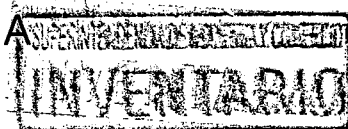


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 11-300032

54. TÍTULO PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1,6:2,3 DIANHIDRO B D
MANOPIRANOSA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SANOFI- AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO EUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

16-04-2011

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 11-030032- -00000-0000**

Fecha: 2011-03-11 11:13:54

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 61

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 avenue de France,
75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344 T.P 23.555**4****INVENTOR (ES)
(72)****1. Pierre-Jean GROSSI**c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia**3. Jean-Claude ROVERA**c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia**2. Christian HOFF**c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia**4. Raphaël SOLE**c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/FR2009/051729Fecha: 15 de septiembre de 2009Publicación Internacional No. WO 2010/031953 A1Fecha: 25 de marzo de 2010**6****Título (54)****PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE 1,6:2,3-DIANHIDRO-β-D-
MANOPIRANOSA****7****Clasificación Internacional (51) C07D 493/018****8****Prioridad**

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

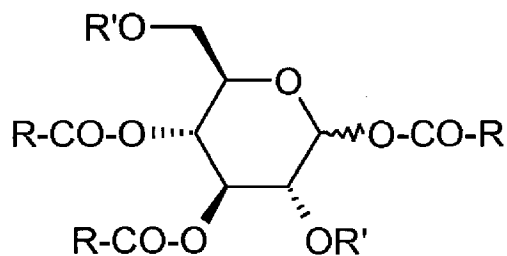
SI ☒ NO ☐FR16 de septiembre de 200808/05062**9**Comprobante de pago No.: 11-15593Fecha: 21 de febrero de 2011Comprobante de pago No.: 11-15594Fecha: 21 de febrero de 2011Comprobante de pago No.: 11-21139Fecha: 08 de marzo de 2011

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$54.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**FIRMA:** Luz Clemencia de Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/031953 A1

Descripción:

Páginas 11 en el idioma original

Páginas 11 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 31ª

DE LA ESCRITURA NUMERO 3.870

FECHA: 06/JULIO/2.010

ACTO O CONTRATO:

PODER

OTORGANTES:

CAVELIER ABOGADOS

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y OTROS



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3.870 - - - -
TRES MIL OCHOCIENTOS SETENTA - - - - -
DE FECHA: JULIO VEINTISEIS (26) - - - - -
DE DOS MIL DIEZ (2010) - - - - -
OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL
CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. -----

ACTO: PODER -----

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS Nit. 860.041.367-3 ✓

APODERADOS: -----

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	C.C. 35.456.344
NIDIA OSORIO LOPEZ	C.C. 39.787.682
OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA	C.C. 79.524.634
EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY	C.C. 52.006.265
JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL	C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, ante mí AMPARO
QUINTERO ARTURO - Notaria(o) Sexta(o) (6) - - - - -de este Círculo
Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes
términos: -----

Compareció: con minuta escrita la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor
de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía
No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: -----

----- ESTIPULACIONES -----

PRIMERA: Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad
denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35,
Bogotá, Colombia. -----

SEGUNDA: Que **SANOFI-AVENTIS**, sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia,
designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad
Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en
la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -----

TERCERA: Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER
ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **SANOFI-AVENTIS**,
confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555,
identificada con cédula de ciudadanía número **35.456.344** de Usaquen, **NIDIA**



OSORIO LOPEZ, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número **52.006.265** de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número **16.209.380** de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo 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, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, 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, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO: Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO: Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **28 de Mayo de 2010** por **SANOFI-**



01



* 9 4 7 1 9 8 3 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTÁ

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 1 de 3

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.

FECHA

NOTARIA

INSCRIPCION

842

10-V-1.977

18. BTA.

27-V-1.977-NO. 46.204

3.430

1-VII-1.980

6A. BTA.

3-IX-1.980-NO. 89.582

4.844

10-IX-1.980

6A. BTA.

8-X-1.980-NO. 91.261

432

10-II-1.983

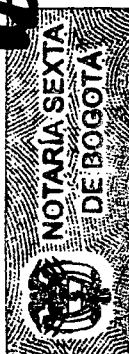
6A. BTA.

1-III-1.983-NO. 129.337

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

26 JUL. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006 BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115	
0002103	1998/04/08	0006 BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426	
0005326	1998/08/06	0006 BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544	
0005538	1998/08/14	0006 BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564	
0007760	1998/11/10	0006 BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644	
0006709	1997/11/04	0006 BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481	
0003034	2003/05/30	0006 BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729	
0003786	2004/07/16	0006 BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703	
0001432	2005/03/18	0006 BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917	
0004818	2005/08/22	0006 BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008	
0005506	2007/07/17	0006 BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841	
5453	2009/10/19	0006 BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243	
1336	2010/03/16	0006 BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506	

CERTIFICA:

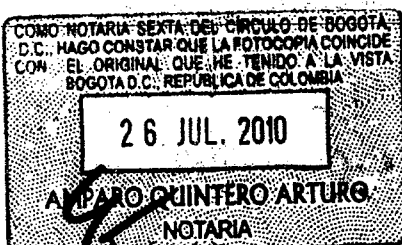
VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :
- SOCIO CAPITALISTA (S)





01



* 9 4 7 1 9 8 3 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 2 de 3

* * * * *

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO,

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

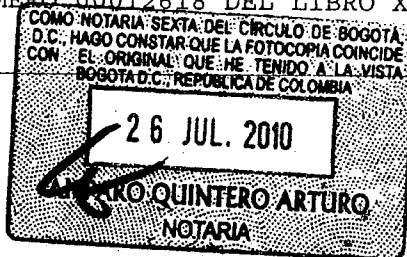
IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

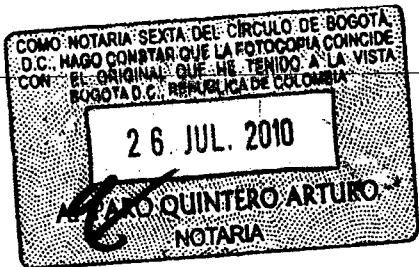
C.C. 000000002877924

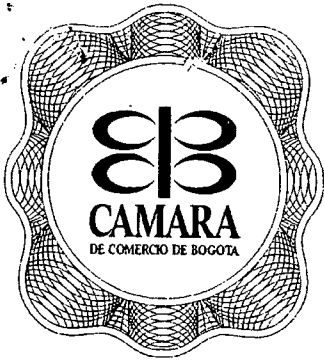
QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII,



FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA	
ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):	
NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
CERTIFICA:	
QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.	
CERTIFICA:	
FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.	
CERTIFICA:	
** REVISOR FISCAL **	
QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):	
NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024
CERTIFICA:	
DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.	





01



* 9 4 7 1 9 8 3 9 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 3 de 3

* * * * *

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

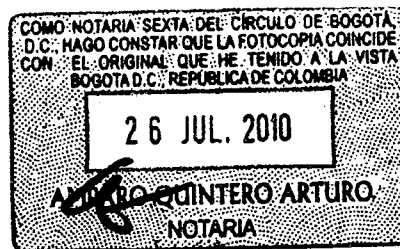
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban R.





REPRESENTACION

Sangu
nylo

Co
OCO

7

REPRÉSENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/Je (nous) soussigné(s)

SANOFL-AVENTIS

domiciliado (s)

domicilié(s) à 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

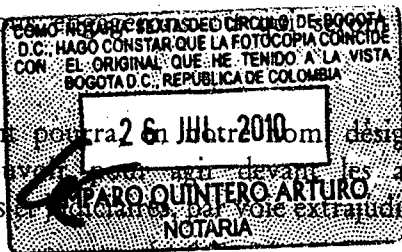
CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y

Par le présent instrument, procède (procédons) à la désignation de CAVELIER ABOGADOS, une société collective constituée conformément aux lois de la République de Colombie selon l'acte No. 6233 déposé le 10 septembre 1974 au rang des minutes à l'étude de notaire six de l'arrondissement notarial de Bogota, sise à Bogota D.C., titulaire de l'immatriculation commerciale No. 00820237 et du matricule fiscal 860041367-3, sise Carrera 4 No. 72 - 35, Bogota, Colombie, comme notre représentant pour toutes les affaires de Propriété Industrielle, ayant la faculté de recevoir des notifications et de nommer les fonds des pouvoirs judiciaires ou extrajudiciaires.

CAVELIER ABOGADOS pourra également nous représenter, avec les mêmes facultés ci-dessus indiquées, devant toute entité ou toute personne, ayant ou non juridiction, toute administration ou toute autorité juridictionnelle, tout tribunal d'arbitrage, dans des affaires de nature civile, commerciale, pénale, constitutionnelle, de concurrence, de concurrence déloyale, administrative, contentieuse-administrative, de protection du consommateur, de variétés végétales, de noms de domaine, d'oppositions ou d'observations, de radiations administratives et judiciaires, de nullité, de mesures conservatoires, de concession de licences, d'actions de protection juridique des droits constitutionnels, de protection de secrets industriels, de droit réglementaire et en général pour qu'il me(nous) représente dans toutes les actions ou dans tous les procès que nous pourrions engager contre nous.

Le représentant pourra, en notre nom, désigner des fondés de pouvoir pour agir devant les autorités administratives et judiciaires, par voie extrajudiciaire et



demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

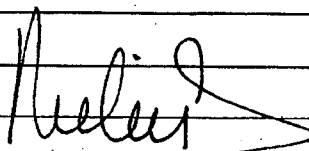
9
demandeurs, défendeurs, cointéressés, agents officieux, tiers, pour appel en garantie ou comme intervenants ad excludendum. Dans le cadre de cette autorisation, le représentant pourra autoriser les fondés de pouvoir qu'il désignera à transiger, concilier, admettre les faits du procès, désister, radier, recevoir, renoncer et substituer le pouvoir qui lui sera octroyé. De même, le représentant aura la faculté de révoquer le pouvoir ainsi octroyé au moment où il jugera opportun. Le représentant pourra en tout cas ratifier les actes d'agents officieux.

Dado y firmado hoy/Fait et signé
aujourd'hui le
en/à Paris

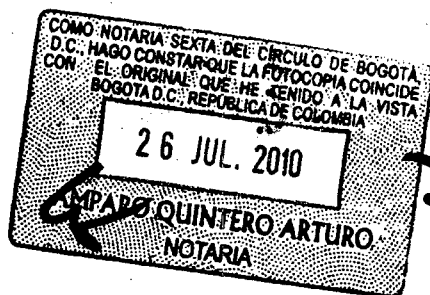
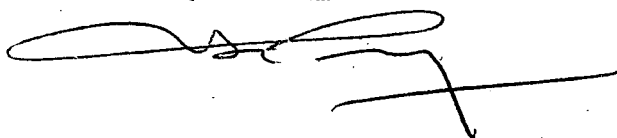
28 Mai 2010

por/par

Firma/Signature


Josiane MERLIER
Directeur, Administration Brevets

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Madame **Josiane MERLIER**.
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document



(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

Le présent acte, public,

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

.....

Attesté

5. à Paris

6. le.....08 JUN 2010.....

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

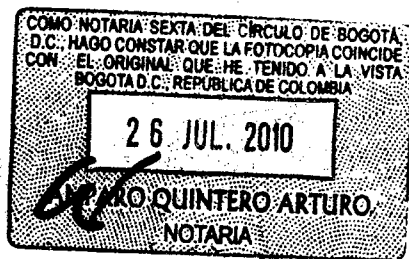
60351

8. sous n° 40336

9. Sceau : **Jean MARTI**
.....
.....

Jean MARTIN
...Avocat.général

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



10

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES; LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT. DE 1972.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN OTORGADO POR **SANOFI-AVENTIS**, DOMICILIADA EN 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, FRANCE, A **CAVELIER ABOGADOS**

DADO Y FIRMADO EL 28 DE MAYO DE 2010 /

POR: **JOSIANE MERLIER**, DIRECTOR ADMINISTRACIÓN DE PATENTES

EL SUSCRITO ABOGADO **HERVE POMMERY**, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA MATERIALMENTE LA FIRMA DE LA SEÑORA **JOSIANE MERLIER**, PUESTA EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACIÓN NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACIÓN ACERCA DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

FIRMADO: **HERVE POMMERY**, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.



ESPACIO

EN

BLANCO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **EL ABOGADO HERVE POMMERY**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

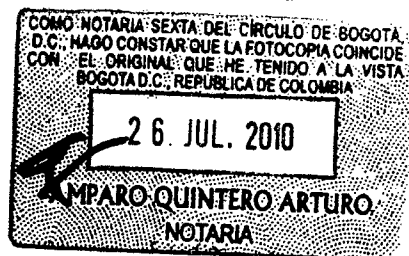
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **40356**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



000 12



ATTESTATION NOTARIEE
Je soussigné, Maître Hervé POMMERY,
notaire :
CERTIFIE :

Que la signature qui précède de
Mme Josiane MERLIER est
authentique

Que la signataire exerce actuellement la
fonction de

Directeur, Administration Brevets

de la société

SANOFI AVENTIS

Société légalement constituée et existant
selon les lois de France

Domiciliée à

174 Avenue de France
75013 PARIS, (France)

Et que la signataire est dûment autorisée à
concéder le présent document.

Fait et signé à **PARIS**

Le **4 juin 2010**

Signature : **Hervé POMMERY**
NOTAIRE

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El infrascrito, Maître Hervé POMMERY,
Notario :

CERTIFICA :

Que la Firma que antecede de
Sra. Josiane MERLIER es auténtica

Que el signatario desempeña actualmente
el cargo de

Directeur, Administration Brevets

de la compañía

SANOFI AVENTIS

Sociedad que actualmente existe y está
organizada de acuerdo a las leyes de
FRANCIA

Que la dirección de dicha compañía es

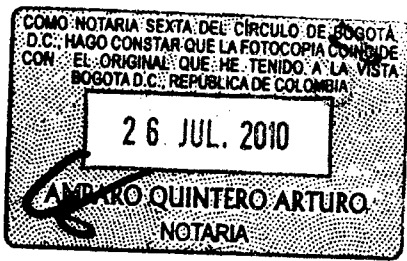
174 Avenue de France
75013 PARIS, (Francia)

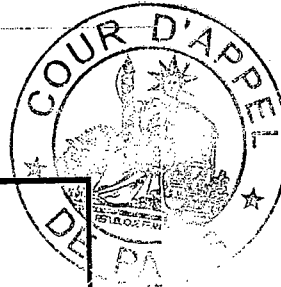
Y que el signatario tiene facultad para
otorgar este documento.

Dado y firmado en **PARIS**

El **04 junio de 2010**

Firma : **Hervé POMMERY**
NOTAIRE





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. M. POMMERY

3. agissant en qualité de. Notaire

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

Attesté

5. à Paris 08 JUIN 2010

6. le.....

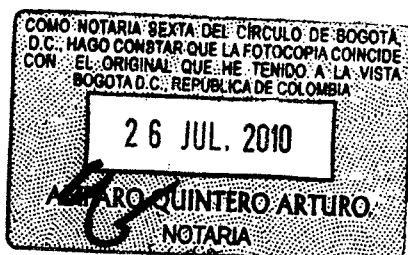
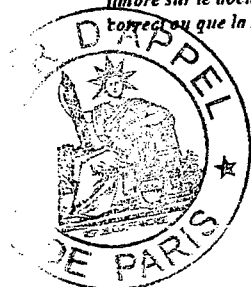
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 40355 [Signature]

9. Sceau : Jean MARTIN 10. Signature

"AVOCAT GÉNÉRAL"

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



13

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

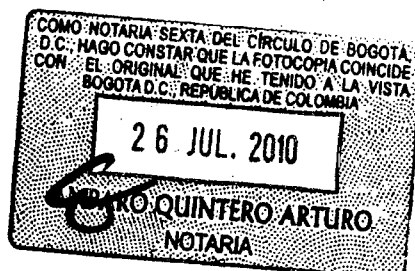
EL INFRASCRITO ABOGADO HERVE POMMERY, NOTARIO:, CERTIFICA QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE DE LA SEÑORA JOSIANE MERLIER ES AUTENTICA; QUE EL SIGNATARIO DESEMPEÑA ACTUALMETNE EL CARGO DE **DIRECTOR, ADMINISTRACIÓN DE PATENTES**, DE LA SOCIEDAD **SANOFI AVENTIS**, SOCIEDAD QUE ACTUALMENTE EXISTE Y ESTA ORGANIZADA DE ACUERDO A LAS LEYES DE FRANCIA, QUE LA DIRECCION DE DICHA COMPAÑÍA ES 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, (FRANCIA) Y QUE EL SIGNATARIO TIENE FACULTAD PARA OTORGAR ESTE DOCUMENTO.

DADO Y FIRMADO: EN PARIS EL 7 DE JUNIO DE 2010

FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS

HAY SELLO DEL NOTARIO

Herve Pommery



3



ESPACIO

EN

BLANCO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

2. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **EL ABOGADO HERVE POMMERY**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

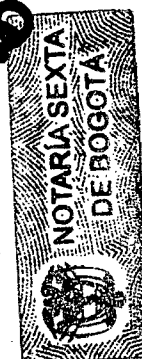
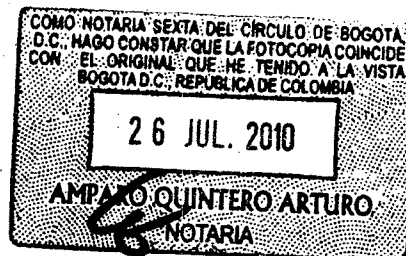
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **40355**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE





AVENTIS, documento que está debidamente legalizado. --
Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**
domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de
su firma y manifestó que está conforme con el contenido
de esta escritura pública. -----

----- **HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO** -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por
el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita
Notaria quien en esta forma lo autoriza. -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 42.860.00 -----

IVA: \$ 14.732.00 -----

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: \$3.570.00 -----

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: \$3.570.00 -----

RESOLUCIÓN 10301 DE DICIEMBRE 17 DE 2009 -----

PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las
hojas de papel notarial números: 7-700044-126454 7-700044-125990

EN BLANCO... EN BLANCO


ADRIANA ZAPATA GIRALDO

C.C. 51680061

TEL. 2110348

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**



AMPARO QUINTERO ARAANGO
NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

T CAVELIER Angelica.PE



ES FIEL Y TRIGÉSIMA PRIMERA (31ª) (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3.870 DE FECHA 06 DE JULIO DE 2.010

COPIA QUE EXPIDO EN 12 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACIÓN O SUSTITUCIÓN, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTÁ, D.C. 08 DE MARZO DE 2.011

RESOLUCIÓN 01 DE 2008

POR EL(LA) NOTARIO(A) SEXTO(A) DE BOGOTÁ D.C.



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIO(A) SEXTO(A) (6ª) DE BOGOTÁ D.C.

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Effective as of September 16, 2008 for value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **Sanofi-aventis** (Assignee), 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No.FR2008/103, and entitled

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 1,6 : 2,3- DIANHYDRO-BETA-D-MANNOPYRANOSE

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

FR Priority Application Filing Date: September 16, 2008
FR Priority Application No.: 0805062

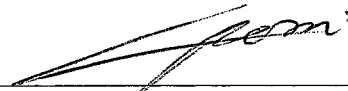
and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title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

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

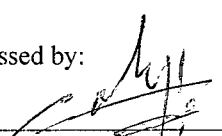
I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title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

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

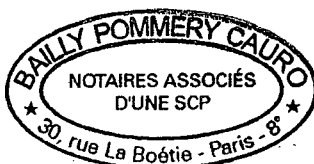
Signed at ARAMON - FRANCE on this 10TH day of OCTOBER, 2009.
(City, State and Nation)

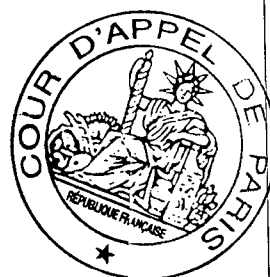
Signature: 
Inventor's Name: **GROSSI Pierre-Jean**
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:


COHEN JOSEPH


Grossi Laurence





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Me POHHERY

3. agissant en qualité de... Notaire

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

Attesté

5. à Paris

27 JAN. 2011

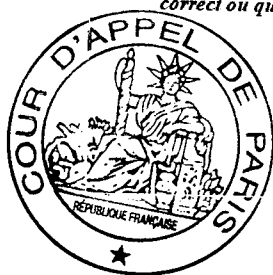
6. le.....

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

8. sous n° 6153 Martin

9. Sceau : Jean MARTIN
.....Avocat général..

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





Signed at Arcam, France on this 19 day of October, 2009.
(City, State and Nation)

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

Witnessed by:

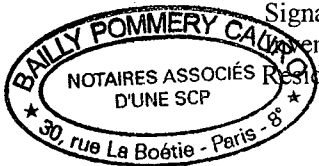
[Signature]

GRIMAUD BERNARD

[Signature]

DAUTAS Marc

Signed at Sisteron, France on this 26 day of October, 2009
(City, State and Nation)



Signature: [Signature]
Inventor's Name: ROVERA Jean-Claude
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

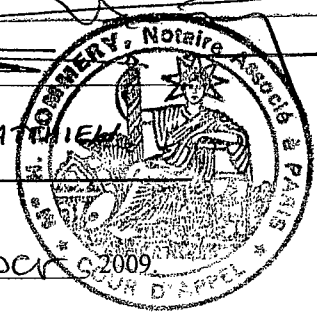
[Signature]

SERGEANT Dominique

[Signature]
FUGIER

MATHIEU

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Monsieur Pierre Jean Grossi
Christian HOFF, Jean-Claude ROVERA et
Raphaël SOLE,
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.



Signed at Arcam, France on this 20 day of October, 2009
(City, State and Nation)

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

Witnessed by:

[Signature]

GAEDKE Richard

[Signature]

DAVIDSON Nathalie

172

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y FRANCÉS. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 SEPTIEMBRE DE 1972

Sanofi- aventis Ref. No. FR2008/103

CESIÓN Y ACUERDO

Por el valor recibido y con la intención de permanecer legalmente obligados, nosotros los abajo firmantes inventores conjuntos (los "Cedentes"), vendemos, cedemos y transferimos a **Sanofi-aventis (el "Cesionario")**, **174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCIA** y a sus sucesores, cesionarios o representantes legales, el derecho, título e interés total sobre nuestra invención y cualquier mejora respectiva para todos los países del mundo con respecto a las propiedades de patentes y a cualquier solicitud de las mismas asignadas en el Expediente de Abogado No. **FR2008/103** y titulado

PROCESO PARA LA PREPARACION DE 1,6: 2,3 – DIANHIDRO- BETA- D MANOPIRANOSE

y para todas las solicitudes de patente que reclamen prioridad o se deriven de dichas solicitudes de prioridad:

Fecha de Radicación de Solicitud de Prioridad: 16 de Septiembre 2008

No. de Solicitud de Prioridad:

0805062

y todos los derechos y privilegios, incluyendo todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, incluyendo el derecho de reivindicar la prioridad con base en la solicitud arriba mencionada y bajo todas los títulos de patentes que puedan ser otorgadas al respecto, y todos nuestros derechos, títulos e intereses en todas las solicitudes de patentes radicadas o que vayan a ser radicadas con relación a dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluyendo extensiones, divisiones, renovaciones, reactualizaciones y cualquier solicitud sustituta de dicha solicitud de prioridad, y de todas las patentes que puedan ser expedidas al respecto y todas las reemisiones y extensiones así como los derechos gubernamentales de exclusividad sobre las mismas.

Autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes que otorguen y emitan todas las patentes con relación a dicha invención a dicho Cesionario o a su



19

sucesor, cesionario y representante legal o a las personas que dicho Cesionario designe.

Acordamos que una vez solicitado, sin costo alguno para dicho Cesionario pero por su cuenta y gasto, firmaremos todos los documentos, rendiremos todos los juramentos y emprenderemos todas aquellas acciones que sean necesarias, deseables y convenientes para garantizar y mantener las patentes para dicha invención en cualquiera y todos los países y para otorgar el título de las misma a dicho Cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o designados.

Garantizamos a dicho Cesionario, sus sucesores, cesionarios, y representantes legales que los derechos y la propiedad aquí traspasamos están libres de cualquier gravamen y que tenemos el pleno derecho de traspasar los mismos, tal como se expresó aquí.

Firmado en Aramon, (Francia) el día 10 de Octubre de 2009

FIRMADO: GROSSI PIERRE JEAN
NOMBRE DEL INVENTOR: GROSSI PIERRE JEAN
DIRECCION RESIDENCIA: C/O SANOFI AVENTIS
Départamento de Patentes
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCIA

TESTIGO:
FIRMADO: C. CHEN JOSEPH

TESTIGO:
FIRMADO: GROSSI LAURENCE

EL ABOGADO HERVE POMMERY CERTIFICA QUE EL PRESENTE DOCUMENTO ESTA CONFORME AL ORIGINAL QUE LE HA SIDO PRESENTADO.

FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO ASOCIADO. HAY SELLLO DEL NOTARIO



20

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: EL ABOGADO POMMERY
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARÍS
6. EL: 27 DE ENERO DE 2011
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE
PARIS
8. BAJO EL NO: 6153
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento, lo que implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2011. MAR 10
JEFE DE LEY
BOGOS

055422
Helena Uribe
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

21

FIRMADO EN ARAMON, FRANCIA, EL 19 DE OCTUBRE DE 2009.

NOMBRE DEL INVENTOR: HOFF CHRISTIAN
DIRECCION RESIDENCIA: C/O SANOFI AVENTIS
DEPARTAMENTO DE PATENTES
174 Avenue de France
75013 PARIS, FRANCIA

TESTIGO: TESTIGO:
FIRMADO: GRIMAUD BERNARD FIRMADO: DAUMAS MARC

SISTERON, FRANCIA el día 26 DE Octubre de 2009

FIRMADO: ROVERA JEAN CLAUDE
NOMBRE DEL INVENTOR: ROVERA JEAN CLAUDE
DIRECCION RESIDENCIA: C/O SANOFI AVENTIS
DEPARTAMENTO DE PATENTES
174 Avenue de France
75013 PARIS, FRANCIA

TESTIGO:
FIRMADO: SERGEANT DOMINIQUE FIRMADO: FUGIER MATHIEU

FIRMADO EN AVERMONT, FRANCIA EL 20 DE OCTUBRE DE 2009

FIRMADO: SOLE RAPHAËL
NOMBRE DEL INVENTOR: SOLE RAPHAEL
DIRECCION RESIDENCIA: C/O SANOFI AVENTIS
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCIA

TESTIGO: GAEDICE RICHARD DAVIDSON NATHALIE



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.097/2011

22

.EL SUSCRITO HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA LA AUTETICIDAD DE LAS FIRMAS DE LOS SEÑORES PIERRE JEAN GROSSI, CHRISTIAN HOFFE, JEAN CLAUDE ROVERA Y RAPHAEL SOLE PUESTAS EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACIÓN NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACIÓN ACERCA DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.



(51) Classification internationale des brevets :
C07D 493/18 (2006.01) C07H 19/01 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/051729

(22) Date de dépôt international :
15 septembre 2009 (15.09.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
08/05062 16 septembre 2008 (16.09.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GROSSI,
Pierre, Jean [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département
Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).
HOFF, Christian [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013
Paris (FR). ROVERA, Jean-Claude [FR/FR]; c/o
Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de
France, F-75013 Paris (FR). SOLE, Raphaël [FR/FR]; c/
o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : ROMANOWSKI, Caroline; c/o Sanofi-
Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

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

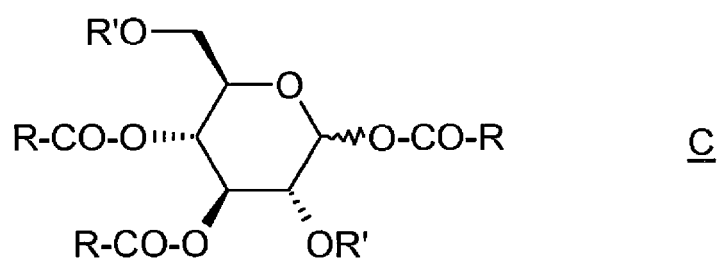
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,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

Publiée :

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

(54) Title : METHOD FOR PREPARING 1,6:2,3-DIANHYDRO-BETA-D-MANNOPYRANOSE

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DU 1,6:2,3-DIANHYDRO-BETA-D-MANNOPYRANOSE



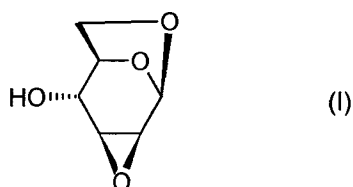
(57) Abstract : The invention relates to a method for preparing 1,6:2,3-dianhydro- β -D-mannopyranose and is characterized in that it includes a step of cyclizing the compound C, where R is an alkyl group and R' is an activating agent, in an alcohol/alcoholate mixture under anhydrous conditions.

(57) Abrégé : Procédé de préparation du 1,6:2,3-dianhydro- β -D-mannopyranose, caractérisé en ce qu'il comprend une étape de cyclisation du composé C dans lequel R représente un groupe alkyle et R' représente un agent activant, dans un mélange alcool/alcoolate en conditions anhydres.

WO 2010/031953 A1

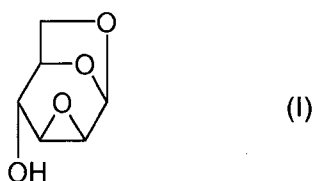
PROCÉDE DE PREPARATION DU 1,6:2,3-DIANHYDRO- β -D-MANNOPYRANOSE

La présente invention se rapporte à un nouveau procédé de préparation du
5 1,6:2,3-dianhydro- β -D-mannopyranose, désigné ci-après « époxyde de Cerny » ou
« composé (I) » et répondant à la formule suivante, dans laquelle les traits en gras
représentent des liaisons situées au-dessus du cycle pyranosique :

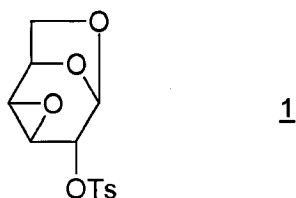


10

ou encore, selon une autre représentation :



15 Le composé (I), et plus généralement les composés de la famille des 1,6:(2,3 et
3,4)-dianhydro- β -D-hexopyranoses, ont essentiellement été décrits par un chimiste
tchèque, Miloslav Cerny. On trouve dans la littérature trois voies d'accès à l'époxyde de
Cerny (I) à partir du composé 1 (1,6:3,4-dianhydro-4-O-tosyl- β -D-galactopyranose):

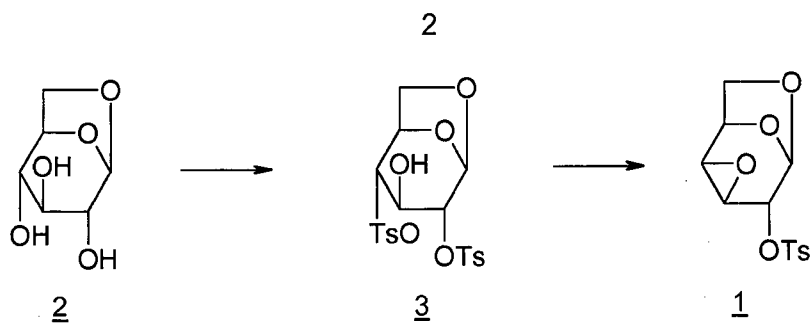


20

On obtient le composé 1 à partir du lévoglucosane 2 (ou 1,6-anhydro- β -D-glucopyranose), comme représenté ci-dessous (M. Cerny *et al.*, Collect. Czech. Chem. Commun., 1961, vol. 26, p. 2542-2550) :

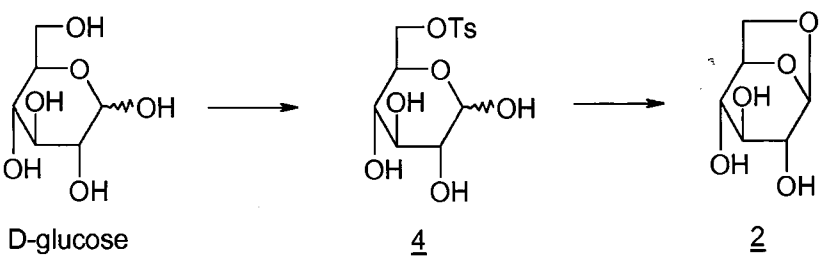
25

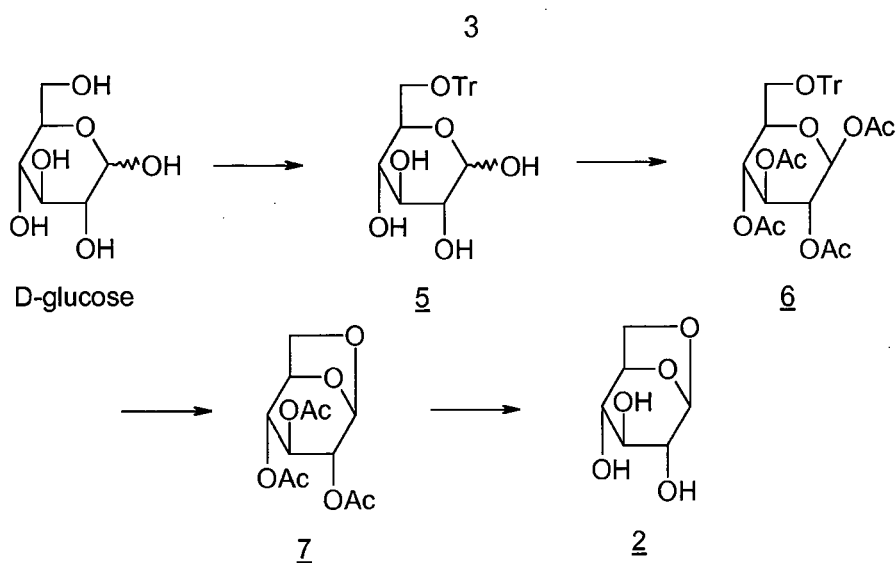
25



Le dérivé ditosylé 3 (1,6-anhydro-2,4-di-O-tosyl-β-D-glucopyranose) est obtenu sélectivement (80%). Les 20% restant sont essentiellement composés du dérivé 5 tritosylé. Le rendement global pour la transformation du composé 2 en composé 1 est de 55%.

Les voies d'accès au lévoglucosane 2 sont nombreuses ; les plus utilisées industriellement sont, outre la pyrolyse de l'amidon et de la cellulose décrite depuis les 10 années 1960, les cyclisations en milieu basique ou acide du D-glucose, représentées ci-dessous :





Cyclisation en milieu acide

5 : 6-O-trityl-D-glucopyranose

6 : 1,2,3,4-tétra-O-acétyl-6-O-trityl-β-D-glucopyranose

7 : 1,6-anhydro-2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranose

5

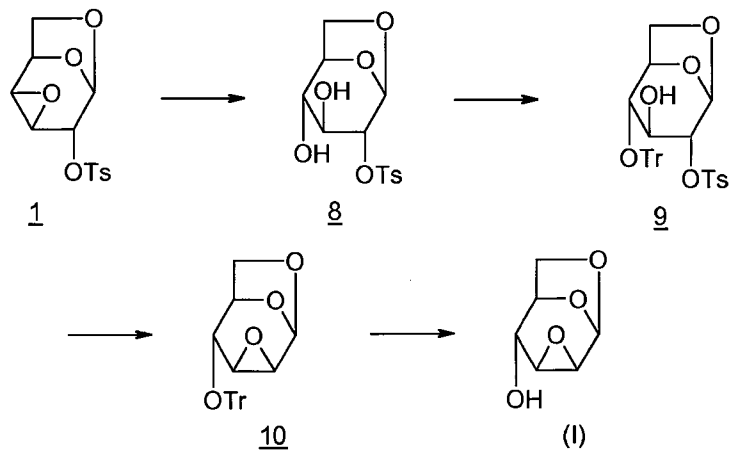
La cyclisation en milieu basique (M.A. Zottola *et al.*, J. Org. Chem., 1989, vol. 54, p. 6123-6125 ; M. Akagi *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 1962, vol. 10, p. 905-909) se traduit
10 par un rendement faible (15%). De plus il est nécessaire d'acétyler le lévoglucosane 2
brut pour permettre son isolement. Quant à la voie de cyclisation en milieu acide (M.V.
Rao *et al.*, Carbohydrate Research, 1987, vol. 162, 141-144 ; R.L. Wistler *et al.*,
Methods Carbohydr. Chem., 1972, vol. 6, p. 411-412 ; E. Zara-Kaczian *et al.*, 1982, vol.
111, no. 3, p. 271-283 ; E. Zara-Kaczian *et al.*, Acta Chemica Acad. Scient. Hung.,
15 1978, vol. 96, no. 3, p. 311-313), elle est décrite avec un meilleur rendement (70%),
mais elle comporte deux étapes de plus.

Les trois voies d'accès à l'époxyde de Cerny (I) à partir du composé 1 sont les suivantes.

28

4

Voie 1 :



8 : 1,6-anhydro-2-O-tosyl-β-D-glucopyranose

9 : 1,6-anhydro-2-O-tosyl-4-O-trityl-β-D-glucopyranose

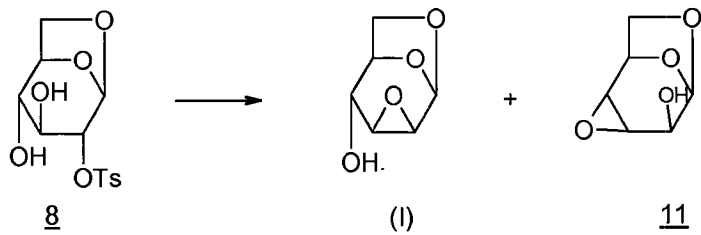
10 : 1,6:2,3-dianhydro-4-O-trityl-β-D-glucopyranose

5

Outre le nombre d'étapes nécessaires pour parvenir à l'époxyde de Cerny (I), cet enchaînement comporte, entre autres, la difficulté d'hydrolyser sélectivement la fonction anhydro-3,4 lors de la première étape. L'hydroxyle en position 4 du dérivé monotosylé 8 est ensuite protégée par un groupement trityle (Tr) afin d'éviter la migration de l'époxyde lors de la cyclisation en présence d'éthylate de sodium (EtONa).

10

Voie 2 :



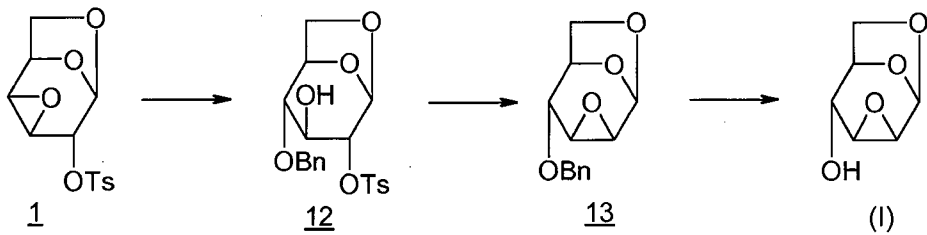
15

D'après M. Cerny *et al.* (Synthesis, 1972, 698-699), l'époxyde de Cerny (I) peut être obtenu à partir du dérivé 8 en présence de résine Amberlite IRA 400 / OH⁻. Toutefois, un contact prolongé avec la résine entraîne la migration de l'époxyde en position 3,4 et la formation du dérivé 11 (1,6:3,4-dianhydro-β-D-altropyranose). Il subsiste ainsi la difficulté d'obtenir sélectivement le composé (I). Le composé de départ 8 est lui-aussi difficile à obtenir sélectivement, comme mentionné précédemment.

20

28

Voie 3 :



12 : 1,6-anhydro-4-O-benzyl-2-O-tosyl-β-D-glucopyranose

13 : 1,6:2,3-dianhydro-4-O-benzyl-β-D-mannopyranose

5

Cette variante permet la cyclisation en dérivé dianhydro 13 sans migration d'époxyde (T. Trnka *et al.*, Collect. Czech. Chem. Commun., 1971, vol. 36, p. 2216-2225 ; M. Cerny *et al.*, Collect. Czech. Chem. Commun., 1968, vol. 33, p. 1143-1156).

10 Elle comporte néanmoins un grand nombre d'étapes pour fournir l'époxyde de Cerny (I) à partir du D-glucose.

En conclusion, les trois voies d'accès décrites ci-dessus pour la préparation de l'époxyde de Cerny (I) comptent respectivement 10, 8 et 9 étapes à partir du D-glucose (en utilisant, pour l'obtention du lévoglucosane 2, la cyclisation en milieu acide, qui est la voie décrite avec le meilleur rendement) et ont pour rendement global, respectivement

15

Par ailleurs, V. Bailliez *et al.* ont décrit dans Synthesis, 2003, No. 7, 1015-1017 une voie d'accès au 1,6:3,4-dianhydro-β-D-altropyranose, qui s'accompagne d'une formation minoritaire de 1,6:2,3-dianhydro-β-D-mannopyranose en tant que sous-produit. Selon ces auteurs, l'époxyde de Cerny peut être formé à partir d'un précurseur préalablement cyclisé entre les positions 1 et 6, ou bien un précurseur N-1 de l'époxyde de Cerny acétylé en position 4 peut être obtenu, à hauteur de 5%, en plusieurs étapes à

20

partir de 1,3,4-tri-O-acétyl-2,6-di-O-tosyl glucose soumis à de l'alumine, irradiation sous microondes et per-O-acétylation.

25

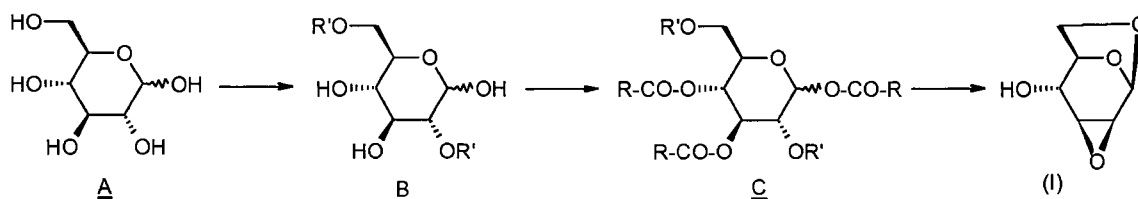
E.W. Holla *et al.* ont également décrit, dans Synlett, 1992, 413-414, l'utilisation d'un précurseur préalablement cyclisé entre les positions 1 et 6 pour former ensuite l'époxyde de Cerny par réaction avec le méthanolate de sodium, ledit époxyde étant obtenu en mélange avec le 1,6:3,4-dianhydro-β-D-altropyranose.

30

Compte tenu des coûts de main d'œuvre et des matières premières, et pour une obtention du composé (I) à l'échelle industrielle, il est nécessaire d'envisager une synthèse plus courte, offrant un meilleur rendement, et donc plus rentable. Les Inventeurs ont maintenant trouvé une voie d'accès au composé (I) en trois étapes à partir du D-glucose, qui satisfait aux besoins sus-mentionnés.

Le procédé selon l'invention comprend les étapes représentées ci-dessous dans le schéma 1.

Schéma 1 :



L'invention a ainsi pour objet un procédé de préparation du composé (I), caractérisé en ce qu'il comprend une étape de cyclisation du composé C dans un mélange alcool/alcoolate, en conditions anhydres.

Dans le composé C, R représente un groupe alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple un groupe méthyle, et R' représente un agent activant, par exemple un groupe tosylo, mésylo ou benzènesulfonylo.

Au sens de la présente invention, et sauf mention différente dans le texte, on entend par :

- « alkyle » : un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié, par exemple un groupe méthyle ;

- « alcool » : un composé de formule alkyl-OH, dans lequel le groupe alkyle est tel que défini ci-dessus et comprend de 1 à 3 atomes de carbone, par exemple le méthanol ;

- « alcoolate » : la base conjuguée de l'alcool tel que défini ci-dessus, c'est-à-dire l'anion répondant à la formule alkyl-O⁻, portant un contre-ion de métal alcalin tel que le sodium ;

- « mélange alcool/alcoolate » : un mélange d'un alcool avec l'alcoolate correspondant, par exemple un mélange méthanol/méthanolate de sodium

(CH₃OH/CH₃ONa) ;

- « agent activant » : un agent permettant le départ du groupe partant -OR' et favorisant la réaction de cyclisation entre les positions 1 et 6 du composé C, par exemple un groupe tosyle, mésyle, benzènesulfonyle ou dérivé de benzènesulfonyle, tel
5 qu'un halogénure de p-halogéno-benzylesulfonyle.

Selon l'invention, la cyclisation du composé C est avantageusement réalisée à l'aide de 2 à 3 équivalents d'alcoolate (exprimés par rapport à la quantité molaire de composé C), de préférence 2,2 équivalents.

10

L'invention a également pour objet un procédé de préparation du composé (I), caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'acylation du composé B (dans lequel R' est tel que défini ci-dessus), permettant d'obtenir le composé C, suivie d'une étape de cyclisation du composé C dans un mélange alcool/alcoolate, telle que définie
15 précédemment.

L'étape d'acylation du composé B est réalisée à l'aide d'un agent acylant permettant l'introduction des groupements R-CO- dans le composé C ; un tel agent acylant peut par exemple consister en un anhydride d'acide, tel que l'anhydride
20 acétique, ou en un chlorure d'acyle. On utilise avantageusement au moins trois équivalents d'agent acylant par rapport au composé B.

Selon un mode de réalisation de l'invention, le composé C est tel que R représente un groupe méthyle. Dans ce cas, la réaction d'acylation du composé B
25 consiste en une réaction d'acétylation, réalisée par exemple à l'aide d'anhydride acétique, dans un solvant tel que le dichlorométhane.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation du composé (I), caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'activation du composé A (D-glucose),
30 permettant d'obtenir le composé B, puis une étape d'acylation du composé B, suivie d'une étape de cyclisation du composé C, obtenu à l'issue de l'étape précédente, dans un mélange alcool/alcoolate en conditions anhydres.

L'étape d'activation du composé A peut être réalisée à l'aide d'un agent activant
35 tel que défini précédemment. On utilise ainsi avantageusement du chlorure de tosyle, dans un solvant tel que la pyridine.

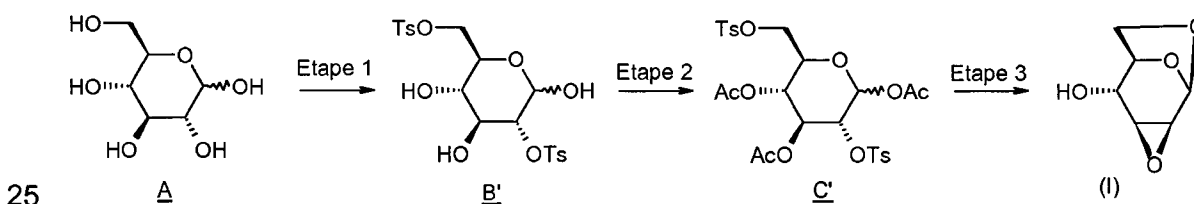
Le procédé selon l'invention permet l'obtention sélective du composé (I) (1,6:2,3-dianhydro- β -D-mannopyranose) en trois étapes à partir du D-glucose, notamment de par la faible basicité du milieu lors de la réaction de cyclisation de l'intermédiaire C, des conditions réactionnelles anhydres et du nombre d'équivalents de méthanolate de sodium utilisé.

Le composé (I) est obtenu, selon le procédé de l'invention, avec une sélectivité d'au moins 90% à partir de l'intermédiaire C. Le rendement chimique calculé sur produit isolé, c'est-à-dire après les diverses étapes de lavage, filtration, élimination de solvant requises pour son isolement, telles qu'il est classique de les mettre en œuvre en chimie organique, est d'au moins 60%.

Les réactions de transformation du D-glucose en intermédiaire B, puis de formation de l'intermédiaire C à partir du composé B, présentent un rendement chimique d'au moins 50% et 80%, respectivement.

L'invention est illustrée à l'aide des exemples qui suivent, qui détaillent un procédé de préparation du composé (I) conformément à l'invention, suivant le schéma 2 ci-dessous. Dans ces exemples, on utilise les abréviations suivantes : Me : méthyle ; Et : éthyle ; Ac : acétyle ; CCM : Chromatographie sur Couche Mince ; HPLC : High Performance Liquid Chromatography ; DMAP : 4-diméthylaminopyridine.

Schéma 2 :



Etape 1 : Préparation du composé B' (2,6-di-O-tosyl-glucopyranose)

Dans un réacteur de 6 litres sous azote, on introduit successivement 250 g (1,38 mol) de D-glucose (composé A) et 1240 ml de pyridine anhydre. On refroidit à -10°C, sous agitation. En parallèle, dans un deuxième réacteur, on prépare une solution pyridinique de chlorure de tosyle en dissolvant 529 g (2,78 mol) de chlorure de tosyle dans 1760 ml de pyridine anhydre. On coule ensuite la solution de chlorure de tosyle sur la solution de glucose préparée précédemment. On maintient sous agitation pendant

30

17 h à -10°C. On contrôle le taux d'avancement de la réaction par CCM (éluant CH₂Cl₂/MeOH 9/1 V/V pour la quantification des dérivés di- et tritosylés ; éluant CHCl₃/EtOH/AcOH/H₂O 48/40/8/4 V/V pour le suivi du D-glucose) et par HPLC, dans des conditions usuelles.

- 5 On concentre par distillation à 45-50°C sous vide. Lorsque le milieu s'épaissit et que le volume résiduel est d'environ 1000 ml, on charge 750 ml d'eau déminéralisée, on homogénéise et on distille ensuite environ 750 ml du mélange à une température d'environ 45-50°C sous environ 20 mm Hg (opération d'échange de solvant par distillation). On répète l'opération de distillation jusqu'à élimination de la pyridine.
- 10 Lorsque la température du réacteur est abaissée à 20°C, on ajoute 1000 ml de dichlorométhane et on homogénéise sous agitation. On introduit successivement 1000 ml d'eau déminéralisée et 100 ml d'acide chlorhydrique, on agite encore 30 minutes et après décantation on élimine la phase aqueuse acide. Ces manipulations sont répétées jusqu'à obtention d'un pH de la phase aqueuse voisin de 1. On introduit au mélange
- 15 précédent une solution composée de 1000 ml d'eau déminéralisée et de 100 g de NaCl. Le mélange est agité encore 30 minutes, on laisse décanter et on élimine ensuite la phase aqueuse. Ces manipulations sont répétées jusqu'à obtention d'un pH de la phase aqueuse de 5,0 à 5,5. On élimine ensuite le dichlorométhane par distillation à une température de 45°C jusqu'à obtention d'un volume résiduel de 625 ml, puis on élimine
- 20 l'eau par quatre opérations de distillation à cette même température, avec à chaque fois 625 ml de dichlorométhane.

Le rendement de l'étape 1 est de 64%.

25 Etape 2 : Préparation du composé C' (ou 1,3,4-tri-O-acétyl-2,6-di-O-tosyl glucose)

- On reprend le concentrat obtenu à l'issue de l'étape précédente par 625 ml de dichlorométhane (ajustement du volume réactionnel à 1300 ml). On ajoute 24 g de DMAP, puis 616 g d'anhydride acétique en 1 h 30 min., à une température de 20°C. On chauffe le milieu réactionnel à 43°C et on maintient sous agitation pendant environ 3 h.
- 30 Le taux d'avancement de la réaction est contrôlé par CCM (éluant : toluène/AcOEt 90/30 V/V). On refroidit le milieu réactionnel à 20°C et on introduit 1000 ml d'eau déminéralisée. On agite le milieu réactionnel pendant 30 min., on laisse décanter et la phase aqueuse acide est éliminée. On ajoute ensuite 1000 ml d'eau déminéralisée et 100 g de Na₂CO₃. A nouveau, on agite le milieu réactionnel pendant 30 min., on laisse
- 35 décanter et la phase aqueuse acide est éliminée. On procède une nouvelle fois à l'ajout de 1000 ml d'eau déminéralisée, suivi d'agitation pendant 30 min., décantation et

élimination de la phase aqueuse. On concentre ensuite la phase organique à un volume compris entre 875 ml et 1000 ml par élimination du dichlorométhane et distillation sous vide, puis on élimine le dichlorométhane par distillation sous vide au méthanol, en utilisant à chaque fois 500 ml de méthanol. On ajuste le volume réactionnel à 2000 ml
5 par ajout de méthanol, on refroidit le milieu réactionnel sous agitation à 0°C et on maintient cette température pendant 3 h. On filtre le précipité obtenu. On lave ensuite 3 fois le gâteau obtenu par clairçage avec 250 ml de méthanol à 0°C. Le produit ainsi obtenu (composé C') est séché sous pression réduite à 50°C et à poids constant.

Le rendement de l'étape 2 est de 95%, le composé C' obtenu présentant une
10 pureté de 93,4%, mesurée par titre HPLC.

Etape 3 : Préparation du composé (I)

Dans un réacteur de 6 litres, on introduit successivement 604 g du composé C' (0,98 mol) et 3600 ml de méthanol. On agite à une température de 20°C. On ajoute
15 ensuite 375,8 g de méthanolate de sodium (MeONa) 30%/méthanol, soit 2,12 mol de méthanolate. Le méthanol utilisé dans cette étape réactionnelle est anhydre (il contient moins de 200 ppm d'eau). On maintient sous agitation pendant 5 h à 20°C. On refroidit ensuite le milieu réactionnel à 0°C, puis on ajuste le pH à 6,5 par ajout de 13,5 ml d'acide chlorhydrique (36%).

20 La réaction de cyclisation du composé C' est sélective et se traduit par une conversion d'au moins 90% du composé C' en composé (I). Des étapes de lavage et d'élimination de solvants sont ensuite nécessaires pour obtenir le composé (I) sous forme isolée.

On concentre sous pression réduite à une température de 30°C jusqu'à obtenir
25 un volume résiduel de 980 ml, puis on ajoute 1600 ml d'acétate d'éthyle. On concentre ensuite sous pression réduite à une température de 60°C jusqu'à obtenir un volume résiduel de 966 ml. On introduit 980 ml d'acétate d'éthyle et on concentre sous pression réduite à une température de 30°C jusqu'à obtenir un volume résiduel de 980 ml. On introduit à nouveau 300 ml d'acétate d'éthyle, puis on concentre sous pression réduite à
30 une température de 30°C jusqu'à obtenir un volume résiduel de 980 ml (opérations à répéter encore deux autres fois). L'élimination du méthanol est suivie par l'indice de réfraction des dernières gouttes de distillat.

Lorsque tout le méthanol est remplacé par de l'acétate d'éthyle, on refroidit en 30 min. le milieu réactionnel à 0°C et on maintient sous agitation pendant 1 h à cette
35 température. On filtre la suspension obtenue, puis on lave par clairçage le gâteau, 4 fois et avec à chaque fois 300 ml d'acétate d'éthyle à 0°C. Les jus de filtration ainsi obtenus

sont réunis. On concentre sous pression réduite à une température de 25-30°C jusqu'à obtenir un volume résiduel de 780 ml.

Le rendement chimique de l'étape 3 est de 75 %.

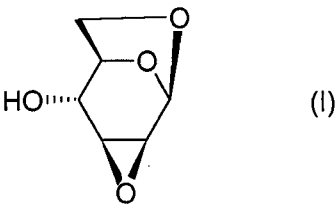
Les spectres RMN du proton et du carbone 13 du composé (I) sont enregistrés
5 sur un appareil Bruker 300 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés par rapport au tétraméthylsilane, à 0,01 ppm près pour le spectre du proton et à 0,1 ppm près pour le spectre du carbone 13. Les constantes de couplage sont données en valeur absolue en Hz à 0,5 Hz près.

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,67 (d, 1H, OH, $J_{4,\text{OH}}$ 5,5 Hz), 3,12 (d, 1H, H_3 , $J_{2,3}$ 3,4 Hz),
10 3,42 (dd, 1H, H_2 , $J_{2,3} = J_{2,1} = 3,0$ Hz), 3,69 à 3,77 (m, 2H, H_6 , H_6'), 3,89 (d, 1H, H_4 , $J_{4,\text{OH}}$ 5,5 Hz), 4,40 (dm, 1H, H_1 , $J_{1,2}$ 3,0 Hz).

RMN ^{13}C : 49,3: C_3 ; 54,3: C_2 ; 65,6: $\text{C}_{6,6'}$; 67,1: C_4 ; 97,7: C_1 ; 74,2: C_5 .

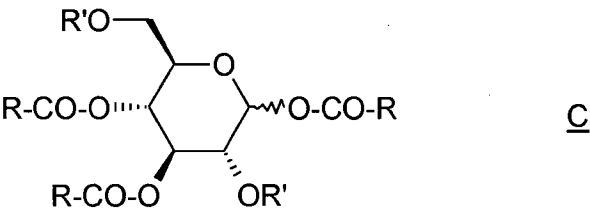
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation du composé (I) :



5

caractérisé en ce qu'il comprend une étape de cyclisation du composé C :



10

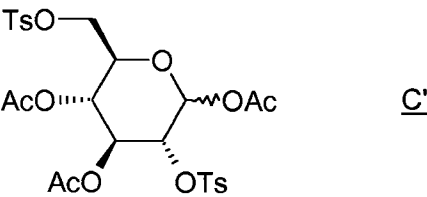
dans lequel R représente un groupe alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone et R' représente un agent activant, dans un mélange alcool/alcoolate en conditions anhydres.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé C est tel que R représente un groupe méthyle.

3. Procédé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que le composé C est tel que R' représente un groupe tosyle, mésyle ou benzènesulfonyle.

20

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le composé C répond à la formule C' :



25

dans laquelle Ac représente un groupe acétyle et Ts représente un groupe

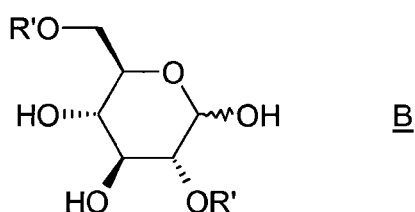
tosyle.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'étape de cyclisation est effectuée dans un mélange méthanol/méthanolate de sodium.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'étape de cyclisation est réalisée à l'aide de 2 à 3 équivalents d'alcoolate.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il comprend :

- une étape d'acylation du composé B :



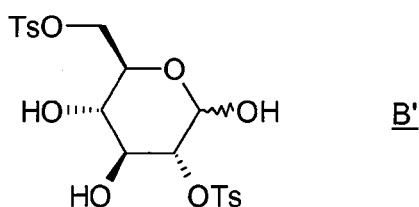
15

dans lequel R' est tel que défini dans la revendication 1, permettant d'obtenir le composé C tel que défini dans la revendication 1,

- suivie d'une étape de cyclisation du composé C, telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 6.

20

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le composé B est tel que R' représente un groupe tosyle et répond à la formule B' :



25

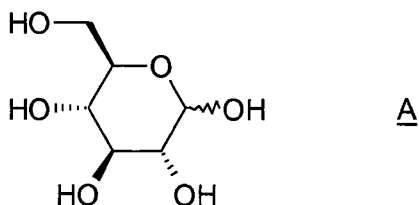
9. Procédé selon la revendication 7 ou la revendication 8, caractérisé en ce que l'étape d'acylation est une réaction d'acétylation.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que la réaction

d'acétylation est effectuée à l'aide d'anhydride acétique.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il comprend :

- 5 - une étape d'activation du composé A :



permettant d'obtenir le composé B tel que défini dans la revendication 7,

- 10 - suivie d'une étape d'acylation du composé B, telle que définie dans la revendication 7 ou la revendication 9, et permettant d'obtenir le composé C tel que défini dans la revendication 1,
- suivie d'une étape de cyclisation du composé C, telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 6.

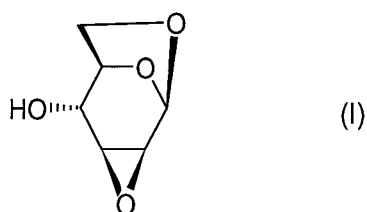
15

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'étape d'activation du composé A est réalisée à l'aide d'un halogénure de tosyle, de mésyle ou de benzènesulfonyle.

20

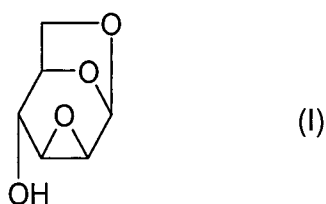
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE 1,6:2,3-DIANHIDRO- β -D-MANOPIRANOSA

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de 1,6:2,3-dianhidro- β -D-manopiranosas, designada de aquí en adelante « epóxido de Cerny » o « compuesto (I) » y que responde a la fórmula siguiente, en la que las rayas en negrilla representan los enlaces situados por encima del ciclo piranósico :



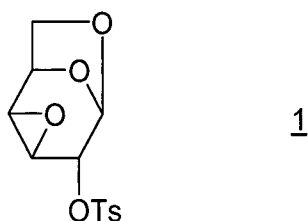
10

o además, según otra representación :

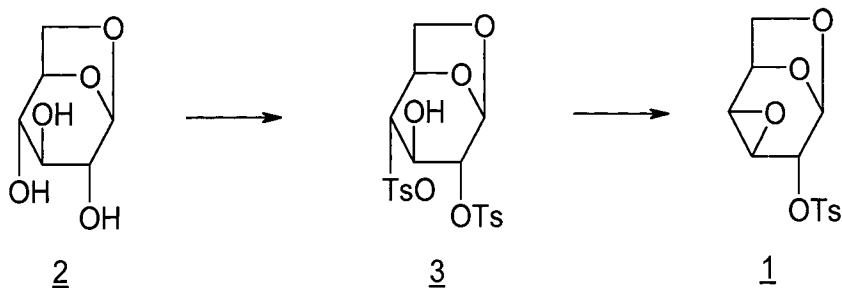


El compuesto (I), y más generalmente los compuestos de la familia de las 1,6:(2,3 y 3,4)-dianhidro- β -D-hexopiranosas, han sido descritos esencialmente por un químico checo, Miloslav Cerny. Se encuentran en la bibliografía tres vías de acceso al epóxido de Cerny (I) a partir del compuesto 1 (1,6:3,4-dianhidro-4-O-tosil- β -D-galactopiranosas):

20

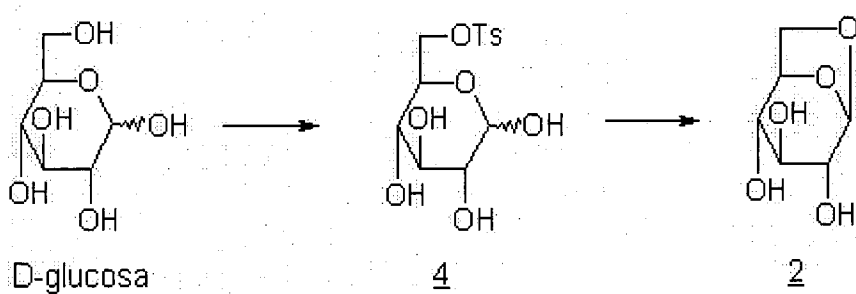


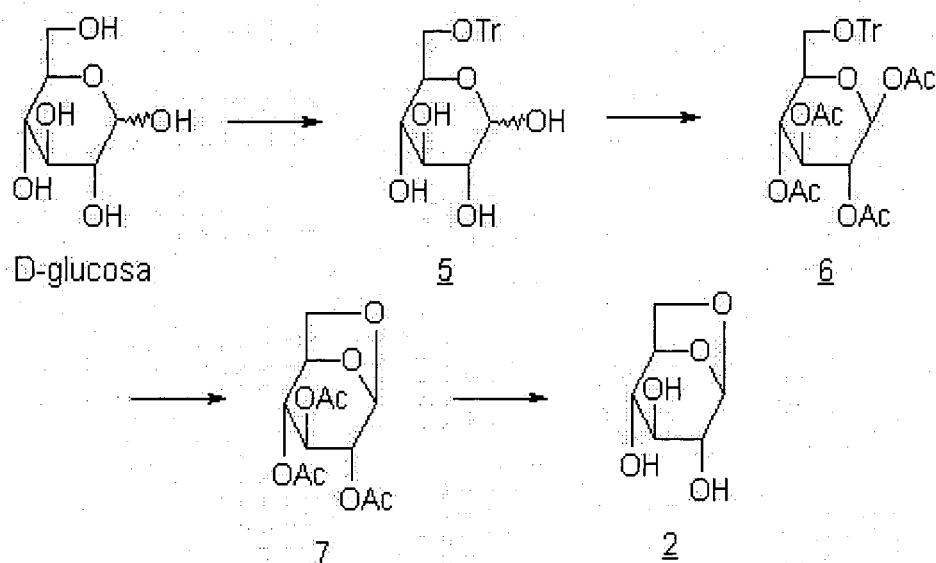
Se obtiene el compuesto 1 a partir del levoglucosano 2 (ó 1,6-anhidro- β -D-glucopiranosas), como se representa a continuación (M. Cerny *et al.*, Collect. Czech. Chem. Commun., 1961, vol. ,26, p. 2542-2550) :



El derivado ditosilado 3 (1,6-anhidro-2,4-di-O-tosil-β-D-glucopiranos) se obtiene selectivamente (80%). El 20% restante es esencialmente compuestos del derivado 5 tritosilado. El rendimiento global para la transformación del compuesto 2 en compuesto 1 es 55%.

Las vías de acceso al levoglucosano 2 son numerosas ; las más utilizadas industrialmente son, además de la pirolisis del almidón y de la celulosa descrita desde 10 los años 1960, las ciclaciones en medio básico o ácido de la D-glucosa, representadas a continuación :





Ciclación en medio ácido

5 : 6-O-tritil-D-glucopiranososa

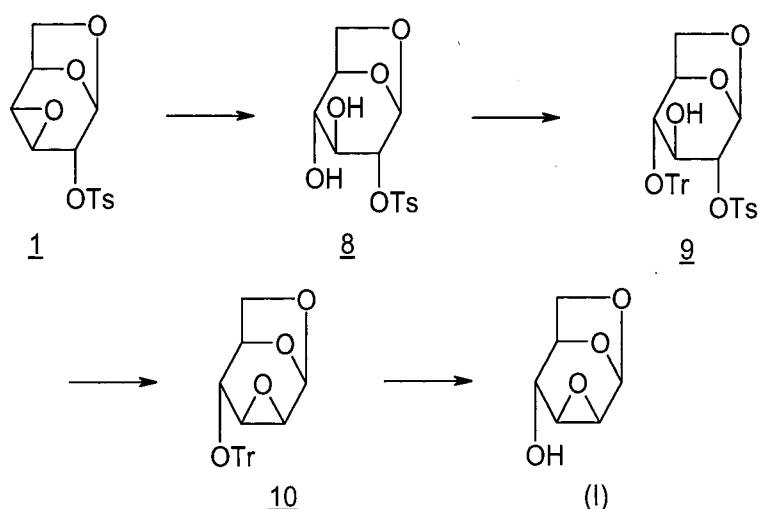
5

6 : 1,2,3,4-tetra-O-acetil-6-O-tritil- β -D-glucopiranososa

7 : 1,6-anhidro-2,3,4-tri-O-acetil- β -D-glucopiranososa

La ciclación en medio básico (M.A. Zottola *et al.*, J. Org. Chem., 1989, vol. 54, p. 6123-6125 ; M. Akagi *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 1962, vol. 10, p. 905-909) se traduce en un rendimiento bajo (15%). Además es necesario acetilar el levoglucosano 2 bruto para permitir su aislamiento. En cuanto a la vía de ciclación en medio ácido (M.V. Rao *et al.*, Carbohydrate Research, 1987, vol. 162, 141-144 ; R.L. Wistler *et al.*, Methods Carbohydr. Chem., 1972, vol. 6, p. 411-412 ; E. Zara-Kaczian *et al.*, 1982, vol. 111, no. 3, p. 271-283 ; E. Zara-Kaczian *et al.*, Acta Chemica Acad. Scient. Hung., 1978, vol. 96, no. 3, p. 311-313), se describe con un rendimiento mejor (70%), pero consta de dos etapas más.

Las tres vías de acceso al epóxido de Cerny (I) a partir del compuesto 1 son las siguientes.

Vía 1 :

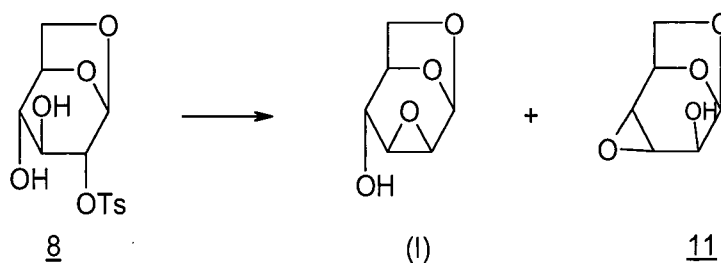
8 : 1,6-anhidro-2-O-tosil- β -D-glucopiranososa

9 : 1,6-anhidro-2-O-tosil-4-O-tritil- β -D-glucopiranososa

10 : 1,6:2,3-dianhidro-4-O-tritil- β -D-glucopiranososa

5

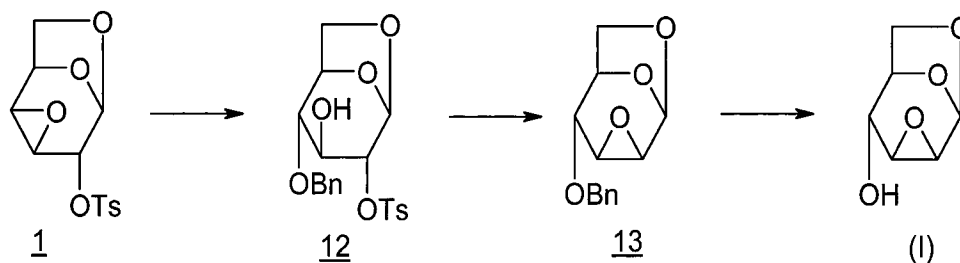
Además del número de etapas necesarias para conseguir el epóxido de Cerny (I), este encadenamiento consta, entre otras, de la dificultad de hidrolizar selectivamente la función anhidro-3,4 durante la primera etapa. El hidroxilo en posición 4 del derivado monotosilado 8 se protege con un grupo tritilo (Tr) con el fin de evitar la migración del epóxido durante la ciclación en presencia de etilato de sodio (EtONa).

Vía 2 :

15

Según M. Cerny *et al.* (Synthesis, 1972, 698-699), el epóxido de Cerny (I) puede obtenerse a partir del derivado 8 en presencia de resina Amberlite IRA 400 / OH^- . Sin embargo, un contacto prolongado con la resina conlleva la migración del epóxido en posición 3,4 y la formación del derivado 11 (1,6:3,4-dianhidro- β -D-altropiranososa). Persiste así la dificultad de obtener selectivamente el compuesto (I). El compuesto de partida 8 también es difícil de obtener selectivamente, como se ha mencionado anteriormente.

Vía 3 :



5

12 : 1,6-anhidro-4-O-bencil-2-O-tosil- β -D-glucopiranososa

13 : 1,6:2,3-dianhidro-4-O-bencil- β -D-manopiranososa

Esta variante permite la ciclación en derivado dianhidro 13 sin migración de epóxido (T. Trnka *et al.*, Collect. Czech. Chem. Commun., 1971, vol. 36, p. 2216-2225 ;

10 M. Cerny *et al.*, Collect. Czech. Chem. Commun., 1968, vol. 33, p. 1143-1156). Consta no obstante de un gran número de etapas para suministrar el epóxido de Cerny (I) a partir de la D-glucosa.

En conclusión, las tres vías de acceso descritas anteriormente para la
15 preparación del epóxido de Cerny (I) constan respectivamente de 10, 8 y 9 etapas a partir de la D-glucosa (utilizando, para la obtención del levoglucosano 2, la ciclación en medio ácido, que es la vía descrita con el mejor rendimiento) y tienen como rendimiento global, respectivamente para las vías 1, 2 y 3, 0,5%, 10% y 13%.

20 Por otra parte, V. Bailliez *et al.* han descrito en Synthesis, 2003, No. 7, 1015-1017 una vía de acceso a la 1,6:3,4-dianhidro- β -D-altropiranososa, que se acompaña de una formación minoritaria de 1,6:2,3-dianhidro- β -D-manopiranososa como sub-producto. Según estos autores, el epóxido de Cerny puede formarse a partir de un precursor previamente ciclado entre las posiciones 1 y 6, o bien puede obtenerse un precursor N-1 del epóxido
25 de Cerny acetilado en posición 4, a la altura de 5%, en varias etapas a partir de 1,3,4-tri-O-acetil-2,6-di-O-tosil glucosa sometida a alúmina, irradiación bajo microondas y per-O-acetilación.

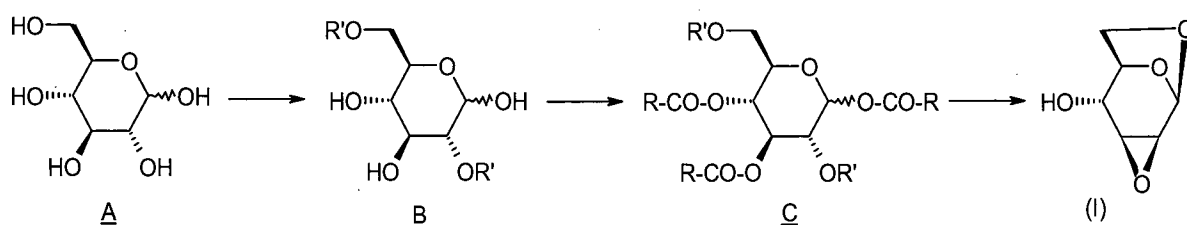
E.W. Holla *et al.* han descrito igualmente, en Synlett, 1992, 413-414, la utilización
30 de un precursor previamente ciclado entre las posiciones 1 y 6 para formar el epóxido de Cerny por reacción con metanolato de sodio, obteniéndose dicho epóxido mezclado con 1,6:3,4-dianhidro- β -D-altropiranososa.

Habida cuenta los costes de mano de obra y de las materias primas, y para una obtención del compuesto (I) a escala industrial, es necesario prever una síntesis más corta, que ofrezca un mejor rendimiento, y por lo tanto más rentable. Los Inventores han encontrado ahora una vía de acceso al compuesto (I) en tres etapas a partir de la D-glucosa, que satisface las necesidades mencionadas anteriormente.

El procedimiento según la invención comprende las etapas representadas a continuación en el esquema 1.

10

Esquema 1 :



15 La invención tiene así por objeto un procedimiento de preparación del compuesto (I), caracterizado porque comprende una etapa de ciclación del compuesto C en una mezcla alcohol/alcoholato, en condiciones anhidras.

20 En el compuesto C, R representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, y R' representa un agente activador, por ejemplo un grupo tosilo, mesilo o bencenosulfonilo.

En el sentido de la presente invención, y salvo mención diferente en el texto, se entiende por :

25 - « alquilo » : un grupo alifático saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo metilo ;

- « alcohol » : un compuesto de fórmula alquil-OH, en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente y comprende de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo el metanol ;

30 - « alcoholato » : la base conjugada del alcohol tal como se ha definido anteriormente, es decir, el anión que responde a la fórmula alquil-O⁻, que contiene un contra-ión de metal alcalino tal como el sodio ;

- « mezcla alcohol/alcoholato » : una mezcla de un alcohol con el alcoholato

correspondiente, por ejemplo una mezcla metanol/metanolato de sodio ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{ONa}$);

- « agente activador » : un agente que permite la salida del grupo saliente $-\text{OR}'$ y que favorece la reacción de ciclación entre las posiciones 1 y 6 del compuesto C, por ejemplo un grupo tosilo, mesilo, bencenosulfonilo o derivado de bencenosulfonilo, tal como un halogenuro de p-halógeno-bencilsulfonilo.

Según la invención, la ciclación del compuesto C se realiza ventajosamente mediante 2 a 3 equivalentes de alcoholato (expresados respecto a la cantidad molar de compuesto C), preferentemente 2,2 equivalentes.

La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación del compuesto (I), caracterizado porque comprende una etapa de acilación del compuesto B (en el que R' es tal como se ha definido anteriormente), que permite obtener el compuesto C, seguido de una etapa de ciclación del compuesto C en una mezcla alcohol/alcoholato, tal como se ha definido anteriormente.

La etapa de acilación del compuesto B se realiza mediante un agente acilante que permite la introducción de los grupos R-CO- en el compuesto C; dicho agente acilante puede consistir por ejemplo en un anhídrido de ácido, tal como anhídrido acético, o en un cloruro de acilo. Se utilizan ventajosamente al menos tres equivalentes de agente acilante respecto al compuesto B.

Según un modo de realización de la invención, el compuesto C es tal que R representa un grupo metilo. En este caso, la reacción de acilación del compuesto B consiste en una reacción de acetilación, realizada por ejemplo mediante anhídrido acético, en un disolvente tal como diclorometano.

La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación del compuesto (I), caracterizado porque comprende una etapa de activación del compuesto A (D-glucosa), que permite obtener el compuesto B, y una etapa de acilación del compuesto B, seguido de una etapa de ciclación del compuesto C, obtenido al final de la etapa anterior, en una mezcla alcohol/alcoholato en condiciones anhidras.

La etapa de activación del compuesto A puede realizarse mediante un agente activador tal como se ha definido anteriormente. Se utiliza así ventajosamente cloruro de

1/5

tosilo, en un disolvente tal como piridina.

El procedimiento según la invención permite la obtención selectiva del compuesto (I) (1,6:2,3-dianhidro- β -D-manopiranos) en tres etapas a partir de la D-glucosa, principalmente por la baja basicidad del medio durante la reacción de ciclación del intermedio C, las condiciones anhidras de la reacción y el número de equivalentes de metanolato de sodio utilizado.

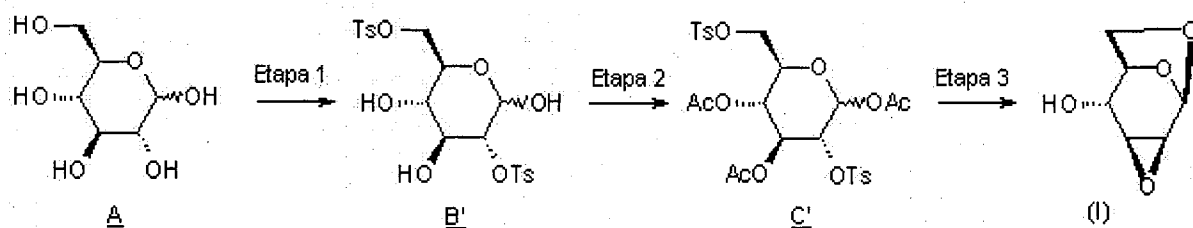
El compuesto (I) se obtiene, según el procedimiento de la invención, con una selectividad de al menos 90% a partir del intermedio C. El rendimiento químico calculado sobre el producto aislado, es decir después de las diversas etapas de lavado, filtración, eliminación de disolvente requeridas para su aislamiento, tales como las que aplican clásicamente en química orgánica, es de al menos 60%.

Las reacciones de transformación de la D-glucosa en intermedio B, y de formación del intermedio C a partir del compuesto B, presentan un rendimiento químico de al menos 50% y 80%, respectivamente.

La invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes, que detallan un procedimiento de preparación del compuesto (I) según la invención, según el esquema 2 siguiente. En estos ejemplos, se utilizan las abreviaturas siguientes : Me : metilo ; Et : etilo ; Ac : acetilo ; CCM : Cromatografía en Capa Fina ; HPLC : Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento ; DMAP: 4-dimetilaminopiridina.

Esquema 2 :

25



Etapa 1 : Preparación del compuesto B' (2,6-di-O-tosil-glucopiranos)

En un reactor de 6 litros bajo nitrógeno, se introducen sucesivamente 250 g (1,38 moles) de D-glucosa (compuesto A) y 1.240 ml de piridina anhidra. Se enfría a -10°C, con agitación. En paralelo, en un segundo reactor, se prepara una disolución

46

piridínica de cloruro de tosilo disolviendo 529 g (2,78 moles) de cloruro de tosilo en 1.760 ml de piridina anhidra. Se vierte la disolución de cloruro de tosilo sobre la disolución de glucosa preparada anteriormente. Se mantiene con agitación durante 17 h a -10°C. Se controla la tasa de avance de la reacción por CCM (eluyente CH₂Cl₂/MeOH 9/1 V/V para la cuantificación de los derivados di- y tritosilados ; eluyente CHCl₃/EtOH/AcOH/H₂O 48/40/8/4 V/V para el seguimiento de la D-glucosa) y por HPLC, en las condiciones habituales.

Se concentra por destilación a 45-50°C en vacío. Cuando el medio se espesa y el volumen residual es de aproximadamente 1.000 ml, se cargan 750 ml de agua desmineralizada, se homogeniza y se destilan aproximadamente 750 ml de la mezcla a una temperatura de aproximadamente 45-50°C bajo aproximadamente 20 mm Hg (operación de intercambio de disolvente por destilación). Se repite la operación de destilación hasta la eliminación de la piridina. Cuando la temperatura del reactor desciende a 20°C, se añaden 1.000 ml de diclorometano y se homogeniza con agitación.

Se introducen sucesivamente 1.000 ml de agua desmineralizada y 100 ml de ácido clorhídrico, se agita 30 minutos y después de decantar se elimina la fase acuosa ácida. Estas manipulaciones se repiten hasta la obtención de un pH de la fase acuosa cercano a 1. Se introduce en la mezcla anterior una disolución compuesta por 1.000 ml de agua desmineralizada y 100 g de NaCl. La mezcla se agita 30 minutos, se deja decantar y se elimina la fase acuosa. Estas manipulaciones se repiten hasta la obtención de un pH de la fase acuosa de 5,0 a 5,5. Se elimina el diclorometano por destilación a una temperatura de 45°C hasta la obtención de un volumen residual de 625 ml, y se elimina el agua por cuatro operaciones de destilación a esta misma temperatura, con 625 ml de diclorometano cada vez.

El rendimiento de la etapa 1 es 64%.

Etapas 2 : Preparación del compuesto C' (ó 1,3,4-tri-O-acetil-2,6-di-O-tosil glucosa)

Se recoge el concentrado obtenido al final de la etapa anterior con 625 ml de diclorometano (ajuste del volumen de reacción a 1.300 ml). Se añaden 24 g de DMAP, y 616 g de anhídrido acético en 1 h 30 min., a una temperatura de 20°C. Se calienta el medio de reacción a 43°C y se mantiene con agitación durante aproximadamente 3 h. La tasa de avance de la reacción se controla por CCM (eluyente : tolueno/AcOEt 90/30 V/V). Se enfría el medio de reacción a 20°C y se introducen 1.000 ml de agua desmineralizada. Se agita el medio de reacción durante 30 min., se deja decantar y la fase acuosa ácida se elimina. Se añaden 1.000 ml de agua desmineralizada y 100 g de

(4)

Na₂CO₃. De nuevo, se agita el medio de reacción durante 30 min., se deja decantar y la fase acuosa ácida se elimina. Se procede una vez más a la adición de 1.000 ml de agua desmineralizada, seguido de agitación durante 30 min., decantación y eliminación de la fase acuosa. Se concentra la fase orgánica a un volumen comprendido entre 875 ml y 1.000 ml por eliminación del diclorometano y destilación en vacío, y se elimina el diclorometano por destilación en vacío con metanol, utilizando cada vez 500 ml de metanol. Se ajusta el volumen de la reacción a 2.000 ml por la adición de metanol, se enfría el medio de reacción con agitación a 0°C y se mantiene esta temperatura durante 3 h. Se filtra el precipitado obtenido. Se lava 3 veces la torta obtenida por aclaramiento con 250 ml de metanol a 0°C. El producto así obtenido (compuesto C') se seca bajo presión reducida a 50°C y a peso constante.

El rendimiento de la etapa 2 es 95%, presentando el compuesto C' obtenido una pureza de 93,4%, medida por titulación HPLC.

15 Etapas 3 : Preparación del compuesto (I)

En un reactor de 6 litros, se introducen sucesivamente 604 g del compuesto C' (0,98 moles) y 3.600 ml de metanol. Se agita a una temperatura de 20°C. Se añaden 375,8 g de metanolato de sodio (MeONa) 30%/metanol, es decir 2,12 moles de metanolato. El metanol utilizado en esta etapa de reacción es anhidro (contiene menos de 200 ppm de agua). Se mantiene con agitación durante 5 h a 20°C. Se enfría el medio de reacción a 0°C, y se ajusta el pH a 6,5 por adición de 13,5 ml de ácido clorhídrico (36%).

La reacción de ciclación del compuesto C' es selectiva y se traduce en una conversión de al menos 90% del compuesto C' en compuesto (I). Las etapas de lavado y de eliminación de los disolventes son necesarias para obtener el compuesto (I) en forma aislada.

Se concentra bajo presión reducida a una temperatura de 30°C hasta obtener un volumen residual de 980 ml, y se añaden 1.600 ml de acetato de etilo. Se concentra bajo presión reducida a una temperatura de 60°C hasta obtener un volumen residual de 966 ml. Se introducen 980 ml de acetato de etilo y se concentra bajo presión reducida a una temperatura de 30°C hasta obtener un volumen residual de 980 ml. Se introducen de nuevo 300 ml de acetato de etilo y se concentra bajo presión reducida a una temperatura de 30°C hasta obtener un volumen residual de 980 ml (operaciones que se repiten dos veces más). La eliminación del metanol se sigue por el índice de refracción de las últimas gotas de destilado.

Cuando todo el metanol se reemplaza por acetato de etilo, se enfría en 30 min. el

medio de reacción a 0°C y se mantiene con agitación durante 1 h a esta temperatura. Se filtra la suspensión obtenida, se lava por aclaramiento de la torta, 4 veces y con 300 ml de acetato de etilo cada vez a 0°C. Los jugos de filtración así obtenidos se reúnen. Se concentra bajo presión reducida a una temperatura de 25-30°C hasta obtener un
5 volumen residual de 780 ml.

El rendimiento químico de la etapa 3 es 75 %.

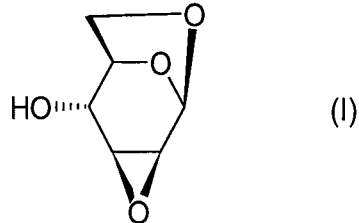
Los espectros RMN de protón y de carbono 13 del compuesto (I) se registran en un aparato Bruker 300 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan respecto al tetrametilsilano, con un error máximo de 0,01 ppm para el espectro de protón y un error
10 máximo de 0,1 ppm para el espectro de carbono 13. Las constantes de acoplamiento se proporcionan en valor absoluto en Hz con un error máximo de 0,5 Hz.

RMN ^1H (CDCl_3): 2,67 (d, 1H, OH, $J_{4,\text{OH}}$ 5,5 Hz), 3,12 (d, 1H, H_3 , $J_{2,3}$ 3,4 Hz), 3,42 (dd, 1H, H_2 , $J_{2,3} = J_{2,1} = 3,0$ Hz), 3,69 a 3,77 (m, 2H, H_6 , H_6'), 3,89 (d, 1H, H_4 , $J_{4,\text{OH}}$ 5,5 Hz), 4,40 (dm, 1H, H_1 , $J_{1,2}$ 3,0 Hz).

15 RMN ^{13}C : 49,3: C_3 ; 54,3: C_2 ; 65,6: $\text{C}_{6,6'}$; 67,1: C_4 ; 97,7: C_1 ; 74,2: C_5 .

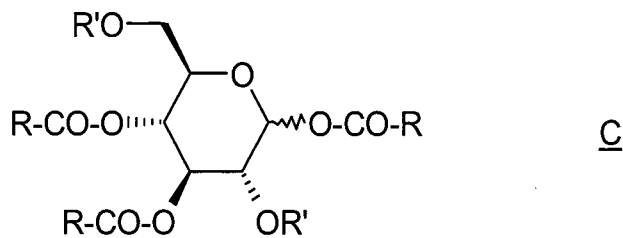
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación del compuesto (I) :



5

caracterizado porque comprende una etapa de ciclación del compuesto C :



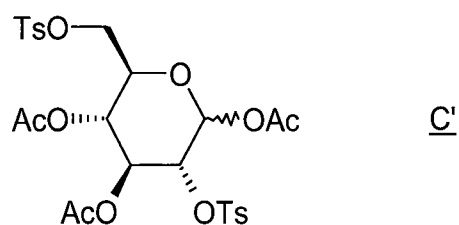
10

en el que R representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono y R' representa un agente activador, en una mezcla alcohol/alcoholato en condiciones anhidras.

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto C es tal que R representa un grupo metilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto C es tal que R' representa un grupo tosilo, mesilo o
20 bencenosulfonilo.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto C responde a la fórmula C' :



25

en la que Ac representa un grupo acetilo y Ts representa un grupo tosilo.

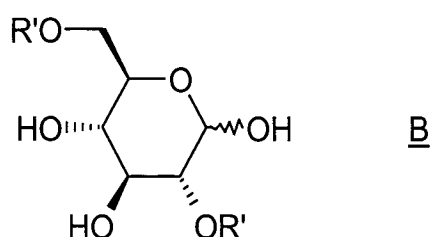
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la etapa de ciclación se efectúa en una mezcla metanol/metanolato de sodio.

6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la etapa de ciclación se realiza mediante 2 a 3 equivalentes de alcoholato.

10

7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende :

- una etapa de acilación del compuesto B :



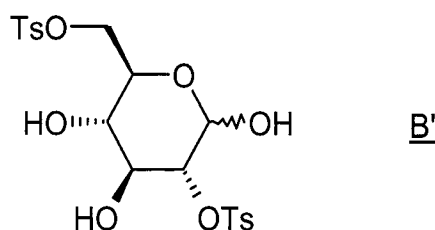
15

en el que R' es tal como se ha definido en la reivindicación 1, que permite obtener el compuesto C tal como se ha definido en la reivindicación 1,

- seguido de una etapa de ciclación del compuesto C, tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

20

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el compuesto B es tal que R' representa un grupo tosilo y responde a la fórmula B' :



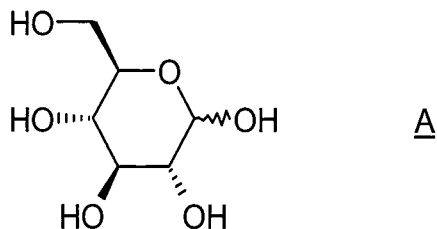
25

9. Procedimiento según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, caracterizado porque la etapa de acilación es una reacción de acetilación.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque la reacción de acetilación se efectúa mediante anhídrido acético.

11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque comprende :

- una etapa de activación del compuesto A :



10 que permite obtener el compuesto B tal como se ha definido en la reivindicación 7,

- seguido de una etapa de acilación del compuesto B, tal como se ha definido en la reivindicación 7 o la reivindicación 9, y que permite obtener el compuesto C tal como se ha definido en la reivindicación 1,

15 - seguido de una etapa de ciclación del compuesto C, tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque la etapa de activación del compuesto A se realiza mediante un halogenuro de tosilo, de mesilo o de bencenosulfonilo.

Resumen:

Procedimiento de preparación de 1,6:2,3-dianhidro- α -D-manopiranos, caracterizado porque comprende una etapa de ciclación del compuesto C en el que R representa un grupo alquilo y R' representa un agente activador, en una mezcla alcohol/alcoholato en condiciones anhidras.

10

15

20

25

30

35

53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2009/051729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D493/18 C07H19/01		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07H		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BAILLIEZ V ET AL: "A practical large-scale access to 1,6-anhydro-[beta]-D-hexopyranoses by a solid-supported solvent-free microwave-assisted procedure" SYNTHESIS 2003 DE, no. 7, 2003, pages 1015-1017, XP002526685 ISSN: 0039-7881 Table 1; composés 13, 15	1-12
A	E. WOLFGANG HOLLA, VOLKER SINNWELL, WERNER KLAFFKE: "Two Syntheses of 3-Azido-3-deoxy-D-mannose" SYNLETT, 1992, pages 413-414, XP002526686 Schéma page 413; composés 5 et 7	1-12
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 January 2010		Date of mailing of the international search report 22/01/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Baston, Eckhard

54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2009/051729

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MASUO AKAGI ET AL: "A new Synthesis of 1,6-Anhydro- D-glucopyranose (Levoglucozan)" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, no. 10, 1 January 1962 (1962-01-01), pages 905-909, XP009116335 ISSN: 0009-2363 cited in the application Graphique 3; page 909, lignes 6 à 10	1-12
A	MILJKOVIC D ET AL: "A CONVENIENT ROUTE TO 6 FUNCTIONALIZED DERIVATIVES OF D GLUCAL" CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 193, 1989, pages 275-278, XP002526687 ISSN: 0008-6215 Composé 5	1-12

55

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2009/051729

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D493/18 C07H19/01

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D C07H

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	BAILLIEZ V ET AL: "A practical large-scale access to 1,6-anhydro-[beta]-D-hexopyranoses by a solid-supported solvent-free microwave-assisted procedure" SYNTHESIS 2003 DE, no. 7, 2003, pages 1015-1017, XP002526685 ISSN: 0039-7881 Table 1; composés 13, 15	1-12
A	E. WOLFGANG HOLLA, VOLKER SINNWELL, WERNER KLAFFKE: "Two Syntheses of 3-Azido-3-deoxy-D-mannose" SYNLETT, 1992, pages 413-414, XP002526686 Schéma page 413; composés 5 et 7	1-12
	----- -/-	

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

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"C" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 janvier 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/01/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Baston, Eckhard

56

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

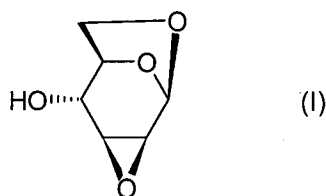
Demande internationale n°
PCT/FR2009/051729

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	MASUO AKAGI ET AL: "A new Synthesis of 1,6-Anhydro- D-glucopyranose (Levogluconan)" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, no. 10, 1 janvier 1962 (1962-01-01), pages 905-909, XP009116335 ISSN: 0009-2363 cité dans la demande Graphique 3; page 909, lignes 6 à 10 -----	1-12
A	MILJKOVIC D ET AL: "A CONVENIENT ROUTE TO 6 FUNCTIONALIZED DERIVATIVES OF D GLUCAL" CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 193, 1989, pages 275-278, XP002526687 ISSN: 0008-6215 Composé 5 -----	1-12

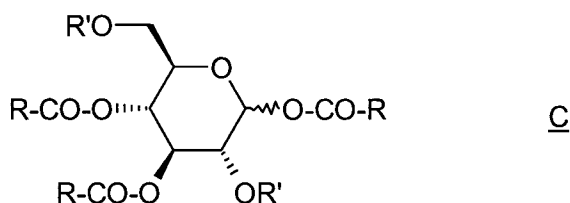
(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 493/018
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS
(30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País	(72) Inventor(es) PIERRE-JEAN GROSSI Y OTROS
08/05062 16/09/2008 FR	(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 16/04/2011	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 25/03/2010
Fecha de presentación de la solicitud: 15/09/2009	N° publicación: WO 2010/031953 A1
No. de solicitud PCT/FR2009/051729	
(54) Título: PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE 1,6:2,3-DIANHIDRO-β-D-MANOPIRANOSA	

Reivindicación(es):

1. Procedimiento de preparación del compuesto (I) :



caracterizado porque comprende una etapa de ciclación del compuesto C :

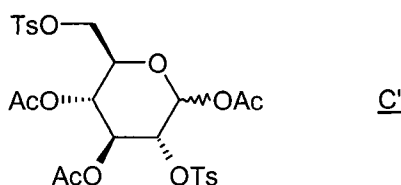


en el que R representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono y R' representa un agente activador, en una mezcla alcohol/alcoholato en condiciones anhidras.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto C es tal que R representa un grupo metilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto C es tal que R' representa un grupo tosilo, mesilo o bencenosulfonilo.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto C responde a la fórmula C' :

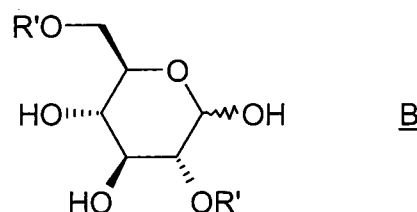


en la que Ac representa un grupo acetilo y Ts representa un grupo tosilo.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la etapa de ciclación se efectúa en una mezcla metanol/metanolato de sodio.

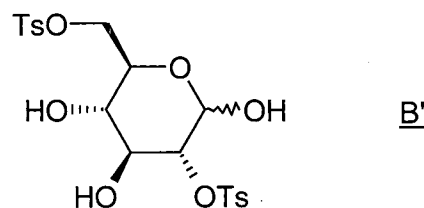
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la etapa de ciclación se realiza mediante 2 a 3 equivalentes de alcoholato.

7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende :
- una etapa de acilación del compuesto B :

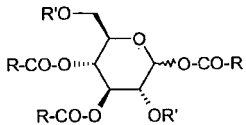


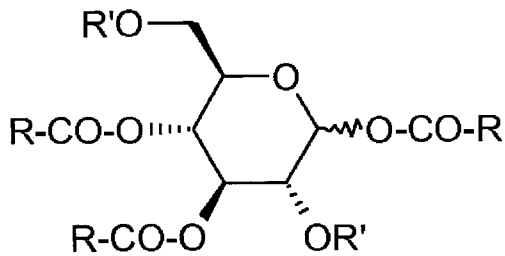
en el que R' es tal como se ha definido en la reivindicación 1, que permite obtener el compuesto C tal como se ha definido en la reivindicación 1,
- seguido de una etapa de ciclación del compuesto C, tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el compuesto B es tal que R' representa un grupo tosilo y responde a la fórmula B' :

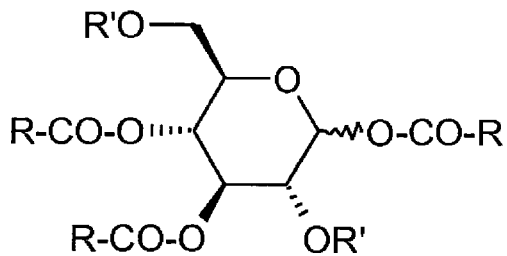


9. Procedimiento según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, caracterizado porque la etapa de acilación es una reacción de acetilación.





C



C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

59

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0015593
		Bogotá D.C., Febrero 21 de 2011 - 16:45:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	142703304	21/02/2011	34.450.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-030032- -00000-0000

Fecha: 2011-03-11 11:13:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

CÓDIGO: 14775-041-171-3

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

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

Febrero 21 de 2011 - 16:45:30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

80

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0015594
	Bogotá D.C., Febrero 21 de 2011 - 16:45:23	

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	142703304	21/02/2011	34.450.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
			\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-030032- -00000-0000
 Fecha: 2011-03-11 11:13:54 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

COLO: 14775-841-171-3

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

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

Febrero 21 de 2011 - 16:45:30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0021139

Bogotá D.C., Marzo 08 de 2011 - 06:26:54

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411748352	07/03/2011	29.679.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-030032- -00000-0000

Fecha: 2011-03-11 11:13:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

Código: 14775-841-571-3

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

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

Marzo 8 de 2011 - 06:27:01

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT

☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	11 030032
	Solicitud internacional	PCT/FR2009/051729
	Fecha inicio fase nacional	16/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	08175

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

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

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

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

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

20 MAYO 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11