

Bogotá D.C., 9 de junio de 2015

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-156553- -00010-0000

Fecha: 2015-06-09 15:54:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 37

Doctor:

José Luis Salazar López

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

Ciudad

Referencia: Contestación a requerimiento Oficio No.2416

Radicado No.: 13-156553

Patente de Invención: Nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina

CLAUDETTE VERNOT HERNÁNDEZ, domiciliada en ésta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.722.517 de Bogotá, portadora de la tarjeta profesional No. 57.111 del C. S. de la J., en mi calidad de apoderada de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, tal y como consta en el poder que se anexa, por medio del presente escrito y encontrándome dentro del término concedido, me dirijo a Usted para dar respuesta al requerimiento de la referencia.

I. CONTESTACIÓN REQUERIMIENTO

Con el fin de dar cumplimiento con lo requerido por el examinador nos permitimos hacer las siguientes precisiones en relación con la presente solicitud:

La presente invención está dirigida a una ruta de síntesis específica para obtener agomelatina a partir de un compuesto xantato de fórmula (III), en donde los compuestos de fórmula (IV), (V), (VI) y (VII) son intermedios.

Reivindicaciones relacionadas a un uso o a un segundo uso

Conforme a lo solicitado por la regulación local, aceptamos eliminar las reivindicaciones 18, 21 y 23 dirigidas a usos.

Con respecto a las reivindicaciones 16, 19 y 22, por favor note que las estructuras de los compuestos (V), (VI) y (VII) son nuevas y se quisiera proteger estos compuestos por sí mismos. Por lo tanto, proponemos volver a redactar las reivindicaciones 15 y 17 de la siguiente manera:

"16. Compuesto de formula (V) de acuerdo con la reivindicación 1."

"19. Compuesto de formula (VI) de acuerdo con la reivindicación 1."

"22. Compuesto de formula (VII) de acuerdo con la reivindicación 8."

Concisión

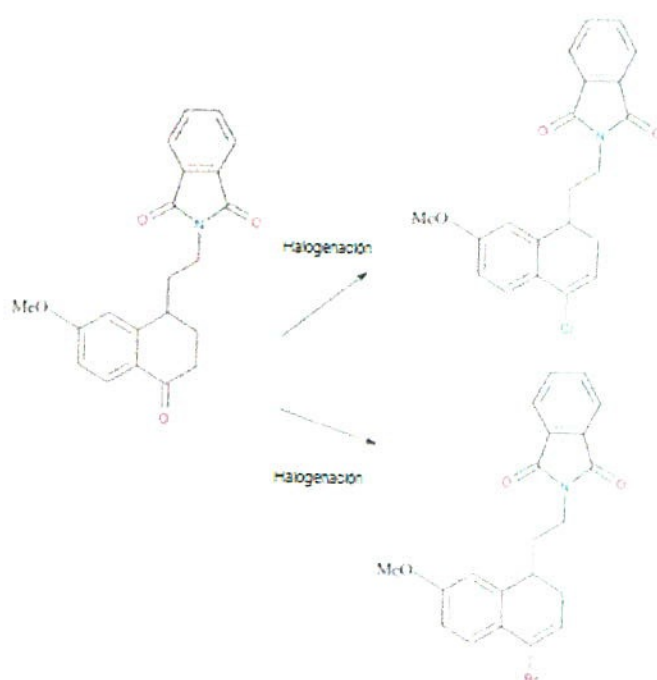
La opinión del Examinador es que las reivindicaciones 1-15, 24-26 carecen de concisión debido a los términos "cebador radicalario", "reducción/esterificación", "deshidratación", "aromatización", "halogenación", "agente de tipo hidracina" y "base fuerte y no nucleofila", cuyo alcance es considerado como indefinido. Con el fin de superar esta objeción, sugerimos incorporar en la reivindicación 1 la lista de cebadores radicalarios libres detallada en la descripción (ver página 5 línea 12 del Anexo 1 – Descripción de la invención - radicado junto con la solicitud de la patente en referencia). A pesar del hecho que solo se usa peróxido de dilauroilo, solo o como una mezcla con peróxido de dibenzoilo en los ejemplos funcionales, esta modificación parece razonable pues la lista precedente puede ser hecha fácilmente por la persona experta en la técnica, es decir un Químico. La sustitución de peróxido de dilauroilo solo o como una mezcla con peróxido de dibenzoilo, por otro cebador radicalario libre seleccionado de la lista es una operación de rutina en cualquier laboratorio químico.

Con respecto a los términos "reducción/esterificación", estos se refieren a la transformación del compuesto de formula (V) en el compuesto de formula (VI). En el presente caso, estos términos aplican a un sustrato específico, es decir el compuesto de formula (V) y su significado es claro.

Sugerimos limitar el alcance de la reivindicación 1 por medio de la incorporación de "en presencia de anhídrido acético" (ver la redacción de la reivindicación 8, la cual es dependiente de la reivindicación 1). Esta ruta de síntesis se detalla en el Ejemplo 1, Paso C en donde se usa anhídrido acético. La etapa de deshidratación ha sido especificada también mediante la incorporación del término "en un medio ácido" (véase Ejemplo 1, Paso D). Por favor note que la reivindicación 8 se ha modificado ligeramente de acuerdo a lo solicitado en la Opinión Escrita PCT.

En cuanto a la reacción de aromatización, sugerimos agregar "usando una benzoquinona o una pareja alcoholato/alcohol" con el fin de precisar las condiciones de operación (estas modalidades específicas se citan en la página 8 línea 3 del Anexo 1 – Descripción de la invención - radicado junto con la solicitud de la patente en referencia y se ejemplifican en el Ejemplo 1 etapa F y en el Ejemplo 2 Paso D).

Con respecto al término "halogenación" en la reivindicación 9, este es inequívocamente claro para el experto en la técnica. En la presente invención, varias condiciones de operación para la halogenación del compuesto de fórmula (V) en compuestos de fórmula (VI'') son divulgadas en la descripción. Más precisamente, las siguientes reacciones se describen en el Ejemplo 2, Paso B y en el Ejemplo 3, Paso B:



Basándose en el conocimiento básico de un Químico y en los ejemplos de la descripción, creemos que el alcance de la protección asociado con el paso de

halogenación está perfectamente definido y razonablemente conmensurado con la divulgación de la descripción.

En cuanto a "agente tipo hidracina", resaltamos que este término también es inequívoco para el experto en la técnica (ver Anexo 5 - Extracto de Wikipedia).

El término "base fuerte y no nucleófila" ha sido sustituido por "una pareja alcoholato/alcohol" en la reivindicación 12 (ver discusión anterior con respecto a la etapa de aromatización). Por lo tanto, la reivindicación 13 es redundante y ha sido eliminada.

Unidad de invención

La opinión del Examinador es que el proceso definido en las reivindicaciones 1-15 y los compuestos de fórmulas (V) y (VI) no pertenecen al mismo "concepto inventivo", ya que estos últimos compuestos podrían ser preparados usando un proceso diferente. No estamos de acuerdo.

Nos gustaría enfatizar que las estructuras de los compuestos de fórmulas (V) y (VI) son nuevas. En el momento, el proceso de las reivindicaciones 1-15 es el único proceso que está disponible en la literatura para producir estos compuestos. El proceso alternativo nuevo para la preparación de compuestos de fórmulas (V) y (VI) debe ser considerado como invenciones distintas más adelante. **Ahora, pareciera que los argumentos del Examinador podrían estar infundados ya que los compuestos de fórmulas (V) y (VI) son divulgados en la presente solicitud por primera vez.**

Por lo tanto, el proceso definido en las reivindicaciones 1-15, así como los compuestos de fórmulas (V) y (VI) son parte de la misma invención. Para sustentar este argumento, nos gustaría llamar la atención del Examinador sobre el párrafo 10.21 de la Guía para Examinación Preliminar y Búsqueda Internacional PCT (2014) (ver Anexo 3 – Guía PCT página 81).

Nivel Inventivo

El examinador cuestiona la patentabilidad de la invención con respecto a EP1564202. Este arte previo describe el acceso a la agomelatina en cuatro pasos a partir de 7-metoxi-1-tetralona. Este proceso involucra la acción del ácido cianoacético, seguido por aromatización para producir (7-metoxi-1-naftil) acetonitrilo, el cual es aislado y además

transformado en 2-(7-metoxi-1-naftil) etanamina clorhidrato, este último siendo convertido en agomelatina.

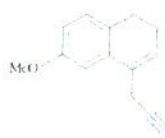
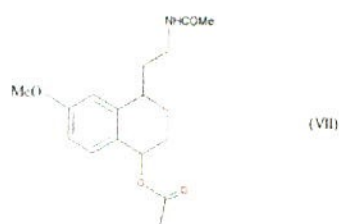
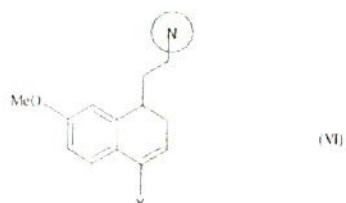
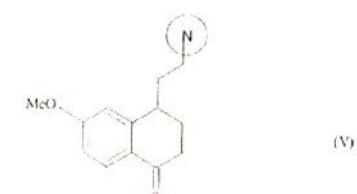
El examinador señala que el proceso actual y el proceso descrito en EP1564202 no tienen los mismos materiales de partida. Sin embargo, él considera que el proceso de la invención no cumple los criterios de nivel inventivo ya que no permite producir agomelatina con un mayor rendimiento o pureza en comparación con el proceso de EP1564202.

Estamos totalmente en desacuerdo. Una vez más, nos gustaría recalcar las siguientes características del proceso de la invención:

- Como es reconocido por el Examinador, el cianuro de alilo y un compuesto xantato son utilizados como materiales de partida en el proceso de la invención. **Estos nuevos materiales de partida tienen la ventaja de ser simples y fáciles de obtener en grandes cantidades a un costo menor, mientras que la preparación de 7-metoxi-1-tetralona utilizado en EP1564202 es costosa.**

- Esta ruta de síntesis se basa en llevar a cabo reacciones de radicales libres que no son muy comúnmente usadas, pero que son sin embargo muy eficaces. La conversión de estas reacciones a escala industrial utilizando reactores de flujo continuo es prometedora, ya que el control de la propagación de la reacción en cadena se vuelve más simple.

La ruta de síntesis divulgada en EP1564202 es dramáticamente diferente puesto que ella está basada en reacciones químicas clásicas (no reacciones de radicales) y los intermediarios clave también son diferentes:



- por último este nuevo proceso además hace posible obtener agomelatina de una manera reproducible y sin requerir purificación laboriosa, con una pureza que es compatible con su uso como un ingrediente farmacéuticamente activo. De hecho, la agomelatina puede por consiguiente ser sintetizada en 6 pasos en el curso de los cuales solo uno de los intermedio es aislado.

Como consecuencia, el proceso de la invención no puede ser anticipado basado en el conocimiento técnico divulgado en EP1564202. Este es un proceso alternativo que es compatible con requerimientos industriales. Como las dos rutas de síntesis son marcadamente diferentes, no hay necesidad de proporcionar datos comparativos que muestren la superioridad de un proceso en relación con el otro proceso.

Por todas estas razones, se considera que la posición del Examinador parece ser infundada. Por favor tenga en cuenta que tal objeción con relación a la patentabilidad no ha sido planteada para la solicitud de patente internacional correspondiente (ver Anexo 4 - Opinión Escrita Internacional de WO2012/ 093225).

En este orden de ideas, consideramos que los argumentos y modificaciones expuestas a lo largo de este escrito permitirán superar las objeciones presentadas por el Examinador.

II. ANEXOS

1. Reivindicaciones con cambios resaltados
2. Reivindicaciones modificadas
3. Guía PCT (Página 81).
4. Opinión Escrita Internacional de WO2012/ 093225
5. Extracto de Wikipedia (Hidracina, p 6-7).
6. Poder otorgado por la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER a CLAUDETTE VERNOT.

III. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaria de su Despacho, en la Carrera 13A # 89 – 38 Ofc. 539 de esta ciudad y/o en el correo electrónico estrategia@estrategiajuridica.net.

Atentamente,

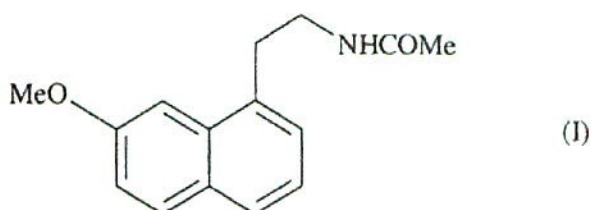

CLAUDETTE VERNOT HERNÁNDEZ

C.C. No. 51.722.517 de Bogotá

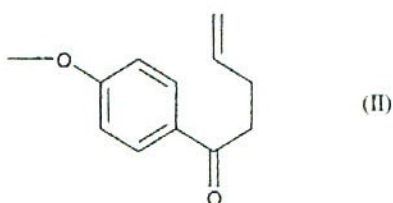
T.P. No. 57.111 del C.S. de la J

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):

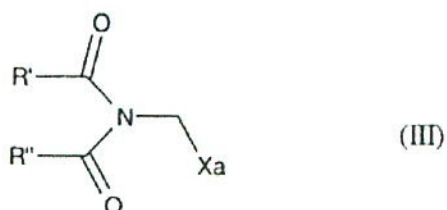


caracterizado porque la 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona de fórmula (II) :



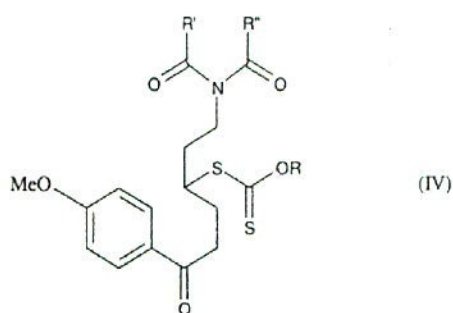
se hace reaccionar, en presencia de un iniciador de radical libre seleccionado de peróxido de diisobutiril, peroxineodecanoato de cumilo, peroxineodecanoato de *terc*-amilo, di(2-etilhexil) peroxidicarbonato, peroxineodecanoato de *terc*-butilo, peroxidicarbonato de dibutilo, peroxidicarbonato de dicetilo, peroxidicarbonato de dimiristilo, peroxineoheptanoato de *terc*-butilo, peroxipivalato de *terc*-amilo, peróxido de didecanoilo, peróxi-2-etilhexanoato de *terc*-amilo, peroxiisobutirato de *terc*-butilo, 1,4-di(*terc*-butilperoxicarbo)ciclohexano, peroxiacetato de *terc*-butilo, peroxibenzoato de *terc*-butilo, peróxido de di-*terc*-amilo, peróxido de cumilo de *terc*-butilo, peróxido de bis(*terc*-butil), peróxido de dicumilo, peróxido de dilauroilo (DLP), peróxido de dibenzoilo o di(4-*terc*-butilciclohexilo) peroxidicarbonato,

con un compuesto de fórmula (III):



en la que R' y R'', que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo (C1- C6) lineal o ramificado, o bien R' y R'' forman juntos una cadena alquileo (C2-C3), pudiendo estar el ciclo así formado fusionado con un grupo fenilo, y Xa representa un grupo -S-C(S)-OR en el que R representa un grupo alquilo (C1-C6) lineal o ramificado,

para producir el aducto de fórmula (IV):

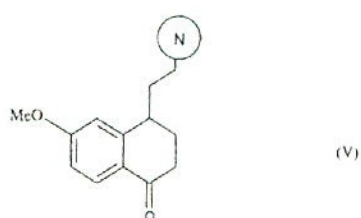


en el que R, R', R'' son tales como se han definido anteriormente,

es posible que el compuesto de fórmula (IV) puede aislarse opcionalmente, □

cuya función amina puede desprotegerse opcionalmente y convertirse en una función acetamida, el cual se somete a una reacción de ciclación en presencia de un iniciador de radical libre seleccionado de peróxido de diisobutiril, peroxineodecanoato de cumilo, peroxineodecanoato de *terc*-amilo, di(2-etilhexil) peroxidicarbonato, peroxineodecanoato de *terc*-butilo, peroxidicarbonato de dibutilo, peroxidicarbonato de dicetilo, peroxidicarbonato de dimiristilo, peroxineoheptanoato de *terc*-butilo, peroxipivalato de *terc*-amilo, peróxido de didecanoilo, peróxi-2-etilhexanoato de *terc*-amilo, peroxiisobutirato de *terc*-butilo, 1,4-di(*terc*-butilperoxicarbo)ciclohexano, peroxiacetato de *terc*-butilo, peroxibenzoato de *terc*-butilo, peróxido de di-*terc*-amilo, peróxido de cumilo de *terc*-butilo, peróxido de bis(*terc*-butil), peróxido de dicumilo, peróxido de dilauroilo (DLP), peróxido de dibenzoilo o di(4-*terc*-butilciclohexilo) peroxidicarbonato,

para formar el compuesto de fórmula (V):



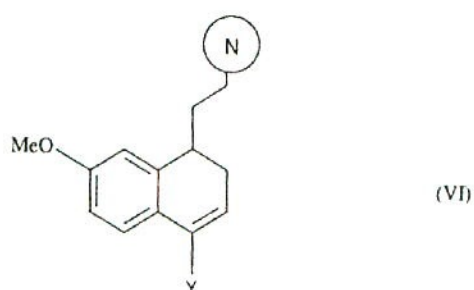
entendiéndose que el grupo  designa una amina protegida definida como sigue:



en la que R' y R'' se definen tal como anteriormente,

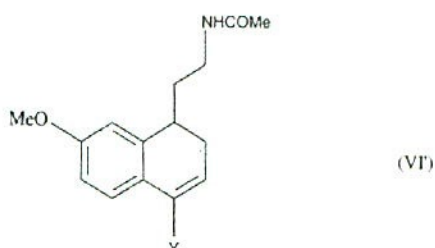
la función amina de cuyo compuesto de fórmula (V) puede desprotegerse opcionalmente,

dicho compuesto de fórmula (V) se somete ya sea a una reducción-esterificación seguida de una deshidratación, en presencia de anhídrido acético, saponificación y deshidratado en medio ácido, o se convierte en haluro de vinilo para dar lugar al compuesto de fórmula (VI):



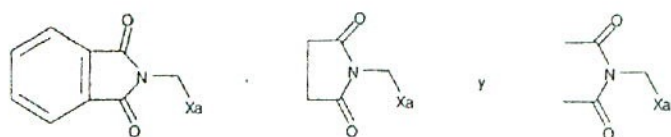
en la que Y representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, teniendo el grupo  la misma definición que anteriormente,

la función de amina protegida de cuyo compuesto de fórmula (VI) se convierte en función acetamida llegado el caso, es decir, cuando esta conversión no ha tenido lugar antes, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI'):



en la que Y es tal como se ha definido anteriormente,
el cual se somete finalmente a una reacción de aromatización usando una benzoquinona o una pareja alcoholato/alcohol para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

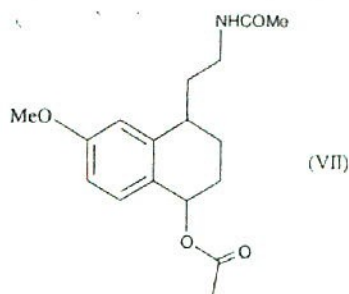
2. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (III) se elige entre:



en la que $Xa = -S-C(S)-OR$ es tal como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el grupo $Xa = -S-C(S)-OC_2H_5$.
4. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque las reacciones radicalarias libres se inician por vía térmica a una temperatura comprendida entre 50 y 140°C.

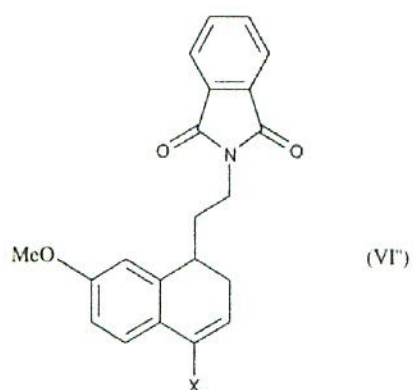
5. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de adición del compuesto de fórmula (II) sobre el compuesto de fórmula (III) se inicia en presencia de peróxido de dilauroilo.
6. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de ciclación del aducto de fórmula (IV) se hace en presencia de peróxido de dilauroilo o en presencia de peróxido de dilauroilo y de peróxido de dibenzoilo.
7. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de adición del compuesto de fórmula (II) sobre el compuesto de fórmula (III) y la etapa de ciclación del aducto de fórmula (IV) tienen lugar en acetato de etilo.
8. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (V), en donde R' y R'' forman juntos una cadena etileno, estando el ciclo así formado fusionado con un grupo fenilo, se somete a una reacción de desprotección de la amina y a una reducción de la función carbonilo, y se hace reaccionar con anhídrido acético para formar el compuesto de fórmula (VII):



cuyo compuesto de fórmula (VII) que se saponifica y se deshidrata antes de ser sometido a una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I), el cual se aísla en la forma de un sólido.

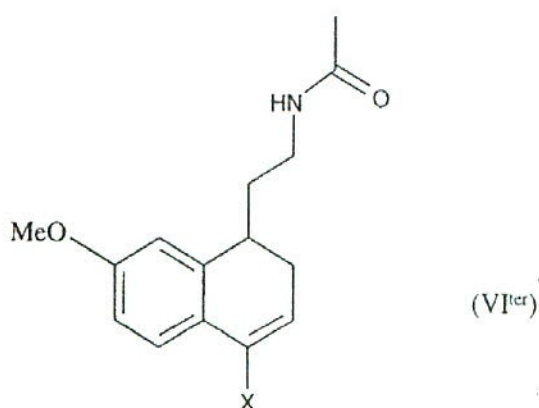
9. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (V) en donde R' y R'' forman juntos una cadena etileno, estando el ciclo así formado fusionado con un grupo fenilo, se somete a una reacción de

halogenación para dar lugar al compuesto de fórmula (VI''), caso particular de los compuestos de fórmula (VI):



en donde X representa un átomo de halógeno (preferentemente Cl o Br), □

sometiéndose dicho compuesto de fórmula (VI'') a una reacción de desprotección de la amina y se hace reaccionar con anhídrido acético para formar el compuesto de fórmula (VI^{ter}), caso particular de los compuestos de fórmula (VI):



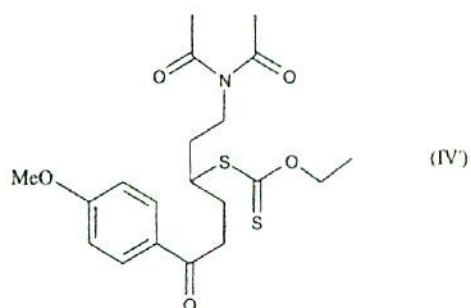
en donde X es tal como se ha definido anteriormente, □

compuesto de fórmula (VI^{ter}) que se aromatiza finalmente en medio básico para dar lugar al compuesto de fórmula (I), que se aísla en la forma de un sólido.

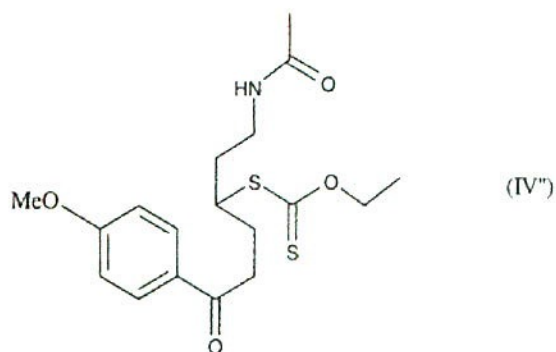
10. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de desprotección de la amina del compuesto de fórmula (V),

cuando la función amina esta protegida con un grupo ftalimida, se realiza en presencia de borohidruro de sodio o de un agente de tipo hidrazina.

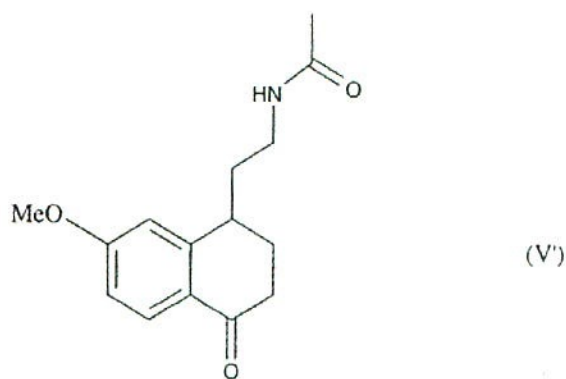
11. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 8, caracterizado porque la etapa de aromatización del compuesto de fórmula (VII) se realiza mediante una benzoquinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ).
12. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 9, caracterizado porque la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se hace en presencia de ~~una base fuerte y no nucleófila~~ una pareja alcoholato/alcohol.
- ~~13. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 9, caracterizado porque la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se hace en presencia de una pareja alcoholato/alcohol.~~
13. ~~14.~~ Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación ~~13~~ 12, caracterizado porque la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se hace en presencia de la pareja *terc*-butilato de potasio/*terc*-butanol o de la pareja 3-metil-3-pentilato de potasio/3-metil-3-pentanol.
14. ~~15.~~ Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza la adición de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en el que R' y R'' representan cada uno un grupo metilo para dar lugar al aducto de fórmula (IV'):



el cual se somete a una reacción de desprotección en presencia de una base (tal como trietilamina) para proporcionar el compuesto de fórmula (IV'') que se aísla opcionalmente:



dicho compuesto de fórmula (IV'') es sometido a una reacción de ciclación en presencia de un iniciador de radical libre para dar lugar al compuesto de fórmula (V'), caso particular de los compuestos de fórmula (V) :



el cual se transforma en haluro de vinilo y se somete a una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

15. ~~16.~~ Compuesto de fórmula (V) de acuerdo a la reivindicación 1, ~~útil como intermedio de síntesis de la agomelatina de fórmula (I).~~
16. ~~17.~~ Compuesto de fórmula (V) de acuerdo a la reivindicación 15~~6~~ elegido entre los compuestos siguientes:

- 2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- $\square$ N-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

~~18. Utilización del compuesto de fórmula (V) de acuerdo a la reivindicación 16 ó 17 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).~~

17. ~~19.~~ Compuesto de fórmula (VI) de acuerdo a la reivindicación 1. ~~útil como intermedio de síntesis de la agomelatina de fórmula (I).~~

18. ~~20.~~ Compuesto de fórmula (VI) de acuerdo a la reivindicación 17~~9~~ elegido entre los compuestos siguientes:

- 2-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- 2-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- N-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,
- N-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,
- N-[2-(7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

~~21. Utilización de un compuesto de fórmula (VI) de acuerdo a la reivindicación 19 ó 20 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).~~

19. ~~22.~~ Compuesto de fórmula (VII) de acuerdo a la reivindicación 8. ~~útil como intermedio de síntesis de la agomelatina de fórmula (I).~~

~~Utilización del compuesto de fórmula (VII) de acuerdo a la reivindicación 22 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).~~

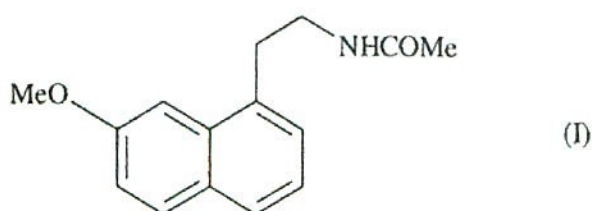
20. ~~24.~~ Procedimiento de síntesis de la agomelatina de acuerdo a la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (V), caracterizado porque el compuesto de fórmula (V) se obtiene de acuerdo al procedimiento de síntesis de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 7.

21. ~~25~~. Procedimiento de síntesis de la agomelatina de acuerdo a la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (VI), caracterizado porque el compuesto de fórmula (VI) se obtiene de acuerdo al procedimiento de síntesis de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 7 ó 9.
22. ~~26~~. Procedimiento de síntesis de la agomelatina de acuerdo a la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (VII), caracterizado porque el compuesto de fórmula (VII) se obtiene de acuerdo al procedimiento de síntesis de acuerdo a la reivindicación 8 u 11.

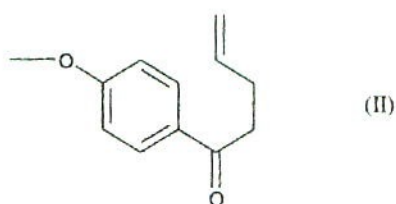
REIVINDICACIONES

(modificadas)

1. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):

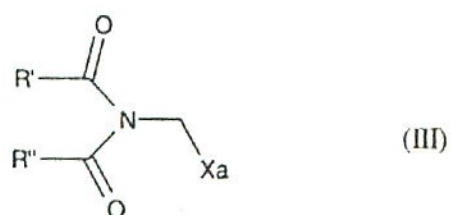


caracterizado porque la 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona de fórmula (II) :



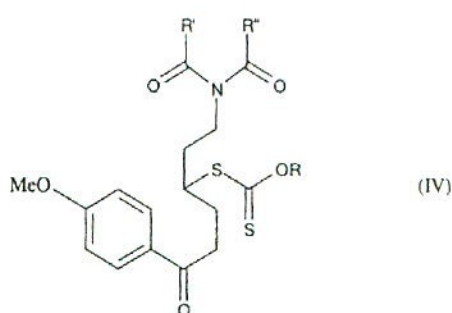
se hace reaccionar, en presencia de un iniciador de radical libre seleccionado de peróxido de diisobutiril, peroxineodecanoato de cumilo, peroxineodecanoato de *terc*-amilo, di(2-etilhexil) peroxidicarbonato, peroxineodecanoato de *terc*-butilo, peroxidicarbonato de dibutilo, peroxidicarbonato de dicetilo, peroxidicarbonato de dimiristilo, peroxineoheptanoato de *terc*-butilo, peroxipivalato de *terc*-amilo, peróxido de didecanoilo, peróxi-2-etilhexanoato de *terc*-amilo, peroxiisobutirato de *terc*-butilo, 1,4-di(*terc*-butilperoxicarbo)ciclohexano, peroxiacetato de *terc*-butilo, peroxibenzoato de *terc*-butilo, peróxido de di-*terc*-amilo, peróxido de cumilo de *terc*-butilo, peróxido de bis(*terc*-butil), peróxido de dicumilo, peróxido de dilauroílo (DLP), peróxido de dibenzoílo o di(4-*terc*-butilciclohexilo) peroxidicarbonato,

con un compuesto de fórmula (III):



en la que R' y R'', que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo (C1- C6) lineal o ramificado, o bien R' y R'' forman juntos una cadena alquilenos (C2-C3), pudiendo estar el ciclo así formado fusionado con un grupo fenilo, y Xa representa un grupo -S-C(S)-OR en el que R representa un grupo alquilo (C1-C6) lineal o ramificado,

para producir el aducto de fórmula (IV):



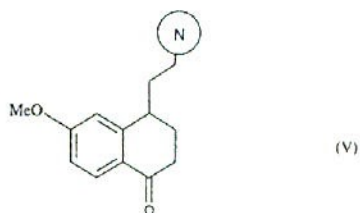
en el que R, R', R'' son tales como se han definido anteriormente,

es posible que el compuesto de fórmula (IV) puede aislarse opcionalmente, □

cuya función amina puede desprotegerse opcionalmente y convertirse en una función acetamida, el cual se somete a una reacción de ciclación en presencia de un iniciador de radical libre seleccionado de peróxido de diisobutiril, peroxineodecanoato de cumilo, peroxineodecanoato de *terc*-amilo, di(2-etilhexil) peroxidicarbonato, peroxineodecanoato de *terc*-butilo, peroxidicarbonato de dibutilo, peroxidicarbonato de dicetilo, peroxidicarbonato de dimiristilo, peroxineoheptanoato de *terc*-butilo, peroxipivalato de *terc*-amilo, peróxido de didecanoilo, peróxi-2-etilhexanoato de *terc*-amilo, peroxiisobutirato de *terc*-butilo, 1,4-di(*terc*-butilperoxicarbo)ciclohexano, peroxiacetato de *terc*-butilo, peroxibenzoato de *terc*-butilo, peróxido de di-*terc*-amilo, peróxido de cumilo de *terc*-butilo, peróxido de bis(*terc*-butil), peróxido de dicumilo, peróxido de dilauroilo (DLP), peróxido de dibenzoilo o di(4-*terc*-

butilciclohexilo) peroxidicarbonato,

para formar el compuesto de fórmula (V):



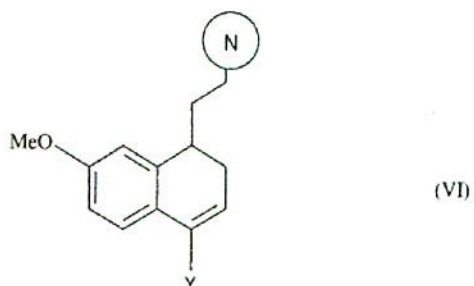
entendiéndose que el grupo  designa una amina protegida definida como sigue:



en la que R' y R'' se definen tal como anteriormente,

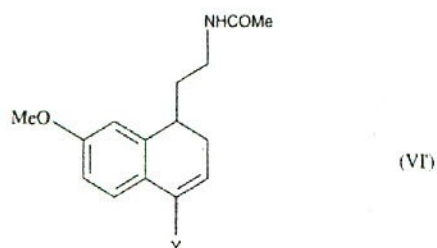
la función amina de cuyo compuesto de fórmula (V) puede desprotegerse opcionalmente,

dicho compuesto de fórmula (V) se somete ya sea a una reducción-esterificación en presencia de anhídrido acético, saponificación y deshidratado en medio ácido, o se convierte en haluro de vinilo para dar lugar al compuesto de fórmula (VI):



en la que Y representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, teniendo el grupo  la misma definición que anteriormente,

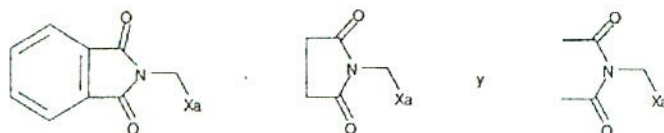
la función de amina protegida de cuyo compuesto de fórmula (VI) se convierte en función acetamida llegado el caso, es decir, cuando esta conversión no ha tenido lugar antes, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI'):



en la que Y es tal como se ha definido anteriormente,

el cual se somete finalmente a una reacción de aromatización usando una benzoquinona o una pareja alcoholato/alcohol para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

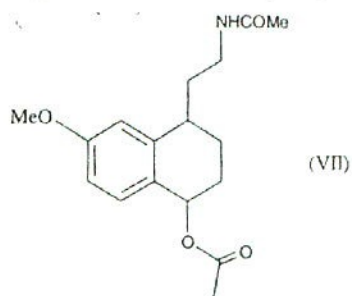
- Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (III) se elige entre:



en la que $Xa = -S-C(S)-OR$ es tal como se ha definido en la reivindicación 1.

- Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (1) de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el grupo $Xa = -S-C(S)-OC_2H_5$.
- Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (1) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque las reacciones radicalarias libres se inician por vía térmica a una temperatura comprendida entre 50 y 140°C.

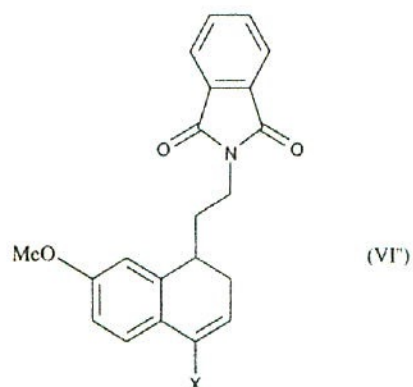
5. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de adición del compuesto de fórmula (II) sobre el compuesto de fórmula (III) se inicia en presencia de peróxido de dilauroilo.
6. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de ciclación del aducto de fórmula (IV) se hace en presencia de peróxido de dilauroilo o en presencia de peróxido de dilauroilo y de peróxido de dibenzoilo.
7. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de adición del compuesto de fórmula (II) sobre el compuesto de fórmula (III) y la etapa de ciclación del aducto de fórmula (IV) tienen lugar en acetato de etilo.
8. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (V), en donde R' y R'' forman juntos una cadena etileno, estando el ciclo así formado fusionado con un grupo fenilo, se somete a una reacción de desprotección de la amina y a una reducción de la función carbonilo, y se hace reaccionar con anhídrido acético para formar el compuesto de fórmula (VII):



cuyo compuesto de fórmula (VII) que se saponifica y se deshidrata antes de ser sometido a una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I), el cual se aísla en la forma de un sólido.

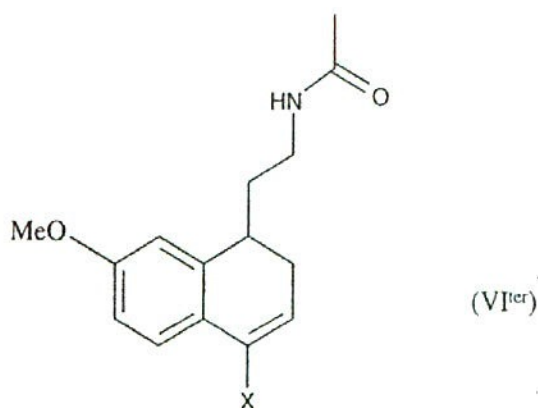
9. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (V) en donde R' y R'' forman juntos una cadena etileno, estando el ciclo así formado fusionado con un grupo fenilo, se somete a una reacción de

halogenación para dar lugar al compuesto de fórmula (VI''), caso particular de los compuestos de fórmula (VI):



en donde X representa un átomo de halógeno (preferentemente Cl o Br), □

sometiéndose dicho compuesto de fórmula (VI'') a una reacción de desprotección de la amina y se hace reaccionar con anhídrido acético para formar el compuesto de fórmula (VI^{ter}), caso particular de los compuestos de fórmula (VI):



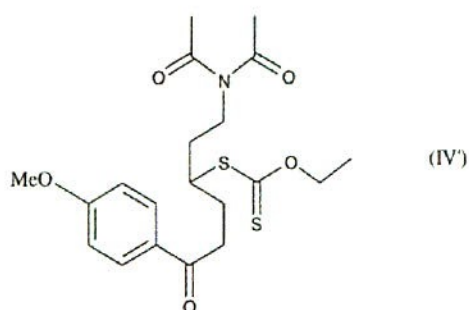
en donde X es tal como se ha definido anteriormente, □

compuesto de fórmula (VI^{ter}) que se aromatiza finalmente en medio básico para dar lugar al compuesto de fórmula (I), que se aísla en la forma de un sólido.

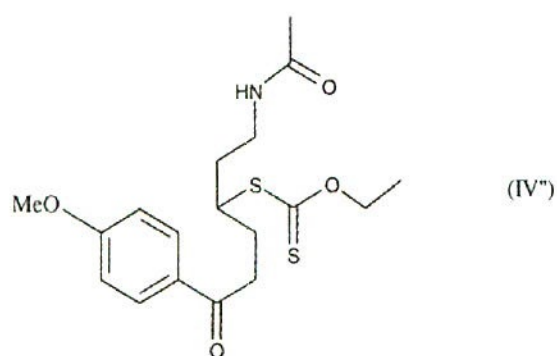
10. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de desprotección de la amina del compuesto de fórmula (V),

cuando la función amina está protegida con un grupo ftalimida, se realiza en presencia de borohidruro de sodio o de un agente de tipo hidrazina.

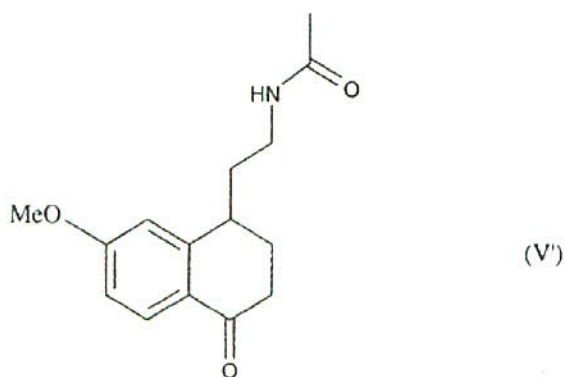
11. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 8, caracterizado porque la etapa de aromatización del compuesto de fórmula (VII) se realiza mediante una benzoquinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ).
12. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 9, caracterizado porque la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se hace en presencia de una pareja alcoholato/alcohol.
13. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 12, caracterizado porque la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se hace en presencia de la pareja *terc*-butilato de potasio/*terc*-butanol o de la pareja 3-metil-3-pentilato de potasio/3-metil-3-pentanol.
14. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza la adición de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en el que R' y R'' representan cada uno un grupo metilo para dar lugar al aducto de fórmula (IV'):



el cual se somete a una reacción de desprotección en presencia de una base (tal como trietilamina) para proporcionar el compuesto de fórmula (IV'') que se aísla opcionalmente:



dicho compuesto de fórmula (IV'') es sometido a una reacción de ciclación en presencia de un iniciador de radical libre para dar lugar al compuesto de fórmula (V'), caso particular de los compuestos de fórmula (V):



el cual se transforma en haluro de vinilo y se somete a una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

15. Compuesto de fórmula (V) de acuerdo a la reivindicación 1.
16. Compuesto de fórmula (V) de acuerdo a la reivindicación 15 elegido entre los compuestos siguientes:
 - 2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
 - $\square$ *N*-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

17. Compuesto de fórmula (VI) de acuerdo a la reivindicación 1.
18. Compuesto de fórmula (VI) de acuerdo a la reivindicación 17 elegido entre los compuestos siguientes:
- 2-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
 - 2-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
 - *N*-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,
 - *N*-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,
 - *N*-[2-(7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida.
19. Compuesto de fórmula (VII) de acuerdo a la reivindicación 8.
20. Procedimiento de síntesis de la agomelatina de acuerdo a la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (V), caracterizado porque el compuesto de fórmula (V) se obtiene de acuerdo al procedimiento de síntesis de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 7.
21. Procedimiento de síntesis de la agomelatina de acuerdo a la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (VI), caracterizado porque el compuesto de fórmula (VI) se obtiene de acuerdo al procedimiento de síntesis de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 7 ó 9.
22. Procedimiento de síntesis de la agomelatina de acuerdo a la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (VII), caracterizado porque el compuesto de fórmula (VII) se obtiene de acuerdo al procedimiento de síntesis de acuerdo a la reivindicación 8 u 11.

(c) La unidad de invención también puede ser considerada como presente entre productos intermedios y finales de los cuales las estructuras no son conocidas, por ejemplo, entre un producto intermedio que tiene una estructura conocida y un producto final para el cual la estructura no es conocida, o entre un producto intermedio de estructura desconocida y un producto final de estructura desconocida. Con el fin de satisfacer la unidad en tales casos, debe haber suficiente evidencia para llevar a la conclusión que los productos intermedios y finales están relacionados muy de cerca técnicamente como, por ejemplo, cuando el intermedio contiene el mismo elemento esencial que el producto final o incorpora un elemento esencial en el producto final.

(d) En una solicitud internacional única es posible aceptar diferentes productos intermedios utilizados en diferentes procesos para la preparación del producto final, siempre que tengan el mismo elemento estructural esencial.

(e) Los productos intermedios y finales no deben estar separados, en el proceso que lleva de uno al otro, por un intermedio que no sea nuevo.

(f) Si la misma solicitud internacional reivindica diferentes productos intermedios para diferentes partes estructurales del producto final, la unidad no se considera como presente entre los intermedios.

(g) Si los productos intermedios y finales son familias de compuestos, cada compuesto intermedio debe corresponder a un compuesto reivindicado en la familia de productos finales. Sin embargo, algunos de los productos finales pueden no tener compuesto correspondiente en la familia de productos intermedios de tal forma que las dos familias no tienen que ser absolutamente congruentes.

AI Anexo B, Parte 1(h)

10.19 Siempre y cuando la unidad de invención pueda ser reconocida aplicando las interpretaciones anteriores, el hecho que, además de tener la capacidad de ser utilizados para producir productos finales, los intermedios también presenten otros efectos o actividades posibles, no debe afectar la decisión sobre unidad de invención.

Ejemplos Relativos a Unidad de Invención

10.20 La aplicación de los principios de unidad de la invención es ilustrada mediante los siguientes ejemplos para la orientación en casos particulares.

Reivindicaciones en diferentes categorías

10.21 *Ejemplo 1*

Reivindicación 1: Un método de fabricación de la sustancia química X
 Reivindicación 2: Sustancia X
 Reivindicación 3: El (método de) uso de la sustancia X como insecticida.

Existe unidad entre las reivindicaciones 1, 2 y 3. La característica técnica especial común a todas las reivindicaciones es la sustancia X. Sin embargo, si la sustancia X es conocida en la técnica, la unidad estaría faltando porque no habría una característica técnica especial común a todas las reivindicaciones.

10.22 *Ejemplo 2*

Reivindicación 1: Un proceso de fabricación que comprende los pasos A y B.
 Reivindicación 2: Aparato específicamente diseñado para llevar a cabo el paso A.
 Reivindicación 3: Aparato específicamente diseñado para llevar a cabo el paso B.

Hay unidad entre las reivindicaciones 1 y 2, o entre las reivindicaciones 1 y 3. No hay unidad entre las reivindicaciones 2 y 3, ya que no existe ninguna característica técnica especial que sea común entre las dos reivindicaciones.

10.23 *Ejemplo 3*

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

TRADUCCIÓN

Remitente: LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Destinatario:

PCT

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Regla 43bis.1 del PCT)

Fecha de expedición (día/mes/año) Ver la forma PCT/ISA/210	
Referencia del expediente del solicitante o del mandatario 20098-P9	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Ver parrafo 2 mas adelante
Solicitud internacional N° PCT/FR2012/000004	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 04.01.2012
Fecha de prioridad (día/mes/año) 05.01.2011	
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP C07C233/18 C07C231/14 C07D209/48 C07C233/31	
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER	

1. La presente opinión contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

- ☒ Recuadro I Base de la opinión
- ☐ Recuadro II Prioridad
- ☐ Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
- ☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención
- ☒ Recuadro V Declaración motivada según la Regla 43bis.1 a) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
- ☐ Recuadro VI Ciertos documentos citados
- ☐ Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional
- ☒ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional

2. **CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN**

Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1bis.b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales.

Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde.

Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220.

3. Para mayores detalles, vease las notas de la forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional	Fecha en que se ha concluido efectivamente esta opinión	Funcionario autorizado
N° de fax:		N° de teléfono:

Formulario PCT/ISA/237 (Primera página) (Abril 2007)

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/FR2012/000004

Recuadro I Base de la opinión

1. Por lo que respecta al **idioma** esta opinión se ha establecido sobre la base de:
 - ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
 - ☐ una traducción de la solicitud original al _____, que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (según las Reglas 12.3.a) y 23.1.b)).
2. ☐ Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Regla 43bis.1 a)).
3. En lo que se refiere a **las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de una lista de secuencias presentada o entregada:
 - a. Medios
 - ☐ en papel
 - ☐ en formato electrónico
 - b. Cuando
 - ☐ en la solicitud internacional tal y como se presentó
 - ☐ junto con la solicitud internacional en formato electrónico
 - ☐ posteriormente a esta Administración a los fines de la búsqueda
4. ☐ Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.
5. Comentarios adicionales:

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/FR2012/000004

Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones	1-26	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones	1-26	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	1-26	SÍ
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones

A la luz de los documentos de la técnica anterior citados en el informe de búsqueda, el objeto de las reivindicaciones 1 a 26 puede ser reconocido como novedoso y con actividad inventiva. Estos documentos no divulgan ni sugieren de ninguna manera (véase en particular las partes pertinentes indicadas en el ISR) el esquema de síntesis original utilizado en el método de la reivindicación 1 y la implementación de los nuevos compuestos intermedios de fórmulas V, VI y VII.

Recuadro VIII. Observaciones relativas a la solicitud internacional

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

1. Un paso de reducción de la función carbonilo en la posición 4 del tetrahidronaftalenilo no se encuentra en la reivindicación 8. La reacción de desprotección de amina no necesariamente reduce simultáneamente el carbonilo.
2. El objeto de las reivindicaciones 24 a 26 es poco claro. Estas reivindicaciones son redundantes con respecto a la reivindicación 1.

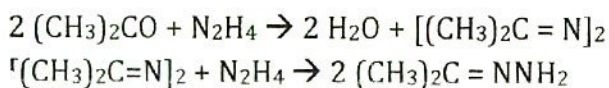
convertido a monometilhidrazina por procesos metabólicos. Incluso el más popular comestible "botón" la seta *Agaricus bisporus* produce derivados de hidracina orgánicos, incluyendo agaritina, un derivado de hidrazina de un amino, ácido y giromitrina. [19][20]

Química Orgánica

Las Hidracinas son parte de muchas síntesis orgánicas, frecuentemente aquellas de importancia práctica en productos farmacéuticos, tal como el medicamento antituberculosis isoniazida y el antimicótico fluconazole, así como en tinturas textiles y en fotografía.

Formación de Hidrazina

Ilustrativo de la condensación de hidrazina con un simple carbonilo es su reacción con propanona para producir diisopropilideno de hidrazina (azina de acetona). Este último reacciona además con hidrazina para producir la hidrazona: [21]



La azina propanona es un intermedio en el proceso de Atofina-PCUK. La alquilación directa de hidracinas con haluros de alquilo en presencia de base produce hidracinas sustituidas con alquilo, pero la reacción es típicamente ineficiente debido a un pobre control del nivel de sustitución (igual que en aminas ordinarias). La reducción de las hidrazonas a hidracinas presenta una forma limpia de producir hidracinas 1,1 dialquiladas.

En una reacción relacionada, 2-cianopiridinas reaccionan con hidrazina para formar hidracidas amida, que pueden ser convertidas en triazinas usando 1,2-dicetonas.

Reducción de Wolff-Kishner

La hidrazina se utiliza en la reducción de Wolff-Kishner, la cual es una reacción que transforma el grupo carbonilo de una cetona en un puente de metileno (o un aldehído en un grupo metilo) a través de una hidrazona intermedia. La producción de dinitrógeno altamente estable a partir del derivado de hidrazina ayuda a conducir la reacción.

Química heterocíclica

Siendo bifuncional, con dos aminas, la hidrazina es un elemento constitutivo clave para la preparación de muchos compuestos heterocíclicos a través de condensación con una amplia gama de electrófilos difuncionales. Con 2,4 pentanodiona, ésta se condensa para dar 3,5-dimetilpirazol. [22]. En la reacción de Einhorn-Brunner las hidracinas reaccionan con imidas para dar triazoles.

Sulfonación

Siendo un buen nucleófilo, N_2H_4 puede atacar haluros de sulfonilo y haluros de acilo. [23] La tosilhidrazina también forma hidrazonas tras el tratamiento con carbonilos.

Desprotección de ftalimidas

La hidrazina se utiliza para escindir derivados de ftalimida N-alquilados. Esta reacción de escisión permite que la anión ftalimida sea utilizada como precursor de amina en la síntesis de Gabriel.[24]

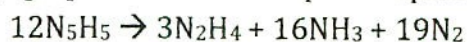
Agente reductor

La hidrazina es un reductor conveniente porque los subproductos son típicamente gas nitrógeno y agua. Por lo tanto, se utiliza como antioxidante, eliminador de oxígeno, y un inhibidor de corrosión en calderas de agua y sistemas de calefacción. También se utiliza para reducir las sales de metales y para remover óxidos de metales puros en níquel-plateado electrolítico y para la extracción de plutonio a partir de desechos de reactores nuclear. Algunos procesos fotográficos de color también utilizan una solución débil de hidrazina como lavado de estabilización, ya que neutraliza el acoplador de tinte y los haluros de plata sin reaccionar. La hidrazina es el agente reductor más común y eficaz utilizado para convertir óxido de grafeno (GO) a óxido de grafeno reducido (RGO) mediante tratamiento hidrotérmico. [25]

Sales de hidrazinio

La hidrazina se convierte en sales sólidas mediante tratamiento con ácidos minerales. Una sal común es el sulfato de hidrazina, $[N_2H_5] HSO_4$, llamada sulfato de hidrazinio. [26] El sulfato de hidrazina fue investigado como un tratamiento de la caquexia inducida por el cáncer, pero resultó ineficaz. [27]

Azida de hidrazina (N_5H_5), la sal de hidrazina y el ácido hidrazoico, fueron de interés científico, debido a su alto contenido de nitrógeno y propiedades explosivas. Estructuralmente, esta es $[N_2H_5]^+ [N_3]^-$. Esta se descompone explosivamente en hidrazina, amoníaco y gas nitrógeno. [28]



Reacción of N_5H_5 con ácido sulfúrico da rendimientos cuantitativos de sulfato de hidrazina puro y ácido hidrazoico. [29]

Otros usos industriales

La hidrazina se utiliza en muchos procesos incluyendo: producción de fibras de spandex, como un catalizador de polimerización; en celdas de combustible, soldadura de flujo; y en reveladores fotográficos, como un extensor de cadena en las polimerizaciones de uretano, y estabilizadores de calor. Además, una técnica de deposición de semiconductores usando hidrazina se ha demostrado recientemente que tiene posible aplicación en la fabricación de transistores de película delgada utilizados en pantallas de cristal líquido. La Hidrazina en una solución de hidrazina 70% y agua 30% se utiliza para alimentar el EPU (unidad de energía de emergencia) en el avión de combate Lockheed

F-16 Fighting Falcon. El explosivo Astrolite se produce mediante la combinación de hidrazina con nitrato de amonio.

La hidrazina se utiliza con frecuencia como un eliminador de oxígeno e inhibidor de corrosión en el tratamiento de calderas de agua. Sin embargo, debido a la toxicidad y ciertos efectos no deseados se desaconseja esta práctica.

Combustible para cohetes



22 JUL. 2011

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 _____

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 July 18, 2011

Suresnes

In Christine BRUNEL,

By proxy for Les Laboratoires Servier

Signature _____



CERTIFICATION DE SIGNATURE

M^e François GUILLERMAIN
Notaire à SEVRES (92)

certifie UNIQUEMENT que la
signature apposée ci-contre est
celle de M^{lle} Brunel Christine

Le notaire ne certifie ni la
validité ni l'efficacité du présent
document, ni même la capacité
juridique du signataire pour
signer ce document.

Fait le : 18-07-11



APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte a été

2. à été signé par Monsieur François GUILLEMAN

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/stamp de Paris

Attesté

5. à **VERSAILLES**

6. le **22 JUL. 2011**

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

8. sous le n° 149.68

9. sceau :

10. Signature Amélie CLADIÈRE
Substitut Général



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

CERTIFICADO NOTARIAL

22 JUL. 2011
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

^{AIN}
I FRANÇOIS 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) should be legalized or apostilled.



[Handwritten signature]

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado François. Guillermain; actuando en calidad de Notario; con el sello de la oficina del Notario de Sèvres; certificado en Versailles; el 22 de julio de 2011; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles, bajo el número 14968;

[Sello: Amelia Cladiere-Sustituto general - Firma (ilegible)]

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles

"La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 19 de septiembre de 2011.


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.
20 SET 20 11:42

095236
Firma Fonseca
RESOLUCION
DE MINJUSTICIA
20 SET 20 11:42