



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-109274- -00000-0000

Fecha: 2011-08-26 12:29:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

SOLICITUD

## **PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.** \_\_\_\_\_

54. **TÍTULO** \_\_\_\_\_

UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA  
Y LA PREPARACIÓN DEL MISMO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** \_\_\_\_\_

71. **SOLICITANTE** LES LABORATOIRES SERVIER

**DOMICILIO** 35 RUE DE VERDUN 92284, FRANCIA

74. **APODERADO** MARÍA VICTORIA LIEBBE LOZANO

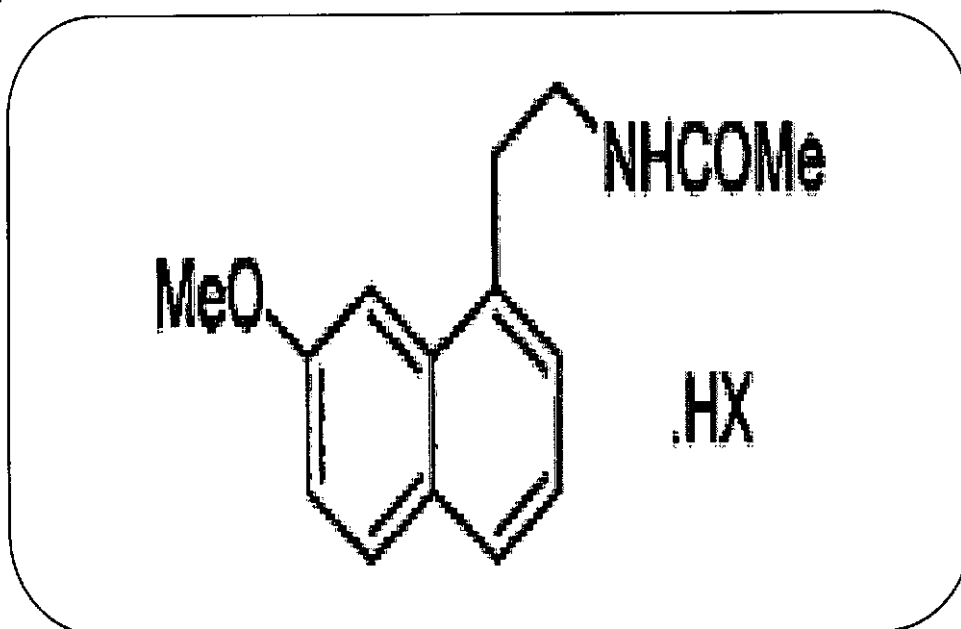
22. **BOGOTÁ, D.C.,** AGOSTO 2011

| <br><b>Industria y Comercio</b><br><b>SUPERINTENDENCIA</b>                                                                                   | <b>PETI</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p style="text-align: center;">SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</p> <div style="text-align: center;"> <br/> <b>No. 11-109274- -00000-0000</b> </div> <p>             Fecha: 2011-08-26 12:29:55    Dep. 2020 DIR.NUEVASCR<br/>             Tra. 11 PATENTE IYII    Eve: 379 FASENACIONALII<br/>             Act. 411 PRESENTACION    Folios: 46           </p> |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|--------------------------|-------|------------|----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| <b>FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES</b><br><b>PCT</b><br><b>ENTRADA EN FASE NACIONAL</b>                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>SOLICITUD DE:</b>                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención         </div> <div> <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad         </div> </div> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Capítulo I         </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Capítulo II         </div> </div>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>2</b>                                                                                                                                                                                                                      | <b>SOLICITANTE</b><br>Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER<br>Dirección: 35 RUE DE VERDUN 92284<br>Nacionalidad o Domicilio: FRANCIA<br>Lugar de Constitución: FRANCIA<br>Teléfono: 01.55.72.60.00    Fax: 01.55.72.13<br>E-mail:                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br><div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> C.C.<br/> <input type="checkbox"/> C.E.         </div> <div> <input type="checkbox"/> NIT<br/> <input type="checkbox"/> Otro         </div> </div> Cúal _____<br>Número _____                                                                                                                                                       |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>3</b>                                                                                                                                                                                                                      | <b>REPRESENTANTE O APODERADO</b><br>Nombre: MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO<br>Dirección: CALLE 122 # 48-11 Bogotá<br>Teléfono: 742 01 91    Fax: 742 01 93<br>E-mail:                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br><div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> C.C.<br/> <input type="checkbox"/> C.E.         </div> <div> <input type="checkbox"/> NIT<br/> <input type="checkbox"/> Otro         </div> </div> Cúal _____<br>Número <u>51.819.220</u> TP <u>54.845</u>                                                                                                               |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder): _____                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>4</b>                                                                                                                                                                                                                      | <b>INVENTOR (ES)</b><br>(72)<br>Nombre: VER ANEXO # 8<br>Dirección:<br>Nacionalidad o Domicilio:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>5</b>                                                                                                                                                                                                                      | <b>PCT (86)</b><br>Solicitud Internacional No. <u>PCT-CN2010-070780</u> Fecha <u>26-02-2010</u><br>Publicación internacional No. <u>WO 2010-097052 A1</u> Fecha <u>02-09-2010</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>6</b>                                                                                                                                                                                                                      | <b>Título (54)</b> <u>UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA Y LA PREPARACION DEL MISMO.</u><br>_____<br>_____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>7</b>                                                                                                                                                                                                                      | <b>Clasificación internacional (51)</b><br>_____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>8</b>                                                                                                                                                                                                                      | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">(33) País de Origen</th> <th style="width: 30%;">(32) Fecha</th> <th style="width: 40%;">(31) Número de Solicitud</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CHINA</td> <td>27-02-2009</td> <td>200910046782.1</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud | CHINA | 27-02-2009 | 200910046782.1 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| (33) País de Origen                                                                                                                                                                                                           | (32) Fecha                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | (31) Número de Solicitud                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CHINA                                                                                                                                                                                                                         | 27-02-2009                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 200910046782.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>9</b>                                                                                                                                                                                                                      | <b>Comprobante de pago No.</b> <u>11-0080464</u> <b>Fecha</b> <u>22-08-2011</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |            |                          |       |            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE MARIA VICTORIA LIEBEE

FIRMA

C.C. 51.819.220

TP 54.845

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

|                                                                                  |                                                                                     |                        |                          |                   |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO                                         |                                                                                     |                        |                          |                   |                          |
| PATENTE                                                                          | <input checked="" type="checkbox"/>                                                 | MODELO DE UTILIDAD     | <input type="checkbox"/> | DISEÑO INDUSTRIAL | <input type="checkbox"/> |
| SOLICITANTES, RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES <u>LES LABORATOIRES SERVIER</u> |                                                                                     |                        |                          |                   |                          |
| DOMICILIO                                                                        | <u>FRANCIA</u>                                                                      |                        |                          |                   |                          |
| APODERADO                                                                        | <u>MARIA VICIORIA LIFBEE LOZANO</u>                                                 |                        |                          |                   |                          |
| TITULO                                                                           | <u>UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA Y LA PREPARACION DEL MISMO</u> |                        |                          |                   |                          |
|                                                                                  | CLASIFICACION _____                                                                 |                        |                          |                   |                          |
| EXPEDIENTE No.                                                                   | _____                                                                               | FECHA DE SOLICITUD     | _____                    | ROLLO MICROFILM   | _____                    |
| CERTIFICADO No.                                                                  | _____                                                                               | FECHA DE CONCESION     | _____                    | VIGENCIA DESDE    | _____ HASTA _____        |
| PRORROGA                                                                         | _____                                                                               | CAMBIO DE NOMBRE _____ |                          |                   |                          |
| TRASPASO A                                                                       | _____                                                                               |                        |                          |                   |                          |
| INVENTOR (ES)                                                                    | _____                                                                               |                        |                          |                   |                          |
| OTROS                                                                            | _____                                                                               |                        |                          |                   |                          |

**ANEXO No. 1**

**COMPROBANTE DE PAGO DE LA TASA DE PRESENTACION DE LA  
SOLICITUD**

UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA Y LA PREPARACION DEL  
MISMO

LES LABORATOIRES SERVIER

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0080464

Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 11:59:38

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.

NI 830.042.424

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO      |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 133490114 | 22/08/2011 | 1.466.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                  | VR. UNIDITARIO | VR. CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------------|----------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 110 PTC SOLICITUD 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. 11-109274- -00000-0000

Fecha: 2011-08-26 12:29:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

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

Web: [www.slc.gov.co](http://www.slc.gov.co) e-mail: [info@slc.gov.co](mailto:info@slc.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 22 de 2011 - 11:59:39

## **ANEXO No. 2**

---

### **DOCUMENTO QUE ACREDITA LA EXISTENCIA Y REPRESENTACION DEL SOLICITANTE**

UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA Y LA PREPARACION DEL  
MISMO

---

LES LABORATOIRES SERVIER

---



22 JUL. 2011

085 480 796 R.C.S. NANTERRE  
Nos références : Borne1  
(1988 B 02123)

2w38-Sip1-1  
Colombu

### Extrait Kbis

## IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 07 Juillet 2011

### IDENTIFICATION

Dénomination sociale : **LES LABORATOIRES SERVIER**  
Sigle : **Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -**  
Numéro d'identification : **085 480 796 R.C.S. NANTERRE**  
Numéro de gestion : **1988 B 02123**  
Date d'immatriculation : **01 Juin 1988**

### RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

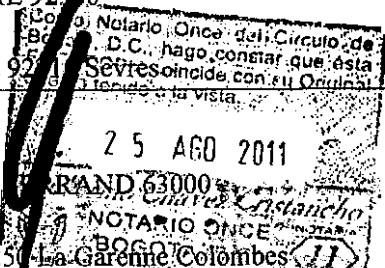
Forme juridique : **Société par actions simplifiée**  
Au capital de : **34 500 852,00 Euros**  
Adresse du siège : **22 Rue Garnier 92200 Neuilly-sur-Seine**  
Durée de la société : **Jusqu'au 30 NOVEMBRE 2047**  
Date d'arrêt des comptes : **30 Septembre**  
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif : **Au Greffe du Tribunal de Commerce de ORLEANS le 28 Janvier 1949**  
Publication : **L'ES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS du 29 Janvier 1949**  
Transfert de : **ORLEANS**  
Dépôt de l'acte : **Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE le 03 Novembre 1995 sous le numéro 25805**  
Publication au Greffe du nouveau siège : **Journal La Gazette du Palais du 24 Octobre 1995**

### ADMINISTRATION

Président : **SERVIER SAS**  
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)  
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex  
Forme juridique Société par actions simplifiée  
représentée par : **Monsieur SERVIER JACQUES**  
né(e) le 09/02/1922 à VATAN 36150  
de nationalité Française  
**DEMEURANT 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY SUR SEINE**

Vice président : **Madame BANZET MARIE-NOELLE**  
né(e) le 20/12/1951 à COURBEVOIE 92400  
de nationalité Française  
demeurant 9 Rue Freville Le Vingt 92110

Directeur général délégué et pharmacien responsable : **Madame MAILLÈRE Patricia**  
nom d'usage **PERCHELET**  
né(e) le 30/08/1959 à CLERMONT 63000  
de nationalité Française  
demeurant 61 Rue Du Château 92250 La Garenne Colombes





**Extrait Kbis**

**IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES**

Extrait au 07 Juillet 2011

|                                   |                                                                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Commissaire aux comptes titulaire | Monsieur DUVERNOIS STEPHANE<br>né(e) le 13/07/1953 à PARIS 75<br>de nationalité Française<br>demeurant 111 Rue Cardinet 75017 Paris |
| Commissaire aux comptes suppléant | DUVERNOIS ET ASSOCIES SA<br>(412 029 357 R.C.S. PARIS)<br>111 Rue Cardinet 75017 Paris<br>Forme juridique Société anonyme           |

**RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE**

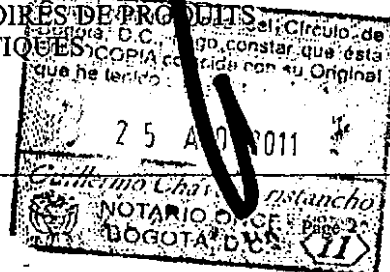
|                                        |                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Origine de la société :                | Transfert du siège et de l'établissement principal<br>905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY<br>à compter du 20 Octobre 1995<br>ancien numéro R.C.S. 000054B79 |
| Origine du fonds ou de l'activité :    | Création d'un fonds de commerce                                                                                                                       |
| Activité :                             | Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques                                                                                 |
| Nom commercial :                       | SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL                                                                                                               |
| Adresse de l'établissement principal : | 22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine                                                                                                                |
| Commencement d'activité le :           | 01 Décembre 1948                                                                                                                                      |
| Mode d'exploitation :                  | Exploitation directe                                                                                                                                  |

**OBSERVATIONS**

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13 Juillet 1996 , numéro 24322 | Fusion avec les sociétés : Ardix 1 rue Carle Hebert 92400 Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 _ laboratoires Biopharmaceutiques de France (Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 542 073 499 et Euthérapie 27.29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 642 020 036 à compter du 29 mars 1996 |
| 18 Août 2000 , numéro 56121    | Fusion-absorption de la société Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) - à compter du : 29-06-2000--                                                                                                                                                                                                                                       |
| 17 Octobre 2001 , numéro 73636 | Fusion absorption de la société Adir et compagnie (329 211 650 Rcs Nanterre) à compter du 31 août 2001 -                                                                                                                                                                                                                               |

**ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE**

|                                     |                                                                       |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Adresse :                           | 35 Rue De Verdun 92284 Suresnes Cedex                                 |
| Nom commercial :                    | SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL                               |
| Activité :                          | EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES |
| Commencement d'activité le :        | 17 Mai 2002                                                           |
| Origine du fonds ou de l'activité : | Création d'un fonds de commerce                                       |
| Mode d'exploitation :               | Exploitation directe                                                  |



22 JUL. 2011

### Extrait Kbis

#### IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au: 07 Juillet 2011

Adresse : 6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex  
Activité : Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires pharmaceutiques.  
Commencement d'activité le : 01 Septembre 2006  
Origine du fonds ou de l'activité : Création d'un fonds de commerce.  
Mode d'exploitation : Exploitation directe

#### ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Greffes de ORLEANS (4502)  
Etablissement Secondaire

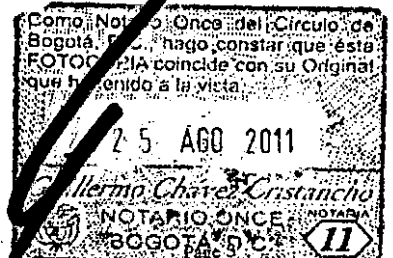
Extrait délivré à NANTERRE le 08 juillet 2011 sur 3 page(s)

Le Greffier, *[Signature]*



*Fin de l'extrait*

1. République française  
Le présent acte public  
2. a été signé par *[Signature]*  
3. agissant en qualité de *[Signature]*  
4. est revêtu du sceau/tirage de *[Signature]*  
Commerce  
5. à **VERSAILLES**  
6. le **22 JUL. 2011**  
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Versailles  
8. sous le n° *11.966*  
9. sceau : *[Signature]*  
10. Signature : *[Signature]*



Je soussigné, *[Signature]*, confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du tirage du document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu.

ANEXO No. 3

PODER

UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA Y LA PREPARACION DEL MISMO

LES LABORATOIRES SERVIER



## PODER

Yo, abajo firmado, actuando en nombre y representación de **LES LABORATOIRES SERVIER**, sociedad domiciliada en **35 rue de Verdun F-92284 en Francia**, por el presente confiero poder a **MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO**, tpa. 54.845; y **CLAUDETTE VERNOT**, tpa. 57.111 domiciliada en la Carrera 11 No. 86-32 Oficina 101 de Bogotá D.C., Colombia, para que: (1) representen a la poderdante ante cualquier corporación, funcionarios o empleados del orden judicial o del administrativo en cualquiera juicio, actuación, actos, diligencias o gestiones en que la poderdante tenga que intervenir directa o indirectamente, sea como demandante, o como demandada, o como coadyuvante de cualquiera de las partes; sea para iniciar o seguir tales juicios, actuaciones, actos diligencias o gestiones, y (2) para obtener la protección de la poderdante en sus asuntos, a cuyo efecto autorizamos a las apoderadas para que nos representen ante cualquier entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial; particularmente para adelantar todas las gestiones tendientes a la obtención de los derechos de Propiedad Intelectual que se soliciten ante la Superintendencia de Industria y Comercio (3) y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir y renunciar.

Dado y firmado hoy \_\_\_\_\_

En \_\_\_\_\_

Por \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

### DECLARATION DE SIGNATURE

Je soussigné, **Christine F. F. F.**, Notaire, déclare que la signature ci-dessus est celle de la personne désignée dans le présent acte, et que je n'ai pas connaissance de la signature d'un tiers pour lequel elle aurait été faite.

## POWER OF ATTORNEY

I, the undersigned, acting in representation of **LES LABORATOIRES SERVIER**, domiciled in **35 rue de Verdun F-92284 Suresnes Cedex in France**, hereby grant to **MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO**, tpa. 54.845; and **CLAUDETTE VERNOT**, tpa. 57.111 domiciled at Carrera 11 No. 86-32 Office 101 in Bogotá, Colombia, Power of Attorney to; (1) represent the grantor before any corporations, officials or employees of the Courts or the administration in any suits and proceedings or acts where the grantor has to intervene as plaintiff or defendant or as adjuvant of any part; be it to institute or follow up with those suits or proceedings or acts; (2) to obtain the protection of the grantor in your matters, which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial; in special to conduce all the steps necessary to obtain registries related with Intellectual Property requested before the Superintendence of Industry and Commerce (3) and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit of the facts of the case, desist, cancel, receive and renounce.

Given and signed this \_\_\_\_\_

In \_\_\_\_\_  
By **Christine F. F. F.** proxy for Les Laboratoires Servier

Signature \_\_\_\_\_



**APOSTILLE**  
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française Colombie

Le présent acte prouvé

2. a été signé par Monsieur FERNAN RODRIGUEZ

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau n° 14969

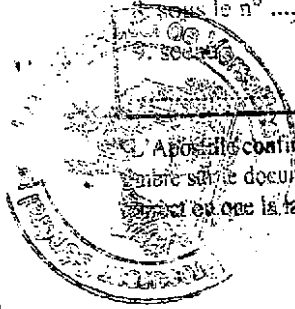
Attesté

5. le 29 juin 2011

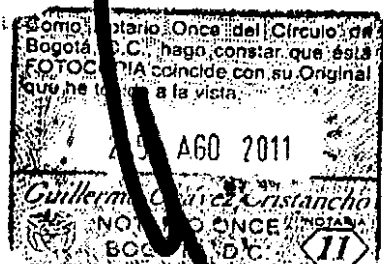
7. par le Procureur général près la Cour d'Appel de Versailles Subel

8. sous le n° 14969

10. Signature :



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



# CERTIFICADO NOTARIAL

El suscrito \_\_\_\_\_  
debidamente nombrado Notario Público, por la  
presente certifico que:

He visto los siguientes documentos:

1. Escritura de constitución de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, de conformidad con las leyes de **FRANCIA**.
2. Documento en el que se señala que la señora **Christine Brunel** esta autorizada por **LES LABORATOIRES SERVIER** para representarla y actuar en su nombre.

Los documentos anteriores prueban lo siguiente:

1. Que **LES LABORATOIRES SERVIER** fue constituida y existe de conformidad con las leyes de **FRANCIA**.
2. Que la dirección registrada de las oficinas de **LES LABORATOIRES SERVIER** es 35 rue de Verdun F-92284 SURESNES Cedex (Francia)
3. Que **LES LABORATOIRES SERVIER**, está desarrollando sus actividades empresariales y que el propósito por el que se otorga el presente poder está comprendido en el objeto social de la compañía.
4. Que **Christine Brunel** está autorizada para otorgar el presente poder.

En fe de lo cual, suscribo el presente en mi nombre y estampo el sello de la mencionada Notaría. (Si aplica estampar el sello)

Ciudad Sèvres

País Francia

Firma \_\_\_\_\_

Nota: Tanto el poder como el certificado notarial deben ser: 1) otorgados ante Notaría; 2) la firma del Notario debe ser certificada por la corporación respectiva que está en capacidad de afirmar que el Notario que firma dicho documento se encuentra registrado o certificado, y; 3) se requiere la legalización o apostilla de los documentos.



# NOTARIAL CERTIFICATE

**M<sup>e</sup> GUILLERMAIN**, Notary Public, certify:

That I have seen the following documents:

1. Deed of incorporation of **LES LABORATOIRES SERVIER** according to the laws of **FRANCE**.
2. Document evidencing that **Mrs. Christine Brunel** are duly authorized by **LES LABORATOIRES SERVIER** to represent it and to act on its behalf.

That the above documents prove:

1. That **LES LABORATOIRES SERVIER** was incorporated and exists in accordance with the laws of **FRANCE**.
2. That the registered domicile of **LES LABORATOIRES SERVIER** is 35, rue de Verdun F-92284 SURESNES Cedex (France)
3. That **LES LABORATOIRES SERVIER** is developing its corporate or company activities and that the purpose for which the present power of attorney is granted is comprised within the company's purposes.
4. That **Christine Brunel** is authorized to grant the present power of attorney.

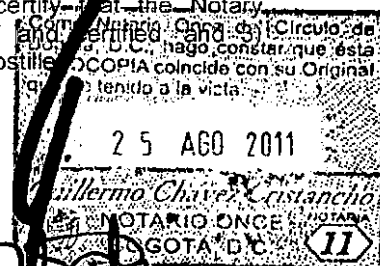
In faith of which, I signed the present in my behalf and stamp the seal of the mentioned Notary (If applied to stamp seal)

City Sèvres

Country Francia

Signed **François GUILLERMAIN**

Note: Both the power of attorney and the notarial certificate need to be executed: 1) Before the Notary public; 2) the signature of the Notary public needs to be certified by the corporation or association entitled to certify that the Notary public is duly registered and certified, and 3) the signature of the Notary public should be legalized or apostilled. COPIA coincide con su Original.



*[Handwritten signature]*

## ANEXO No. 4

---

### TRADUCCION SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD – DESCRIPCION DE LA INVENCION

UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA Y LA PREPARACION DEL  
MISMO

LES LABORATOIRES SERVIER

---

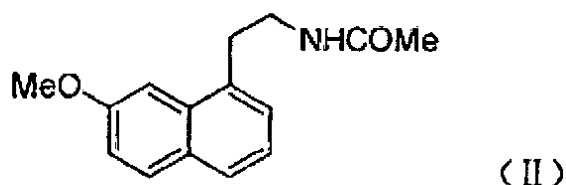
## Un Complejo de Haluro de Hidrógeno de Agomelatina y la Preparación del Mismo

### Campo Técnico

La presente invención se refiere a un complejo de agomelatina y a la preparación del mismo.

### Antecedentes Técnicos

La estructura de la agomelatina (1), con el nombre químico N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]-acetamida, se muestra por la fórmula II siguiente. Está comercializada con el nombre comercial de Valdoxan por la empresa francesa Servier como un agonista de melatonina y antagonista del receptor 5HT<sub>2C</sub>, para el tratamiento de depresión, mejora del sueño y mantenimiento de la función sexual.



A la vista de su valor farmacéutico, es importante entonces ser capaces de producir el compuesto o un complejo de éste con una pureza, solubilidad mejores y un rendimiento más reproducible.

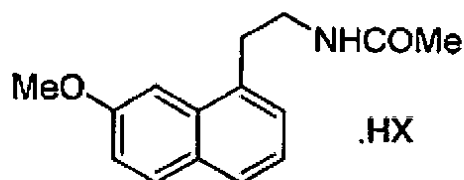
### Resumen de la Invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar un complejo de haluro de hidrógeno de agomelatina, que es más soluble, más estable, y tiene una pureza mayor, lo que le hace más adecuado para usarse en preparaciones farmacéuticas que contienen agomelatina. Un objetivo

adicional de la presente invención es proporcionar un método de preparación de dicho complejo de haluro de hidrógeno de agomelatina.

Cuando los presentes inventores intentaron purificar el producto agomelatina, encontraron sorprendentemente que la agomelatina puede formar un complejo físicamente y químicamente estable cuando se mezcla con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), y ácido yodhídrico (HI). Dicho complejo es adecuado para la preparación de composiciones farmacéuticas. Sin embargo, cuando se usaron otros ácidos inorgánicos (tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido perclórico) o ácidos orgánicos (tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido fumárico) convencionales, no fue fácil producir el complejo.

Dicho complejo de haluro de hidrógeno de agomelatina tiene la estructura siguiente:



en el que X es halógeno, preferiblemente Cl o Br.

La presente invención proporciona un método de preparación para dicho complejo de haluro de hidrógeno de agomelatina, en el que la agomelatina se hace reaccionar con HX en cualquier forma para producir el complejo. En el proceso, la agomelatina puede disolverse en un disolvente orgánico antes de burbujear HX y el cristal precipitado se lava y se seca; alternatively, la agomelatina puede añadirse a una disolución orgánica que contiene HX y el cristal precipitado se lava y se seca. La concentración de HX debe ser la mínima requerida para la precipitación del complejo. Los resultados de muchos experimentos mostraron que HCl en acetato de etilo (HCl/EtOAc) produce el complejo con el mayor rendimiento. Por lo tanto, el método más preferido es añadir agomelatina a la disolución de HCl en EtOAc para permitir que el producto diana cristalice, que entonces se lava y se seca.

En el presente método para preparar complejos de haluro de hidrógeno de agomelatina, no existe restricción en cuanto al disolvente orgánico usado siempre que sea capaz de disolver los reactivos, agomelatina y HX, y que permita la precipitación del complejo. Dicho disolvente puede seleccionarse de acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de n-butilo, acetona, acetonitrilo y semejantes, siendo el más preferido el acetato de etilo. Sin embargo, no son adecuados los disolventes de baja polaridad tales como alcoholes (etanol y metanol etc.), DMF, DMSO.

#### Beneficios de esta invención

La presente invención es ventajosa porque los inventores han encontrado que entre tantos ácidos convencionales, la agomelatina sólo puede reaccionar con haluro de hidrógeno para formar un complejo estable, cuyas propiedades físicas, tales como estabilidad, solubilidad e higroscopicidad, son mejores que las de aquellos productos de agomelatina con cualquier otro ácido. El proceso es también menos complicado que si se usaran otros ácidos.

El complejo de haluro de hidrógeno de agomelatina producido según el presente método es más soluble, más estable, y tiene una pureza mayor que la agomelatina en sí misma, lo que le hace más adecuado para usarse en preparaciones farmacéuticas. Además, puede obtenerse un producto de gran pureza mediante un proceso sencillo, sin tener que incurrir en etapas complicadas adicionales.

#### Contenido de la Invención

Los ejemplos siguientes están diseñados para ilustrar adicionalmente la presente invención, en los que no se pretende que los parámetros y etapas específicos limiten el alcance requerido de protección de la presente invención.

##### Ejemplo 1:

Se disolvió 1,0 g de agomelatina en 10 ml de EtOAc con agitación, se burbujeó HCl gas seco a través de la disolución lentamente a temperatura ambiente hasta que la disolución paró

de ganar peso. Entonces la mezcla se filtró, el sólido se lavó dos veces con 2 ml de EtOAc y se secó a 30°C para rendir 1,05 g de sólido blanco (pureza: 99,7%).

Resultados analíticos: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>•HCl)

Calculado: Cl% (12,69%)

Encontrado: Cl% (12,44%)

Punto de fusión: 64-66°C

#### Ejemplo 2:

Se disolvieron 3,0 g de agomelatina en 30 ml de EtOAc con agitación, se burbujeó HCl gas seco a través de la disolución a temperatura ambiente hasta que la disolución paró de ganar peso. Entonces la mezcla se filtró, el sólido se lavó dos veces con 5 ml de EtOAc y se secó a 30°C para rendir 3,2 g de sólido blanco (pureza: 99,8%).

Resultados analíticos: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>•HCl)

Calculado: Cl% (12,69%)

Encontrado: Cl% (12,60%)

Punto de fusión: 64-66°C

#### Ejemplo 3:

Se disolvieron 10,0 g de agomelatina en 100 ml de EtOAc con agitación, se burbujeó HCl gas seco a través de la disolución a temperatura ambiente hasta que la disolución paró de ganar peso. Entonces la mezcla se filtró, el sólido se lavó dos veces con 10 ml de EtOAc y se secó a 30°C para rendir 10,8 g de sólido blanco (pureza: 99,8%).

Resultados analíticos: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>•HCl)

Calculado: Cl% (12,69%)

Encontrado: Cl% (12,21%)

Punto de fusión: 64-66°C

Ejemplo 4:

Se añadieron 10,0 g de agomelatina a 100 ml de disolución de EtOAc saturada con HCl gas. La mezcla se agitó durante 1h a temperatura ambiente y se filtró, el sólido se lavó dos veces con 10 ml de EtOAc y se secó a 30°C para rendir 10,9 g de sólido blanco (pureza: 99,8%).

Resultados analíticos: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>•HCl)

Calculado: Cl% (12,69%)

Encontrado: Cl% (12,39%)

Punto de fusión: 64-66°C

Ejemplo 5:

Según el método para preparar agomelatina descrito en la Patente China CN1680284A, una disolución de 17,3 g de hidrocloreuro de 2-(7-metoxi-1-naftil)etilamina y 6,6 g de acetato de sodio en etanol se añadió a un reactor, entonces se añadieron 7,9 g de anhídrido acético con agitación. La mezcla se calentó a reflujo y se añadieron entonces 60 ml de agua. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo tres veces con 20 ml de EtOAc y los extractos combinados se evaporaron a sequedad. El sólido obtenido se disolvió entonces en 100 ml de EtOAc con agitación; se burbujeó HCl gas seco a través de la disolución a temperatura ambiente hasta que la disolución paró de ganar peso. Entonces la mezcla se filtró, el sólido se lavó dos veces con 10 ml de EtOAc y se secó a 30°C para rendir 18,5 g de sólido blanco (rendimiento: 91%; pureza: 99,1%).

Resultados analíticos: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>•HCl)

Calculado: Cl% (12,69%)

Encontrado: Cl% (12,57%)

Punto de fusión: 64-66°C

Ejemplo 6:

Según el método para preparar agomelatina descrito en la Patente China CN1680284A, una disolución de 17,3 g de hidrocloreto de 2-(7-metoxi-1-naftil)etilamina y 6,6 g de acetato de sodio en etanol se añadió a un reactor, entonces se añadieron 7,9 g de anhídrido acético con agitación. La mezcla se calentó a reflujo y se añadieron entonces 60 ml de agua. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo tres veces con 20 ml de EtOAc y los extractos combinados se evaporaron a sequedad. El sólido obtenido se añadió entonces a 100 ml de disolución de EtOAc saturada con HCl gas seco y se agitó durante 1h a temperatura ambiente. Entonces la mezcla se filtró, el sólido se lavó dos veces con 10 ml de EtOAc y se secó a 30°C para rendir 18,7 g de sólido blanco (rendimiento: 92%; pureza: 99,8%).

Resultados analíticos: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>•HCl)

Calculado: Cl% (12,69%)

Encontrado: Cl% (12,70%)

Punto de fusión: 64-66°C

Ejemplo 7:

Se disolvieron 10 g de agomelatina en 100 ml de EtOAc con agitación y se burbujeó HBr gas seco a través de la disolución a temperatura ambiente hasta que ésta paró de ganar peso. Entonces la mezcla se filtró, el sólido se lavó dos veces con 10 ml de EtOAc y se secó a 30°C para rendir 11,2 g de sólido blanco (pureza: 99,3%).

Resultados analíticos: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>•HCl)

Calculado: Br% (24,6%)

Encontrado: Br% (23,8%)

Punto de fusión: 85-87°C

Ejemplo 8:

Se disolvió 1 g de agomelatina en 10 ml de EtOAc con agitación y se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado a temperatura ambiente. Ningún sólido precipitó durante todo el proceso.

Ejemplo 9:

Se disolvió 1 g de agomelatina en 10 ml de EtOAc con agitación y se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado a  $-10^\circ\text{C}$ . Ningún sólido precipitó durante todo el proceso.

Ejemplo 10:

Se disolvió 1 g de agomelatina en 10 ml de EtOAc con agitación y se añadió gota a gota ácido acético glacial a  $-10^\circ\text{C}$ . Ningún sólido precipitó durante todo el proceso.

Ejemplo 11:

Se disolvió 1 g de agomelatina en 10 ml de EtOAc con agitación y se añadió gota a gota ácido fumárico a  $-10^\circ\text{C}$ . Ningún sólido precipitó durante todo el proceso.

**Método de Detección**

Los complejos de agomelatina con HCl y HBr se pusieron ambos en un incubador a  $40^\circ\text{C}$  durante 30 días. Después, se estudió la estabilidad de estos cristales usando HPLC.

1. Determinación de la pureza

Condiciones de HPLC: columna C18; fase móvil: 10 mM/L tampón fosfato (ajustado a pH 7,0 con NaOH) : acetonitrilo = 2 : 7 (v/v); temperatura de la columna:  $40^\circ\text{C}$ ; longitud de onda de detección: 220 nm; se usó el método del estándar interno.

Se disolvió cada uno de los productos en la fase móvil a 1 mg/mL. Se inyectaron 10  $\mu\text{L}$  en el cromatógrafo y se registraron los cromatogramas.

## 2. Determinación del contenido

Se usó el mismo método para el ensayo de pureza, excepto en que se usó un método de estándar externo. Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

Tabla 1

| Complejo de Agomelatina | Día 0 | Día 5 | Día 10 | Día 30 |
|-------------------------|-------|-------|--------|--------|
| Agomelatina·HCl         | 99,8% | 99,8% | 99,8%  | 99,8%  |
| Agomelatina·HBr         | 99,3% | 99,3% | 99,3%  | 99,3%  |

## 3. Solubilidad en Agua

En el análisis se usó HPLC con estándar externo. Los resultados se muestran a continuación.

Tabla 2

| Muestra             | Agomelatina | Agomelatina·HBr | Agomelatina·HCl |
|---------------------|-------------|-----------------|-----------------|
| Pureza              | 99,79%      | 99,77%          | 99,82%          |
| Solubilidad (mg/ml) | 1,11        | 2,14            | 1,60            |

## ANEXO No. 5

---

### REIVINDICACIONES

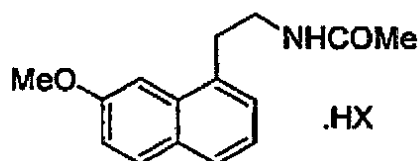
UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA Y LA PREPARACION DEL  
MISMO

LES LABORATOIRES SERVIER

---

## **REIVINDICACIONES**

1. Un complejo de haluro de hidrógeno de agomelatina, que tiene la estructura siguiente:



en el que X es halógeno.

2. El complejo de haluro de hidrógeno de agomelatina según la reivindicación 1, en el que X es Cl o Br.

3. Un método para la preparación del complejo de haluro de hidrógeno de agomelatina según la reivindicación 1 ó 2, en el que la agomelatina se hace reaccionar con HX en cualquier forma para producir el complejo.

4. El método para la preparación del complejo de haluro de hidrógeno de agomelatina según la reivindicación 3, en el que la agomelatina se disuelve en un disolvente orgánico antes de burbujear HX gas a través y el cristal se precipita.

5. El método para la preparación del complejo de haluro de hidrógeno de agomelatina según la reivindicación 3, en el que la agomelatina se añade a una disolución orgánica que contiene HX antes de precipitar el cristal.

6. El método para la preparación del complejo de haluro de hidrógeno de agomelatina según la reivindicación 4, en el que se burbujea HX gas a través hasta que la disolución se satura.

## ANEXO No. 6

---

### RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACION

UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA Y LA PREPARACION DEL  
MISMO

LES LABORATOIRES SERVIER

---

### **Resumen**

La presente invención se refiere a un complejo de agomelatina y la preparación de éste. El complejo de haluro de hidrógeno de agomelatina obtenido mediante el presente método es más soluble, más estable y tiene mayor pureza que la agomelatina en sí misma, lo que le hace más adecuado para usarse en preparación farmacéutica. Usando este método, puede obtenerse un producto de gran pureza mediante un proceso sencillo, sin tener que incurrir en etapas complicadas adicionales.

|                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</b><br><br><input type="checkbox"/> Patente de Invención <input type="checkbox"/> Patente modelo de utilidad <input checked="" type="checkbox"/> PCT |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(21) N° de solicitud:</b><br><br><b>(22) Fecha de solicitud:</b><br><br><b>(30) Prioridad:</b><br><br><b>(31) No. Prioridad</b> 200910046782.1<br><br><b>32) Fecha</b> 27- 02 - 2009<br><br><b>(33) País</b> CHINA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>(51) Clasificación</b><br><br><b>(71) Solicitante(s)</b><br>LES LABORATOIRES SERVIER<br><br><b>(72) Interventor(es)</b><br>Shan Hanbin, Zhang Peng, Yuan Zh<br>Xudong, Huang Yu, Wang Hubo,<br>Cheng Xingdong, Yu Xiong y Pan Hor<br><br><b>(74) Apoderado (s)</b><br>MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO |
| <b>(54) Título:</b> UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA Y LA PREPARACION DEL MISMO.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Las casillas identificadas con 85, 86, 87 sólo aplican para PCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>(85) Fecha límite inicio fase Nacional</b> 27 – 08 - 2011<br><br><b>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT</b><br>Fecha de presentación de la solicitud: 26 – 02 - 2010<br>No. De Presentación: PCT-CN2010-070780                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>(87) Publicación Internacional</b><br><br>Fecha: 02 – 09 - 2010<br><br>No. Publicación: WO 2010 – 097052 A1                                                                                                                                                                                        |
| <b>Resumen reivindicación (es):</b><br><br>La presente invención se refiere a un complejo de agomelatina y la preparación de éste. El complejo de haluro de hidrógeno de agomelatina obtenido mediante el presente método es más soluble, más estable y tiene mayor pureza que la agomelatina en sí misma, lo que le hace más adecuado para usarse en preparación farmacéutica. Usando este método, puede obtenerse un producto de gran pureza mediante un proceso sencillo, sin tener que incurrir en etapas complicadas adicionales. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

## ANEXO No. 7

---

### ARTES FINALES 12 X 12 Y 6 X 6

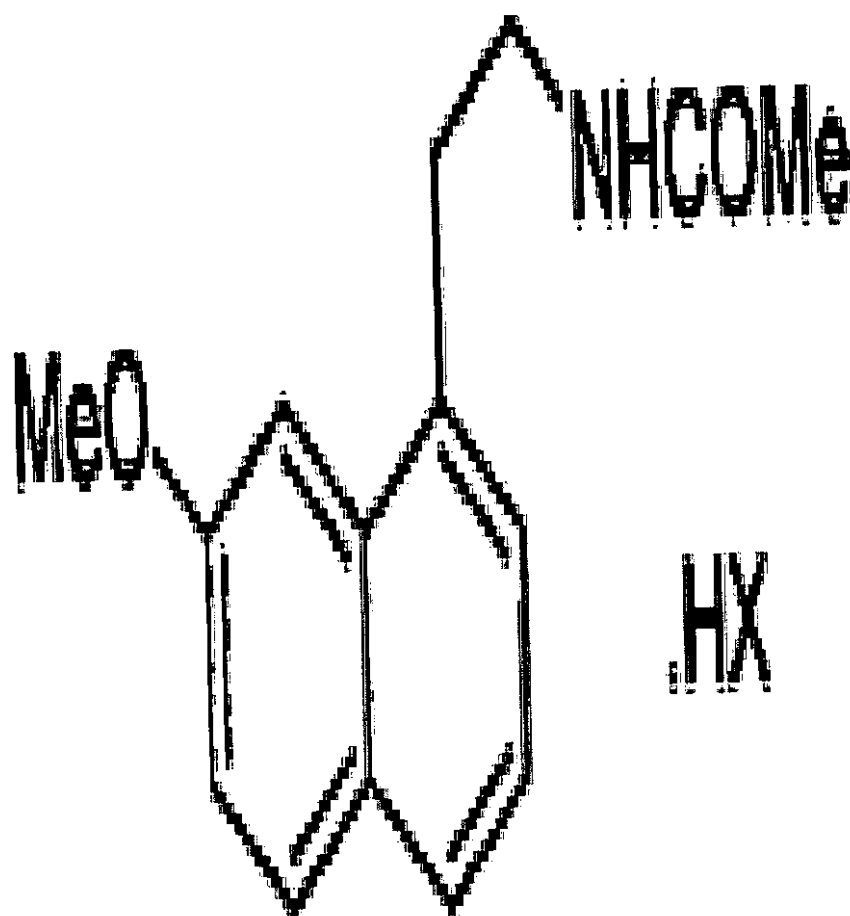
UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA Y LA PREPARACION DEL MISMO

LES LABORATOIRES SERVIER

---

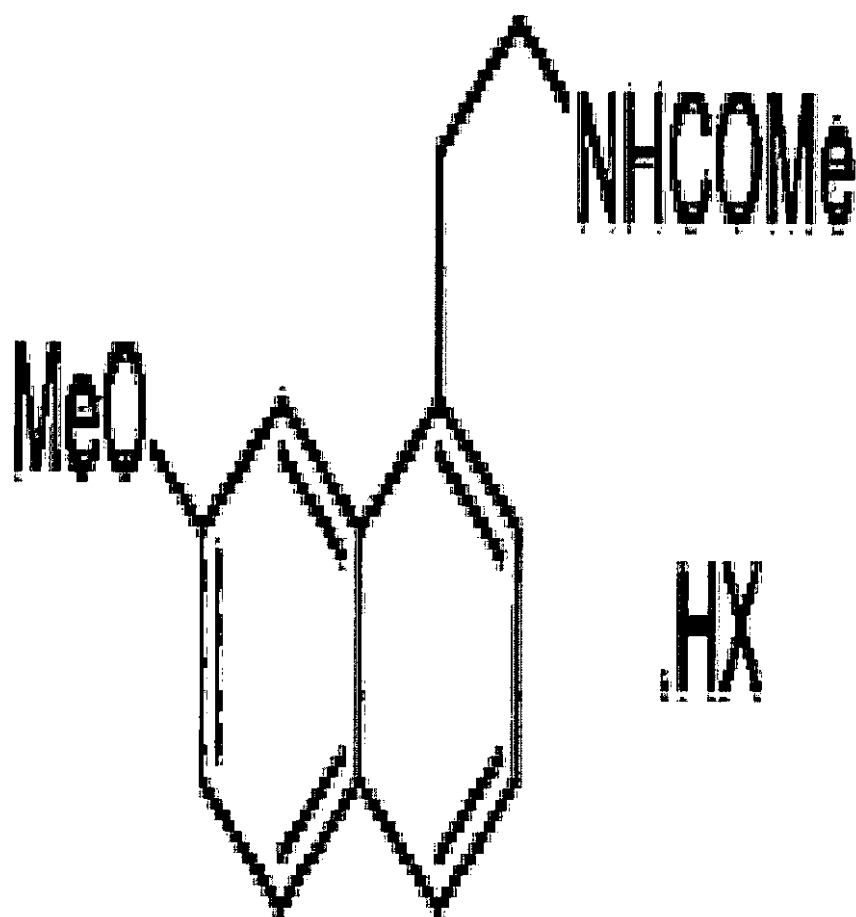
ARTE FINAL

12 X 12



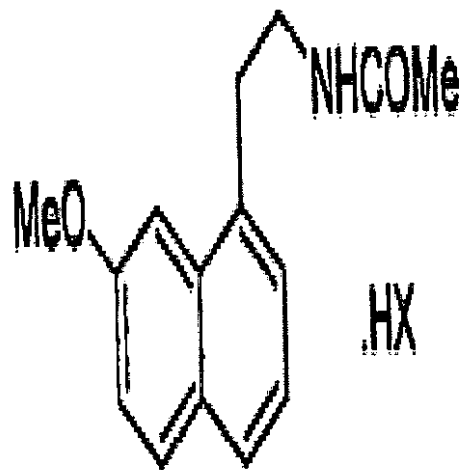
ARTE FINAL

12 X 12



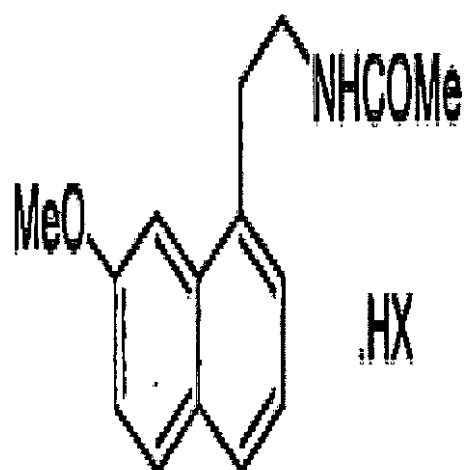
ARTE FINAL

6 X 6



# ARTE FINAL

6 X 6



## ANEXO No. 8

---

### INFORMACION DE LOS INVENTORES

UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA Y LA PREPARACION DEL MISMO

LES LABORATOIRES SERVIER

---

Los inventores son los siguientes:

| Inventor / Cedente | Domicilio                                                                                                      |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SHAN Hanbin        | Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China |
| ZHANG Peng         | Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China |
| YUAN Zhedong       | Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China |
| JIANG Xudong       | Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China |
| HUANG Yu           | Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China |
| WANG Hubo          | Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China |
| CAO Xufeng         | Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China |
| CHENG Xingdong     | Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China |
| YU Xiong           | Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China |
| PAN Hongjuan       | Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China |

## **ANEXO No. 9**

---

### **COPIA DE LA TRANSFERENCIA DE LA INVENCION DEL TITULAR ORIGINAL AL SOLICITANTE (EN INGLES)**

UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA Y LA PREPARACION DEL  
MISMO

---

LES LABORATOIRES SERVIER

---

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

|                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| To:                                                                                                             |
| ZHONGZI LAW OFFICE<br>7F, New Era Building, 26 Pinganli Xidajie, Xicheng<br>District<br>Beijing 100034<br>CHINE |

|                                                                |                                                                             |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>13 April 2011 (13.04.2011) | IMPORTANT NOTIFICATION                                                      |
| Applicant's or agent's file reference<br>PF 110013PCT          |                                                                             |
| International application No.<br>PCT/CN2010/070780             | International filing date (day/month/year)<br>26 February 2010 (26.02.2010) |

|                                                                                                                             |                                       |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| The following indications appeared on record concerning:                                                                    |                                       |                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> the applicant                                                                           | <input type="checkbox"/> the inventor | <input type="checkbox"/> the agent |
| <input type="checkbox"/> the common representative                                                                          |                                       |                                    |
| Name and Address<br>SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY<br>No.1320, West Beijing Road<br>Shanghai 200040<br>China | State of Nationality<br>CN            | State of Residence<br>CN           |
|                                                                                                                             | Telephone No.<br>021-62479808         |                                    |
|                                                                                                                             | Facsimile No.<br>021-62470851         |                                    |
|                                                                                                                             | E-mail address                        |                                    |

|                                                                                                                   |                                                                               |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: |                                                                               |                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> the person                                                                    | <input type="checkbox"/> the name                                             | <input type="checkbox"/> the address |
| <input type="checkbox"/> the nationality                                                                          |                                                                               |                                      |
| <input type="checkbox"/> the residence                                                                            |                                                                               |                                      |
| Name and Address<br>LES LABORATOIRES SERVIER<br>12, Place de la Défense<br>92415 COURBEVOIE Cédex<br>France       | State of Nationality<br>FR                                                    | State of Residence<br>FR             |
|                                                                                                                   | Telephone No.                                                                 |                                      |
|                                                                                                                   | Facsimile No.                                                                 |                                      |
|                                                                                                                   | E-mail address<br><input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                                      |

|                                                                                |                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 3. Further observations, if necessary:                                         |                                                                                       |
| 4. A copy of this notification has been sent to:                               |                                                                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office                       | <input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                 | <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned                             |
| <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search | <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned                     |
|                                                                                | <input type="checkbox"/> other:                                                       |

|                                                                                               |                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br>Tang Xiaofan                         |
| Facsimile No. +41 22 338 89 65                                                                | e-mail pt02.pct@wipo.int<br>Telephone No. +41 22 338 74 02 |

## ANEXO No. 10

---

### COPIA DE LA PUBLICACION DE LA OMPI

UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA Y LA PREPARACION DEL  
MISMO

LES LABORATOIRES SERVIER

---

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2010 年 9 月 2 日 (02.09.2010)



(10) 国际公布号  
WO 2010/097052 A1

- (51) 国际专利分类号:  
C07C 231/12 (2006.01) C07C 233/18 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/070780
- (22) 国际申请日: 2010 年 2 月 26 日 (26.02.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
200910046782.1 2009 年 2 月 27 日 (27.02.2009) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海医药工业研究院 (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 张鹏 (ZHANG, Peng) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 单汉滨 (SHAN, Hanbin) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 袁哲东 (YUAN, Zhedong) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 蒋旭东 (JIANG, Xudong) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 黄雨 (HUANG, Yu) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 王胡博 (WANG, Hubo) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 曹旭峰 (CAO, Xufeng) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 程兴栋 (CHENG, Xingdong) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 潘红娟 (PAN, Hongjuan) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200437 (CN)。 俞雄 (YU, Xiong) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。
- (74) 代理人: 上海金盛协力知识产权代理有限公司 (SHANGHAI CO-EFFORT IPR AGENT CO., LTD.); 中国上海市陆家嘴环路 958 号华能联合大厦 31 楼, Shanghai 200120 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): 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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (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)。
- 根据细则 4.17 的声明:  
— 发明人资格(细则 4.17(iv))
- 本国际公布:  
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: AGOMELATINE HYDROHALIDE COMPLEX AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 阿戈美拉汀卤化氢复合物及其制备方法

(57) Abstract: Agomelatine hydrohalide complex and preparation method thereof are disclosed. Compared with agomelatine, agomelatine hydrohalide complex obtained by the present method has improved solubility, and is suitable for application need of preparation of finished products of drugs. Furthermore, the product has good stability and high purity. The preparation process is simple and convenient, and the product with high purity can be obtained without special operations.

(57) 摘要:

本发明公开了阿戈美拉汀卤化氢复合物及其制备方法。本发明方法得到的阿戈美拉汀卤化氢复合物, 溶解性比阿戈美拉汀有提高, 适合成品药物制剂时的应用需要; 且产品稳定性好、纯度高。在制备工艺上简便, 无需特殊的操作, 即可得到高纯度的产品。

WO 2010/097052 A1

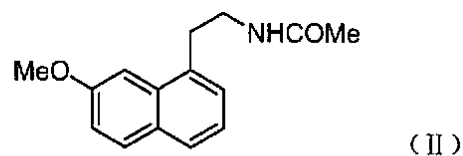
## 阿戈美拉汀卤化氢复合物及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及阿戈美拉汀的一种复合物及其制备方法技术领域。

### 技术背景

阿戈美拉汀 (agomelatine, 1), 化学名为 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺, 其结构式如下式 II 所示。其商品名为 Valdoxan, 是法国 Servier 公司研发的褪黑激素激动剂, 兼有拮抗 5HT<sub>2C</sub> 受体作用。它是第一个褪黑激素类抗抑郁药, 能有效治疗抑郁症, 改善睡眠参数和保持性功能。



鉴于该化合物的药学价值, 获得纯度优良、溶解度更好、具有很确定且重现性极好的化合物或复合物是及其重要的。

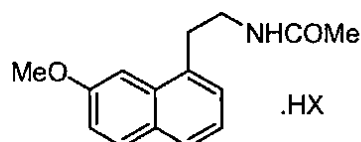
### 发明概要

本发明的目的就是提供一种阿戈美拉汀卤化氢复合物, 该新的化合物溶解度高, 稳定性好, 纯度高, 利于阿戈美拉汀做成药物制剂的实际应用。

本发明的另一目的是提供上述阿戈美拉汀卤化氢复合物的制备方法。

本申请的发明人在进行阿戈美拉汀产品纯化时，惊喜的发现阿戈美拉汀能与如下的无机酸，如盐酸、氢溴酸或氢碘酸混合形成物理化学性质稳定的复合物，此复合物适用于药物制剂的制备。使用其它常用的多种无机酸（如：硫酸、磷酸、过氯酸等）或有机酸（如：乙酸、草酸、酒石酸、富马酸等），均不易得到复合物。

上述的阿戈美拉汀卤化氢复合物，如下式所示：



其中 X 代表卤素。X 优选 Cl 或 Br。

阿戈美拉汀卤化氢复合物的制备方法，该方法是将阿戈美拉汀与各种形式的 HX 反应形成复合物。具体操作时，既可以先将阿戈美拉汀溶解于有机溶剂，然后通入 HX 气体，将结晶析出的固体洗涤、干燥；也可以是将阿戈美拉汀加入到含有 HX 的有机溶液中，结晶析出后洗涤、干燥。HX 浓度的控制是以能析出复合物为最低浓度要求为准。经过多次的实验结果比较，盐酸乙酸乙酯中析出的阿戈美拉汀盐酸复合物收率比较高，所以最优选的方法是将阿戈美拉汀加入到盐酸乙酸乙酯中，结晶析出后洗涤、干燥得到目标产物。

上述阿戈美拉汀卤化氢复合物的制备方法，其有机溶剂的选择没有特别限制，只要是能够溶解反应原料阿戈美拉汀及卤化氢，同时又能使阿戈美拉汀卤化氢复合物析出即可。可使用的溶剂包括：乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸正丁酯、丙酮、乙腈等，优选乙酸乙酯。像极性较低的溶剂，如醇类（乙醇，甲醇等）、DMF、DMSO 等都不太合适。

本发明的有益效果：

本发明在众多常用酸中发现阿戈美拉汀仅能与氢卤酸反应生产稳定的复合物，且无论是在稳定性、溶解度、吸湿性等物理性质，以及制取难度上显著优于其它的常用酸与阿戈美拉汀的反应产物。

本发明制备的阿戈美拉汀卤化氢复合物，溶解性比阿戈美拉汀有显著提高，适合成品药物制剂时的应用需要；且产品稳定性好、纯度高。在制备工艺上也非常简便，无需特殊的操作，即可得到高纯度的产品。

## 发明内容

下面通过几个优选的具体实施例进一步说明本发明，对于实施例中涉及的具体数据和操作等并不构成本发明要求保护范围的限制。

实施例 1：

将 1.0g 阿戈美拉汀搅拌溶解于 10ml 乙酸乙酯中，室温下缓慢通入干燥的氯化氢气体直至溶液不再增重，过滤，固体用乙酸乙酯 2ml\*2 洗涤，30℃ 下干燥得到白色固体 1.05g；纯度：99.7%。

分析结果 ( $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ )

计算值：Cl % (12.69%)

实测值：Cl % (12.44%)

熔点：64-66℃

实施例 2：

将 3.0g 阿戈美拉汀搅拌溶解于 30ml 乙酸乙酯中，室温下通入干

燥的氯化氢气体直至溶液不再增重，过滤，固体用乙酸乙酯 5ml\*2 洗涤，30℃下干燥得到白色固体 3.2g；纯度：99.8%。

分析结果 ( $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ )

计算值：Cl % (12.69%)

实测值：Cl % (12.60%)

熔点：64-66℃

实施例 3：

将 10g 阿戈美拉汀搅拌溶解于 100ml 乙酸乙酯中，室温下通入干燥的氯化氢气体直至溶液不再增重，过滤，固体用乙酸乙酯 10ml\*2 洗涤，30℃下干燥得到白色固体 10.8g。

分析结果 ( $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ )；纯度：99.8%

计算值：Cl % (12.69%)

实测值：Cl % (12.21%)

熔点：64-66℃

实施例 4：

将 10g 阿戈美拉汀加入到饱和的 100ml 氯化氢乙酸乙酯溶液中，室温下搅拌 1h，过滤，固体用乙酸乙酯 10ml\*2 洗涤，30℃下干燥得到白色固体 10.9g；纯度：99.8%。

分析结果 ( $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ )

计算值：Cl % (12.69%)

实测值：Cl % (12.39%)

熔点：64-66℃

## 实施例 5:

根据专利 CN1680284A 制备阿戈美拉汀的方法, 将 17.3g 2-(7-甲氧基-1-萘基) 乙胺盐酸盐和 6.6g 乙酸钠的乙醇溶液加入反应器中, 搅拌混合物, 然后加入 7.9g 乙酸酐。对反应混合物加热回流, 加入 60ml 水。将反应混合物回复至室温, 滤出所获沉淀物, 母液用 20ml×3 乙酸乙酯萃取, 蒸干溶剂, 所获固体搅拌溶解于 100ml 乙酸乙酯中, 室温下通入干燥的氯化氢气体直至溶液不再增重, 过滤, 固体用乙酸乙酯 10ml\*2 洗涤, 30℃下干燥得到白色固体 18.5g。

收率: 91%, 纯度: 99.1%。

分析结果 ( $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ )

计算值: Cl % (12.69%)

实测值: Cl % (12.57%)

熔点: 64-66℃

## 实施例 6:

根据专利 CN1680284A 制备阿戈美拉汀的方法, 将 17.3g 2-(7-甲氧基-1-萘基) 乙胺盐酸盐和 6.6g 乙酸钠的乙醇溶液加入反应器中, 搅拌混合物, 然后加入 7.9g 乙酸酐。对反应混合物加热回流, 加入 60ml 水。将反应混合物回复至室温, 滤出所获沉淀物, 母液用 20ml×3 乙酸乙酯萃取, 蒸干溶剂, 所获固体加入到 100ml 饱和氯化氢乙酸乙酯溶液中, 室温下搅拌 1h, 过滤, 固体用乙酸乙酯 10ml\*2 洗涤, 30℃下干燥得到白色固体 18.7g, 收率: 92%, 纯度: 99.8%。

分析结果 ( $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ )

计算值: Cl % (12.69%)

实测值: Cl % (12.70%)

熔点: 64-66°C

实施例 7:

将 10g 阿戈美拉汀搅拌溶解于 100ml 乙酸乙酯中, 室温下干燥的  
溴化氢气体直至溶液不再增重, 过滤, 固体用乙酸乙酯 10ml\*2 洗涤,  
30°C 下干燥得到白色固体 11.2g; 纯度: 99.3%。

分析结果 ( $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HBr$ )

计算值: Br% (24.6%)

实测值: Br% (23.8%)

熔点: 85-87°C

实施例 8:

将 1g 阿戈美拉汀搅拌溶解于 10ml 乙酸乙酯中, 室温下逐滴滴入  
浓硫酸, 始终无沉淀析出。

实施例 9:

将 1g 阿戈美拉汀搅拌溶解于 10ml 乙酸乙酯中, 在-10 度下逐滴  
滴入浓硫酸, 始终无沉淀析出。

实施例 10

将 1g 阿戈美拉汀搅拌溶解于 10ml 乙酸乙酯中, 在-10 度下逐滴  
滴入冰醋酸, 始终无沉淀析出。

实施例 11

将 1g 阿戈美拉汀搅拌溶解于 10ml 乙酸乙酯中, 在-10 度下逐滴

滴入富马酸，始终无沉淀析出。

测试方法：

分别将阿戈美拉汀的氯化氢和溴化氢复合物放入40℃的恒温箱中，放置30天，通过高效液相色谱法对这些晶型的稳定性进行研究。

1、样品纯度测定

色谱条件：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以10mM/L磷酸缓冲盐（用氢氧化钠调节pH至7.0）和乙腈体积比为2：7的混合溶液作为流动相；柱温为40℃；检测波长为220nm。通过内标法测定纯度。

用流动相分别配置成1mg/mL的溶液，各取10 μ L注入液相色谱仪，记录色谱图。

2、样品含量测定

测定方法参考样品纯度测定的方法，用外标法进行测定。结果如下表1：

表1

| 阿戈美拉汀<br>复合物 | 0天    | 5天    | 10天   | 30天   |
|--------------|-------|-------|-------|-------|
| 氯化氢复合物       | 99.8% | 99.8% | 99.8% | 99.8% |
| 溴化氢复合物       | 99.3% | 99.3% | 99.3% | 99.3% |

3、水溶性测定

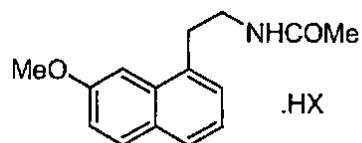
测定方法采用HPLC方法，用外标法进行测定。结果如下表2：

表2

| 样品名称           | 阿戈美拉汀  | 阿戈美拉汀<br>HBr复合物 | 阿戈美拉汀<br>HCl复合物 |
|----------------|--------|-----------------|-----------------|
| 纯度             | 99.79% | 99.77%          | 99.82%          |
| 溶解度<br>(mg/ml) | 1.11   | 2.14            | 1.60            |

## 权利要求

1. 如下式所示的阿戈美拉汀卤化氢复合物：



其中 X 代表卤素。

2. 如权利要求 1 所述的阿戈美拉汀卤化氢复合物，其特征在于：X 为 Cl 或 Br。
3. 权利要求 1 或 2 所述阿戈美拉汀卤化氢复合物的制备方法，该方法是将阿戈美拉汀与各种形式的 HX 反应形成复合物。
4. 如权利要求 3 所述阿戈美拉汀卤化氢复合物的制备方法，其特征在于：先将阿戈美拉汀溶解于有机溶剂，然后通入 HX 气体，结晶析出。
5. 如权利要求 3 所述阿戈美拉汀卤化氢复合物的制备方法，其特征在于：将阿戈美拉汀加入到含有 HX 的有机溶液中，结晶析出。
6. 如权利要求 4 所述阿戈美拉汀卤化氢复合物的制备方法，其特征在于：通入 HX 气体直至饱和。

## ANEXO No. 11

---

### COPIA DE LA BUSQUEDA INTERNACIONAL

UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA Y LA PREPARACION DEL  
MISMO

LES LABORATOIRES SERVIER

---

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                                   |                                                                                               |                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>PCTYY10033               | <b>FOR FURTHER ACTION</b> see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                                      |
| International application No.<br>PCT/CN2010/070780                | International filing date (day/month/year)<br>26 Feb. 2010(26.02.2010)                        | (Earliest)Priority date (day/month/year)<br>27 Feb. 2009(27.02.2009) |
| Applicant<br>SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY et al. |                                                                                               |                                                                      |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

## 1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_

☐ as suggested by the applicant

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/070780

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of Item 5 of the first sheet)

Agomelatine hydrohalide complex and preparation method thereof are disclosed. Compared with agomelatine, agomelatine hydrohalide complex obtained by the present method has improved solubility, and is suitable for application need of preparation of finished products of drugs. Furthermore, the product has good stability and high purity. The preparation process is simple and convenient, and the product with high purity can be obtained without special operations.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/070780

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07 C231/-, C07 C233/-

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 practicable, search terms used)

See extra sheet

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | CN101041629A (LES LAB SERVIER) , 26 September 2007 (26.09.2007)<br>examples 1-3    | 1-6                   |

☐ 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 application or patent 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

"&amp;"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
04 May 2010 (04.05.2010)Date of mailing of the international search report  
27 May 2010 (27.05.2010)Name and mailing address of the ISA/CN  
The State Intellectual Property Office, the P.R.China  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China  
100088  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

WANG Ying

Telephone No. (86-10)62086304

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2010/070780

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family   | Publication Date |
|--------------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| CN101041629A                               | 26.09.2007       | EP1564202A1     | 17.08.2005       |
|                                            |                  | FR2866335A1     | 19.08.2005       |
|                                            |                  | NO20050741A     | 15.08.2005       |
|                                            |                  | US2005182276A1  | 18.08.2005       |
|                                            |                  | WO2005077887A1  | 25.08.2005       |
|                                            |                  | CA2495967A1     | 13.08.2005       |
|                                            |                  | JP2005247844A   | 15.09.2005       |
|                                            |                  | AU2005200616A1  | 01.09.2005       |
|                                            |                  | BRPI0500393A    | 27.09.2005       |
|                                            |                  | SG114703A1      | 28.09.2005       |
|                                            |                  | MXPA05001637A   | 01.08.2005       |
|                                            |                  | NZ538191A       | 23.12.2005       |
|                                            |                  | CN1680284A      | 12.10.2005       |
|                                            |                  | ZA200501257A    | 30.11.2005       |
|                                            |                  | KR20060042943A  | 15.05.2006       |
|                                            |                  | INDEL200500242A | 29.12.2006       |
|                                            |                  | US7250531B2     | 31.07.2007       |
|                                            |                  | US2007197829A1  | 23.08.2007       |
|                                            |                  | CN1321106C      | 13.06.2007       |
|                                            |                  | US2008004347A1  | 03.01.2008       |
|                                            |                  | US2008004352A1  | 03.01.2008       |
|                                            |                  | CA2495967C      | 22.01.2008       |
|                                            |                  | KR100692776B1   | 12.03.2007       |
|                                            |                  | EP1564202B1     | 10.09.2008       |
|                                            |                  | DE602005009585E | 23.10.2008       |
|                                            |                  | US7498465B2     | 03.03.2009       |
|                                            |                  | US7498466B2     | 03.03.2009       |
|                                            |                  | ES2314588T3     | 16.03.2009       |
|                                            |                  | US7544839B2     | 09.06.2009       |
|                                            |                  | MX258085B       | 23.06.2008       |

International application No.  
PCT/CN2010/070780

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|--------------------------------------------|------------------|---------------|------------------|
|                                            |                  | JP4316517B2   | 19.08.2009       |
|                                            |                  | TW200927710A  | 01.07.2009       |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/070780

Continuation of A: CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C231/12 (2006.01) i

C07C233/18 (2006.01) i

Continuation of B.

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI;EPODOC; CNKI; CNPAT;STN (REGISTRY,CAPLUS); CAS RN: 138112-76-2, agomelatine hydrohalide, agomelatine

## ANEXO No. 12

---

### OTROS DOCUMENTOS OMPI EN INGLES

UN COMPLEJO DE HALURO DE HIDROGENO DE AGOMELATINA Y LA PREPARACION DEL  
MISMO

---

LES LABORATOIRES SERVIER

---

## PATENT COOPERATION TREATY

WO 2010/097052  
PCT/CN2010/070780

From the INTERNATIONAL BUREAU

## PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF  
THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH  
DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT  
UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

SHANGHAI CO-EFFORT IPR AGENT CO., LTD.  
31F Huaneng Union Mansion, No.958 Lujiazui ring Rd.  
Shanghai 200120  
CHINE

|                                                                    |                                                                             |                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>30 September 2010 (30.09.2010) |                                                                             |                                                                 |
| Applicant's or agent's file reference<br>PCTYY10033                |                                                                             | IMPORTANT NOTICE                                                |
| International application No.<br>PCT/CN2010/070780                 | International filing date (day/month/year)<br>26 February 2010 (26.02.2010) | Priority date (day/month/year)<br>27 February 2009 (27.02.2009) |
| Applicant<br>SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY et al   |                                                                             |                                                                 |

- ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does apply**, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).
- Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:  
02 September 2010 (02.09.2010)

None

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

- The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1:

LU, TZ, UG

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

#### 4. TIME LIMITS for entry into the national phase

For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 20 MONTHS from the priority date.

In practice, time limits other than the 20-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For regular updates on the applicable time limits (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

|                                                                                               |                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br>Gijsbertus Beijer                      |
| Facsimile No. +41 22 338 82 70                                                                | e-mail: <a href="mailto:pt02.pct@wipo.int">pt02.pct@wipo.int</a> |

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE  
INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES  
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME  
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

ZHONGZI LAW OFFICE  
7F, New Era Building, 26 Pinganli Xidajie, Xicheng  
District  
Beijing 100034  
CHINE

Reçu le

06 JUL. 2011

|                                                               |                                                                             |                                                                 |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>30 June 2011 (30.06.2011) |                                                                             |                                                                 |
| Applicant's or agent's file reference<br>PF 110013PCT         |                                                                             | IMPORTANT NOTICE                                                |
| International application No.<br>PCT/CN2010/070780            | International filing date (day/month/year)<br>26 February 2010 (26.02.2010) | Priority date (day/month/year)<br>27 February 2009 (27.02.2009) |
| Applicant<br>LES LABORATOIRES SERVIER et al                   |                                                                             |                                                                 |

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does not apply**, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:  
02 September 2010 (02.09.2010)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MY, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1 :

AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BZ, CA, CH, CL, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PE, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TH, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **30 MONTHS** from the priority date.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

|                                                                                               |                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br>Gijsbertus Beijer                      |
| Facsimile No. +41 22 338 82 70                                                                | e-mail: <a href="mailto:pt02.pct@wipo.int">pt02.pct@wipo.int</a> |



No. 11-109274- -00000-0000

Fecha: 2011-08-26 12:29:55

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 46

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                              |                                                                                                                         |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input checked="" type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |