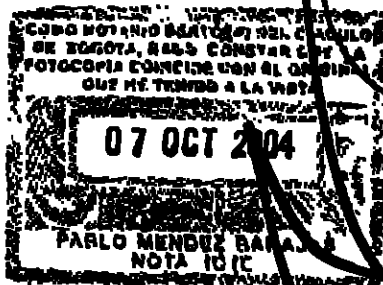
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



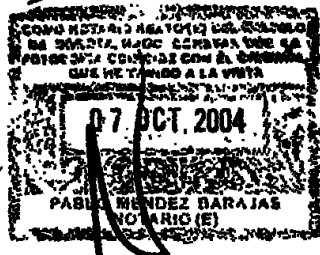
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL -1 PM 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

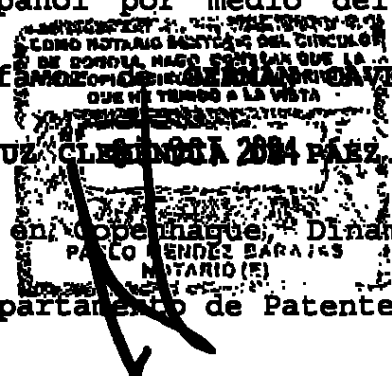
651248
Calle Dignidad
CURTIUM DE PAPEL
DOC. MENIO DESAMPARA
15 FUNCIONES INDICADAS



TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a  FANDECK, GERMANN, CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEGINA 2024 PAEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague Dinamarca (firmado) Ilse Greby Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

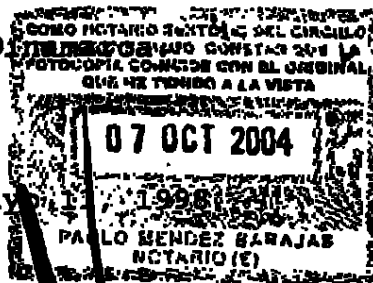
atestigua que

"H. LUNDBECK A/S"
Ottilliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente como una
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 14 de 1998
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N 33 98 EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague
Dinamarca certifica las funciones y firma de Inger Elgaard
el 23 de junio de 1988 Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

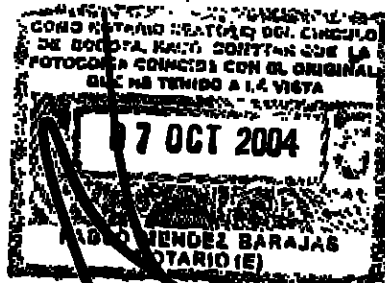
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
CIVA FIRMA AFIRME EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Ese 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



CAVELIER

AB GADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

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

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

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

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

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

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

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

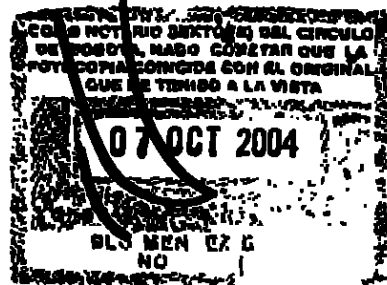
Acepto:



EMILIO FERRERO

T P A N° 31 929

C C No 438 019 de Usaquen



2e 780-2

NOTARIA SEÑAL DE ESCRITA
RECONOCIMIENTO Y PRESENCIA PERSONAL
Bogotá, D. C. **14 AGO. 1998**
Señor **PABLO MENDEZ BARAJAS S.**
Cédula de Identificación No. **2899424**
Código de Verificación **438079**

[Firma manuscrita]
832-880-31929

Yo, el Notario, en Bogotá y declaro(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En consecuencia se firma esta Diligencia.



[Firma manuscrita]

[Firma manuscrita]
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 October 2003 (02.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/080597 A1

(51) International Patent Classification: C07D 401/14, 209/08

(21) International Application Number: PCT/DK03/00208

(22) International Filing Date: 26 March 2003 (26.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2002 00480 27 March 2002 (27.03.2002) DK
60/368,434 27 March 2002 (27.03.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): H. LUNDBECK A/S [DK/DK]; Otilievej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ZANON, Jacopo [IT/IT]; Cannanigio, 2399, I-30100 Venezia (IT). VILLA, Marco [IT/IT]; Via Riello, 7A, I-35123 Padova (IT). CIARDELLA, Francesco [IT/IT]; Via Diano, 11, I-35125 Padova (IT).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: METHOD FOR MANUFACTURE OF SERTINDOLE

Abstract The present invention relates to a novel method for manufacture of sertindole comprising manufacturing 5-chloro 1-(4-fluorophenyl) indole and converting it to sertindole where: the method for manufacture of 5-chloro-1-(4-fluorophenyl) indole comprises reacting 5-chloro indole with 4-fluorophenylhalide in the presence of base, chelating ligand and catalytic amounts of copper salt comprising copper(I) or copper(II) and an anion which does not interfere unfavourably with the reaction.

WO 03/080597 A1

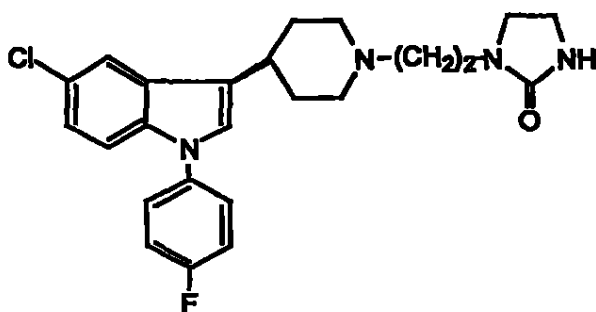
Method for manufacture of sertindole

Field of the invention

The present invention relates to a new method of manufacturing the compound
5 1-[2-[4-[5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-1-*H*-indol-3-yl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-imidazolidinone
having the INN name sertindole and a new method of manufacturing the intermediate, 5-
chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole used in the method.

Background of the invention

10 Sertindole is a well-known antipsychotic drug having the formula



The compound was disclosed in US patent No 4,710,500 and the antipsychotic activity
thereof was described in US patent No 5,112,838. Sertindole is a potent centrally acting 5-
HT₂ receptor antagonist in vivo and has further been disclosed to be active in models
15 indicative of effects in the treatment of anxiety, hypertension, drug abuse and cognitive
disorders.

A number of syntheses of sertindole have been disclosed in US patent No 4,710,500
and WO 98/51685. 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole is a key intermediate in these
syntheses. The syntheses of 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole as disclosed in US patent No
20 4,710,500 and WO 98/51685 require multiple steps from commercially available starting
materials, are expensive, occupy production equipment for prolonged periods resulting in low
production capacity and result in environmental impact and safety. The synthesis which has
been favoured so far for industrial synthesis of sertindole comprises the multiple step
synthesis of 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole as disclosed in WO 98/51685.

25 An alternative synthetic strategy for 1-aryl-indoles is the Ullmann arylation of N-
unsubstituted indoles with aryl halides catalyzed by large amounts of copper, typically near-
stoichiometric amounts or more, as disclosed in e.g. *J. Med. Chem.* 1992, 35 (6), 1092-1101.
The Ullmann arylation has, however, hitherto been disfavoured with regards to the synthesis
of 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole due to various problems which to those skilled in the
30 art are known to apply to the Ullmann arylation in general as the reactions typically result in

moderate yields, around 50%, correspondingly large amounts of coloured by-products and cumbersome work-up procedures caused by the complexation of the reaction product with the copper catalyst. These complexes often require surprisingly harsh treatment to liberate the free reaction product, as known to those skilled in the art.

Hence, there is a desire for new methods for manufacturing of 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole. Such new methods may be advantageous in that they are more cost effective, require fewer reaction steps, have reduced impact on the environment, give higher yields, result in increased production capacity, purer crude product and easier work-up procedures.

Recently, Klapars et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727-7729, disclosed a variant of the Ullmann arylation wherein copper is present in catalytic amounts together with the chelating ligand trans-1,2-cyclohexanediamine.

Summary of the invention

It has now surprisingly been found that it is possible to manufacture 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole in an efficient way giving good yields by arylation of 5-chloro-indole with a 4-fluorophenylhalide in the presence of catalytic amounts of a copper salt and a chelating ligand. This reaction is surprisingly selective. Illustrative of this high selectivity is the fact that there is virtually no by-products formed by reaction between the 5-chloro group of one molecule of 5-chloro-indole and the nitrogen of another molecule of 5-chloro-indole. This type of side reaction would be expected from the disclosure in *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727-7729, which illustrate the reactivity of arylchlorides in this type of reactions. It has even more surprisingly been found that the chelating ligand may be as simple as ethylenediamine. This reaction gives 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole in high yields and purity in a cost-effective single-step synthesis from commercially available starting materials.

Hence, the present invention relates to a novel method for manufacture of sertindole comprising manufacturing 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole and converting it to sertindole wherein the method for manufacture of 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole comprises reacting 5-chloro-indole with a 4-fluorophenylhalide in the presence of a base, a chelating ligand and catalytic amounts of a copper salt comprising copper(I) or copper(II) and an anion which does not interfere in an unfavourable way with the reaction.

Furthermore, the present invention relates to a method for manufacture of 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole comprising reacting 5-chloro-indole with a 4-fluorophenylhalide in the presence of a base, a chelating ligand and catalytic amounts of a copper salt comprising copper(I) or copper(II) and an anion which does not interfere in an unfavourable way with the reaction