



No. 09-080215- -00003-0000

Fecha: 2010-04-27 11:34:12 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 66

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- ☒ Patente de Invención. ☐ Marca Colectiva.
☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Marca de Certificación.
☐ Diseño Industrial. ☐ Lema Comercial.
☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados.
☐ Marcas de Productos o Servicios.

②

SOLICITUD
PUBLICADA

Numero del expediente: 09 080.215
Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER
Apoderado: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO
Título de la nueva creación o denominación del signo: NUEVO
PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE LA AGOMELATINA
Gaceta: 612

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: <u>GYNOPHARM S.A.</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>Carrera 14 N° 94-44 Piso 7 Torre b</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u> Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u>	C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual <u> </u>	
	Teléfono: <u>2 36 84 95</u> Fax: <u> </u> E-mail: <u> </u>	Número <u>802, 006,279-4</u>	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>CIELO ANGELA PEÑA</u> <u>RODRIGUEZ</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CARRERA 13 No. 119-95</u> Teléfono: <u>(571)213 12 13</u> Fax: <u>(571)612 19 79</u> E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual <u> </u>	
		Número <u>51.940.252</u> TP <u>82701</u>	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

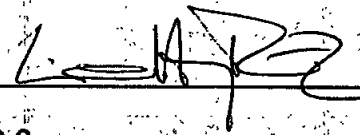
Art. 14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN
Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.
Signo opositor:
Justificación:
La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la
misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____ Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposicion.
- ☐ Documentos que acrediten el legitimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representacion legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦
NOMBRE: CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

FIRMA: 

C.C. 51.940.252 TP. 82701



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 09 080215
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA
AGOMELATINA"
Solicitante : LES LABORATOIRES SERVIER
Opositora : GYNOPHARM S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 612 del 29 de enero de 2010

Yo, **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. **82701** del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA", cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se ~~apal~~izará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de ~~algunos~~ productos de mi representada, que contienen, en particular agomelatina. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 31 de julio de 2009 reivindicando prioridad bajo la solicitud FR20080004465 del 2008-08-05, publicada en Colombia en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 612 del 29 de enero de 2010.

2.2. La solicitud colombiana 09 080215 objeto de la presente oposición, se refiere a un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I): caracterizado porque se pone a reaccionar el 7-metoxi-1-naftol de fórmula (II): sobre el que se condensa, en presencia de paladio, después que cuya función hidroxilo se transforma en grupo saliente como el grupo halógeno, tosilato o trifluorometanosulfonato, el compuesto de fórmula (III): $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}$ (III): en el que R' y R'' , idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo (C1-C6) lineal o ramificado, o R'

y R" forman juntos una cadena alquileño (C2-C3), el ciclo así formado puede fusionarse con un fenilo, para dar lugar al compuesto de fórmula (IV): en la que R es tal como se ha definido anteriormente, que se somete a una hidrogenación catalítica para dar lugar al compuesto de fórmula (V): en la que R es tal como se ha definido anteriormente, que se somete a una hidrólisis básica o ácida, o a un sistema binario reductor/ácido para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) o a su clorhidrato: que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y de anhídrido acético para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: EP0447285 publicada el 18 de septiembre de 1991 ✓
- D2: EP1564202 publicada el 17 de agosto de 2005.

2.4. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción proporciona nuevos derivados de alcoxi-1-(2-etil acilamino) naftaleno, el proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen. Como tal para el año 1991 ya se evidencia el estudio de la agomelatina y sus procesos de síntesis. Como tal, este documento anterior D1 en la página 5, líneas 32 a página 6 líneas 35, así como el ejemplo 1 en la página 7, que referencian procesos de preparación que comprenden mediante las diferentes fases, la preparación de 2-(7-methoxy

napht-1-yl)ethylamine. Particularmente, según las reivindicaciones 1 a 5, 10 y 25 del documento D1 se define la preparación de N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl]acétamide. Ahora bien, con base en el documento D2, también se revelan métodos de síntesis de N-[2-(7-Méthoxy-1-naphthyl)éthyl]acétamide, particularmente en los ejemplos 1 y 2 y reivindicaciones 1 a 12. Según el ejemplo 1, se hace reaccionar con paladio, 7-metoxi-3,4-dihidro-1-naphthalenyl)acetonitrilo en solución en tolueno para conformar (7-Méthoxy-1-naphthyl)acétonitrile. Así las cosas, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera evidente, a partir de la combinación de los documentos D1 y D2, por técnicas conocidas por una persona versada que llevaría a cabo, reaccionar el 7-metoxi-1-naftol de fórmula (II): sobre el que se condensa, en presencia de paladio, después que cuya función hidroxilo se transforma en grupo saliente como el grupo halógeno, tosilato o trifluorometanosulfonato, el compuesto de fórmula (III): $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}$ (III), por lo que no implica actividad inventiva. Así las cosas, a partir de lo que evidencia dicho documento D1 del estado de la técnica en combinación con lo que evidencia el documento D2, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera obvia a dicho proceso, por lo que la presente solicitud carece de ALTURA o NIVEL INVENTIVO.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 09 080215 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.6. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.6.1. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- "Se considerará que una invención



tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.". A la fecha de prioridad, 5 de agosto de 2008, a partir de los documento D1 y D2, es posible llegar de manera evidente al proceso de síntesis de la agomelatina, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."* La solicitud pretendida no cumple con uno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.8. Por todo lo anterior; atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada **"NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA"**, cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 612 del 29 de enero de 2010.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:



- D1: EP0447285 publicada el 18 de septiembre de 1991.
- D2: EP1564202 publicada el 17 de agosto de 2005.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

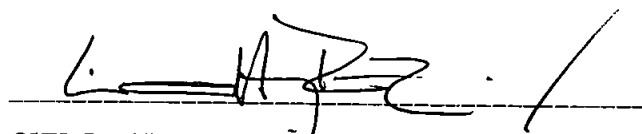
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
 2. Documento que acredita al representante legal de **GYNOPHARM S.A.**
 3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
 4. Copias de los documentos:
- D1: EP0447285 publicada el 18 de septiembre de 1991.
 - D2: EP1564202 publicada el 17 de agosto de 2005.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ
C.C. 51'940.252 de Bogotá
T.P.A. 82701 del C.S. de la J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080215- -00003-0000

Fecha 2010-04-27 11:34:12 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 400 OPOSIOBSERVTER Folios 66

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 32,641
FECHA : ABRIL 27 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

EPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
YNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173531245	12/04/2010	295,000.00
YNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	173531256	12/04/2010	295,000.00
YNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173531260	12/04/2010	295,000.00
YNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175496020	12/04/2010	295,000.00
YNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175496926	12/04/2010	295,000.00

***** CONCEPTO *****

ANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
	TOTAL :	\$ 295,000.00

EN: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 82701 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para presentar ante ese Despacho una remisión de información a la solicitud de patente No. **09 080.215**, titulada **"NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA"**, cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER**, publicada en la gaceta No. 612 del 29 de enero de 2010.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de dicha remisión, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en _____ (Colombia) a los **09 ABR 2010** días del mes de ____ de 2010.

GYNOPHARM S.A.

Cédula de Extranjería: No. 319788.

NIT: 802.006.879-4

Representante Legal

Acepto:

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.



DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Compareció ante el Notario 18 del Circulo de Bogotá, JUAN PALACIOS

quien exhibió la C.E. 319788

Expedida en BK y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

BOGOTÁ, D.C.

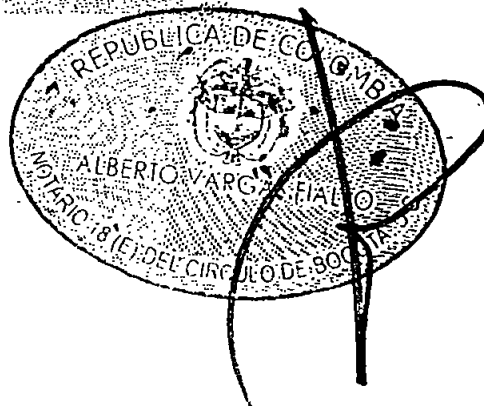
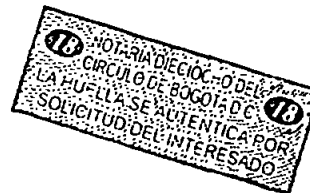
09 ABR 2010

FIRMA



HUELLA DEL INDICE DERECHO

EL NOTARIO





01



* 9 0 7 3 5 0 0 4 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010 04/03

HORA: 15:57:11

APPROXIMACION: 01000408254

PAGINA: 1

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRA JUNTA DIRECTIVA DE LA CÁMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMEA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303718-3303716.

EL CONSEJO DE REGENTES DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Publica No. 3.551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Camara de Comercio, el 13 de Dic/bre de 1997 bajo el No. 72,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----
anonima denominada GYNOPHARM S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
512	1999/01/25	Notaria 3a. de Barranquilla	20,373	1999/01/13

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

GYNOPHARM S.A.-----

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 907.002.170-1.

MATRICULA MERCANTIL: 715.470.

C E R T I F I C A

Duracion para notificaciones judiciales:

CR 45 C No 20 - 125 OF 512.

De la ciudad de Barranquilla.

Correo

electronico:

mvenegas@gynopharm.com.co

Pagina web:

C E R T I F I C A

DURACION: El termino de duracion de la sociedad se fijó hasta el

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/08

HORA: 15:57:11

OPERACION: 01JES0408254

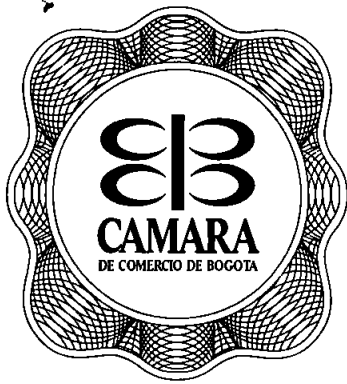
PAGINA: 2

16 de Dic/bre de 2047.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: a) La fabricacion de capsulas y otro productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. b) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. c) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos, medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. e) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualesquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c) y d) antes transcritos. f) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativa, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de GYNOPHARM S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. g) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresas o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto; comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las

*** CONTINUA ***



01



* 9 0 7 3 5 0 0 5 *

CREPENCADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/09

HORA: 15:57:11

OPERATION: 01JES0408254

PAGINA: 3

operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto: celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de letras, valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el país y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor protección de sus intereses corporativos o los de sus socios.-----

CERTIFICACION

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Accion
Autorizado		
\$*****4,000,000,000 *****	4,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****2,672,646,000 *****	2,672,646	*****1,000
Pagado		
\$*****2,672,646,000 *****	2,672,646	*****1,000

CERTIFICACION

ADMINISTRACION: seran funciones de la junta directiva, entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50,000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente al dia en que se surta la aprobacion y para enajenar o gravar bienes inmuebles y demas activos fijos de la sociedad, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion. Las demas que le sean propias y no estén atribuidas a otro organo social y las que le correspondan en virtud de la ley. la sociedad tendra un Gerente General, quien ejercera la administracion y representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones, entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Uni-

CONTINUA

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/08

HORA: 15:57:11

OPERACION: 01JES0408254

PAGINA: 4

dos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto. Para enajenar, a cualquier titulo, bienes inmuebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, debera obtener la aprobacion de la junta directiva, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion; o las demas funciones que le correspondan como representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendra un suplente, designado por la junta directiva, quien lo reemplazara con identicas facultades en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal.-----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 15 del 18 de Febrero de 2003 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Bogota, de la sociedad:

GYNOPHARM S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 25 de Febrero de 2003 bajo el No. 137,919 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Llobet Poal Manuel | CC.*****14,670,196 |
| 2. Zanatta Reheman Leonardo Andres | CC.*****2,760,271 |
| 3. Munoz Marroquin Diego | CC.*****7,688,292 |
| 4. Montealegre Gonzalez Andres Leonardo | CC.*****79,950,262 |

Suplentes

- | | |
|-----------------------------------|--------------------|
| 1. Agudelo Pelaez Luis Hernando | CC.*****14,238,997 |
| 2. Aroca Almanza Arleth Ayelina | CC.*****36,718,415 |
| 3. Penaranda Urbina Adriana Paola | CC.*****53,120,683 |
| 4. tovar Vasquez Ruth | CC.*****52,175,756 |

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 05 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo,

*** CONTINUA ***



01



90735006

24

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/06

HORA: 15:57:11

OPERACION: 01JES0108254

PAGINA: 5

fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General:	
Palacios Aragón, Sr. Alberto	CE.*****319,788

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 19 del 01 de Marzo de 2008 correspondiente a la Junta Directiva de Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 11 de Marzo de 2008 bajo el No. 113,342 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente:	
Melajoli Centurion Andino Fernando	CE.*****351,283

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 19 del 20 de Abril de 2009 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 27 de Mayo de 2009 bajo el No. 149,314 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal:	
FENALOSA AUDITORES & ASOCIADOS S.A.	Ni.*****830,095,635

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 11 de Mayo de 2009, otorgado en Bogotá por Fenalosa Auditores & Asociados S.A. inscrito en esta Cámara de Comercio, el 27 de Mayo de 2009 bajo el Nro 149,315 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Designado: Revisor Fiscal Epal	
Padilla Romero Leon Mario	CC.*****80,025,798
Designado: Revisor Fiscal Suplente	
Gomez Francisco Gina Delith	CC.*****51,514,226

C E R T I F I C A

Que según Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Cámara de Comercio el 21 de Noviembre del 2.000 bajo

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/08

HORA: 15:57:11

OPERACION: 01JES0408254

PAGINA: 6

el No. 1.872 del libro repectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

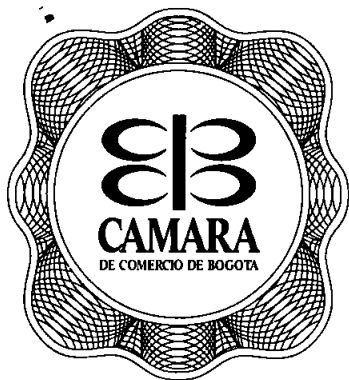
C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el 2.164 del libro respectivo, consta que el señor JORGE CASTELIANOS MARTINEZ, identificado con C.C.No.19.460.089, actuando como representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la cedula de ciudadanía No.32.732.070 de Barranquilla, mediante documento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Camara de Comercio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para que en representacion de GYNOPHARM S.A, suscriba las declaraciones cambiarias a los que esta obligada GYNOPHARM S.A. en el giro ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,404 del 28 de Mayo de 2009, otorgada en la Notaria la. de Bogota cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 02 de Julio de 2009 bajo el No. 3,948 del libro respectivo,-----
consta que el señor LUIS ALBERTO PALACIOS ARAGON con CE No.319788, en su calidad de Representante Legal de GYNOPHARM S.A., manifesto que confiere poder general, amplio y suficiente a la Doctora ----- CAROLINA MARIA ROMERO CERON, identificada con cedula de ciudadanía numero 52.352.190, para que en nombre de la sociedad GYNOPHARM ----- S.A., promueva y defienda los intereses de la sociedad judicial y extrajudicialmente, en toda especie de gestiones y actuaciones ante las autooridades administrativas o jurisdiccionales en especial ---- para: a) Recibir notificaciones de cualesquiera tipo de actos ----- emanados de las autoridades administrativas o judiciales. b) -----

*** CONTINUA ***



01



90735007

CERTIFICADO NACIONAL

CÁMARA DE COMERCIO DE BOGOTÁ

FECHA: 2010-04-08

HORA: 15:57:11

OPERACION: 0108/0108251

PAGINA: 7

Presentar recursos por la vía administrativa o judicial, renunciar a términos, desistii, conciliar, transigir y modificar. c) Elevar peticiones y solicitar información a las autoridades administrativas y jurisdiccionales. d) Presentar demandas ante las autoridades administrativas y judiciales.

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 31 de Marzo de 2010.

La información sobre Embargos de Establecimiento se suministra en Certificados de Matrición, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles después de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

m. kayser



⑪ Numéro de publication : **0 447 285 A1**

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑳ Numéro de dépôt : 91400526.9

⑤ Int. Cl.⁵ : **C07C 233/17, C07C 233/73,
 C07C 233/60, C07C 233/22,
 C07C 237/08, C07D 207/12,
 C07D 295/15**

㉑ Date de dépôt : 27.02.91

㉓ Priorité : 27.02.90 FR 9002393

㉔ Date de publication de la demande :
 18.09.91 Bulletin 91/38

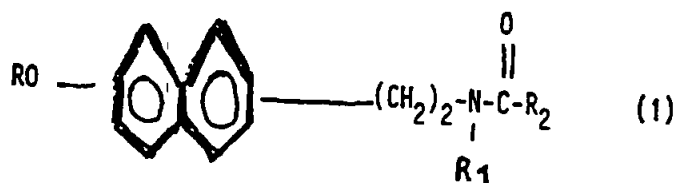
㉕ Etats contractants désignés :
 AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

㉖ Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**
 1 rue Carlé Hébert
 F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

㉗ Inventeur : **Andrieux, Jean**
 29 avenue Gabriel Péri
 F-92160 Antony (FR)
 Inventeur : **Houssin, Raymond**
 73 rue de l'Egalité
 F-59700 Marcq en Baroeul (FR)
 Inventeur : **Yous, Said, Laboratoire de Chimie Synthèse**
 3 rue du Professeur Laquesse
 F-59045 Lille Cédex (FR)
 Inventeur : **Guardiola, Béatrice**
 6 rue Edouard Nortier
 F-92200 Neuilly sur Seine (FR)
 Inventeur : **Lesieur, Daniel**
 20 rue de Verdun
 F-59147 Gondecourt (FR)

㉘ Nouveaux dérivés à structure naphthalénique, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

㉙ Composés de formule générale :



dans laquelle R, R₁ et R₂ sont définis dans la description. Les composés de formule (1) sont utiles dans le traitement de désordres de système nerveux central.

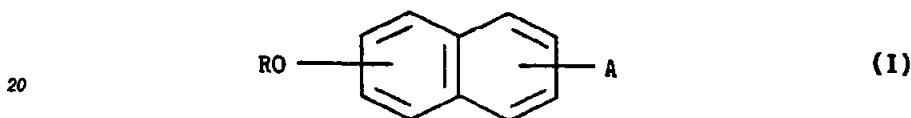
**NOUVEAUX DERIVES A STRUCTURE NAPHTALENIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'alkoxy-1-(2-acylamino éthyl) naphthalènes, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Un certain nombre de (2-amino éthyl) naphthalènes ont été décrits antérieurement. La demande de brevet JP 50089352 décrit des dérivés naphthaléniques à activité analgésique antiinflammatoire antipyrétique. La demande de brevet JP 61282348 décrit des (arylalkyl amino alkyl) naphthalènes en tant qu'agents fongicides. Le brevet US 4327022 décrit des amino alkyl dialkoxy naphthalènes en tant que fongicides. La demande de brevet EP 149588 décrit des (hydroxy amino alkyl) méthoxy naphthalènes comme inhibiteurs de la lipoxigénase et donc utiles dans le traitement de l'asthme, de l'inflammation et du psoriasis. La demande de brevet FR 70.44709 décrit des 1-phenyl-2-[2-(naphth-1-yl)éthylamino]éthanol en tant qu'anti-spasmodiques et vasodilatateurs.

La demanderesse a présentement découvert que les nouveaux dérivés des alkoxy 1-(2-acylamino éthyl) naphthalènes possédaient d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le système nerveux central, notamment anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques, sur l'ovulation, la circulation cérébrale l'immunomodulation et se démarquent nettement des dérivés amino alkyl naphthalènes déjà décrits.

Plus particulièrement, l'invention concerne les dérivés de formule générale (I) :



dans laquelle :

25 A représente un groupement

25



R représente un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié,

R₂ représente

35 . un atome d'hydrogène,

. un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,

. un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur ou aryle substitué ou hétéroaryle substitué ou arylalkyle substitué, étant entendu que par groupement hétéroaryle on entend un groupement insaturé, mono ou bicyclique comprenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre chaque cycle comprenant 4 ou 5 sommets, et que par groupement aryle on entend phényle ou naphthyle,

40 . un groupement imidazolyle éventuellement réduit et/ou substitué par un groupement oxo,

. un groupement de formule :

45



50 G représentant un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié

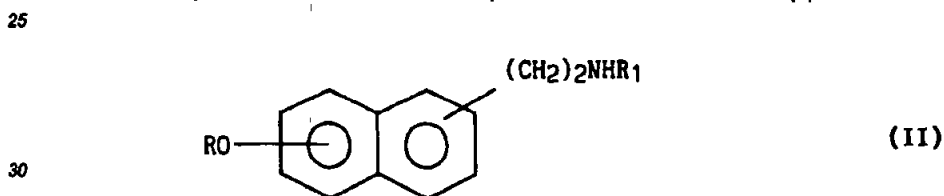
15 sieurs groupements alkyle inférieur ou oxo, aryle ou arylalkyle inférieur, ou aryle substitué ou arylalkyle inférieur substitué,
 étant entendu que le terme substitué affectant les groupements aryle et arylalkyle, et hétéroaryle dans la définition de R₂, R₃, R₄ signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi
 5 alkyle inférieur, alkoxy inférieur, trifluorométhyle ou atome d'halogène,
 ou bien R₁ forme avec R₂ et le groupement N-CO un système hétérocyclique de formule :



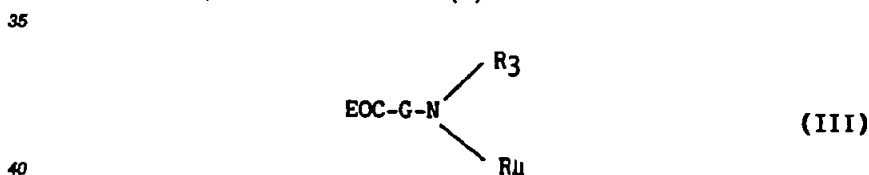
15 avec A étant un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, étant entendu que alkyle inférieur et alkoxy inférieur signifient des groupements comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et que cycloalkyle signifie des groupements comprenant de 3 à 8 atomes de carbone.

20 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables que l'on peut, le cas échéant, ajouter aux composés de formule (I) pour obtenir un sel, on peut citer, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, sulfurique, tartrique, maléique, fumarique, oxalique, méthane-sulfonique, camphorique etc...

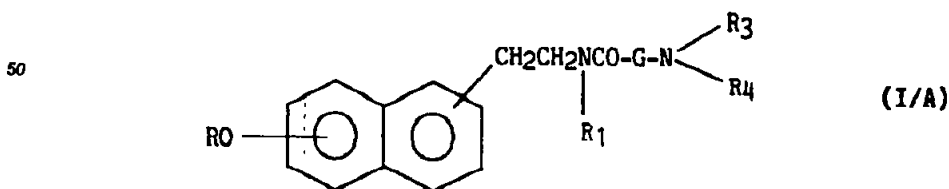
La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (II) :



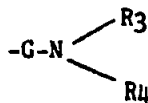
dans laquelle R et R₁ ont la même signification que dans la formule (I), que l'on traite :
 - ou bien par un dérivé de formule (III) :



45 dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R₃ et R₄ ayant la même signification que dans la formule (I), éventuellement en présence d'un agent alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/A), cas particulier des dérivés de formule (I) :

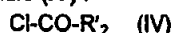


EP 0 447 285 A1



que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation et que l'on salifie, si on le désire par un acide pharmaceutiquement acceptable,

- ou bien par un chlorure d'acide de formule (IV) :



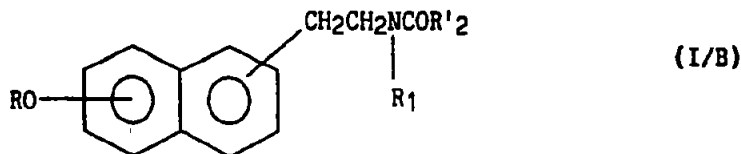
ou par l'anhydride d'acide correspondant,

R'₂ signifiant ici :

- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,

- un groupement aryle ou hétéroaryle ou aryalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle,

- un groupement imidazolyle éventuellement réduit et/ou substitué par un groupement oxo, pour conduire à un dérivé de formule (I/B) :

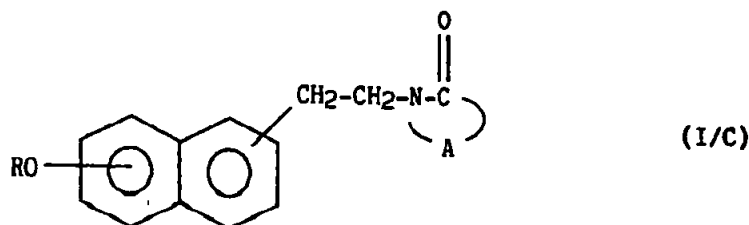


cas particulier des dérivés de formule (I) dans laquelle R, R₁ et R'₂ ont la même définition que précédemment, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, dérivé de formule (I/B) qui dans le cas où R'₂ représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, peut-être soumis, si on le désire à l'action d'une amine de formule (V) :



dans laquelle R₃ et R₄ ont la même définition que précédemment, en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/A) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable,

dérivé de formule (I/B) qui lorsque R'₂ représente un substituant alkyle linéaire ou ramifié comprenant au moins deux atomes de carbone et substitué par un atome d'halogène, et lorsque, simultanément R₁ représente un atome d'hydrogène, peut être soumis si on le désire, à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/C) :



dans laquelle R a la même signification que précédemment et A représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels R₁ et R₂ forment avec NCO un système monocyclique substitué par un groupement oxo, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles inférieurs, que l'on purifie, si on le désire, par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie.

EP 0 447 285 A1

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils étaient peu toxiques, doués d'une très haute affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine et d'importantes activités sur le système nerveux central et en particulier, on a relevé des propriétés sédatives, anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, les dépressions saisonnières, les insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, schizophrénies, attaque de panique, mélancolie, la régulation de l'appétit, l'insomnie, les troubles psychotiques, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la démence sénile, les divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, migraine, pertes de mémoire, maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de la circulation cérébrale.

Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que les produits de l'invention possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont donc susceptibles d'être utilisés dans le traitement de certains cancers et qu'administrés par voie externe, ils sont utiles dans le traitement du psoriasis, de l'acné, de la seborrhée, protègent la peau et favorisent la pousse des cheveux. Ils peuvent également avoir un usage vétérinaire pour leur propriété sur le pelage.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) ou le cas échéant un de leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per/ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les ampoules buvables, injectables, etc...

La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 gramme par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

Les produits décrits dans les "préparations" ne font pas partie de l'invention. Leur description facilite cependant la réalisation des dérivés de l'invention.

PREPARATION 1 : 2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)ETHYLAMINE

STADE A : (7-METHOXY 1,2,3,4-TETRAHYDRO-1-NAPHTYLIDENE) ACETATE D'ETHYLE

Mélanger 50 g de 7-méthoxy 1-tétralone, 40 g de bromoacétate d'éthyle et 150 cm³ de benzène par l'intermédiaire d'une ampoule à brome. Ajouter le mélange sur du zinc en aiguilles activé (18,6 g) selon Reformatsky et un cristal d'iode. Chauffer à 60°C et ensuite porter à reflux pendant 45 minutes.

Hydrolyser sur de la glace en présence d'acide chlorhydrique. Extraire au benzène, sécher et porter à ébullition en présence de P₂O₅. Filtrer et porter à sec.

Le résidu est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Rendement : 80%

STADE B : (7-METHOXY NAPHT-1-YL)ACETATE D'ETHYLE

Mélanger 50 g de 7-méthoxy 1,2,3,4 tétrahydro-1-naphtylidène acétate d'éthyle à 7,35 g de soufre et chauffer à 215°C pendant 10 heures. Refroidir, ajouter 300 cm³ d'acétate d'éthyle, agiter pendant 30 minutes, filtrer. Porter à sec.

Le résidu obtenu est utilisé tel quel pour l'étape de saponification.

Rendement : 70%

STADE C : ACIDE (7-METHOXY NAPHT-1-YL) ACETIQUE

Chauffer à reflux pendant 3 heures un mélange du 7-méthoxy naphht-1-yl acétate d'éthyle obtenu précédemment dans 250 cm³ de soude à 20 % dans l'éthanol.

Porter à sec et laver le résidu à l'éther. Précipiter par un courant d'acide chlorhydrique gazeux.

Point de fusion : 155-156 °C

Rendement : 68%

EP 0 447 285 A1

STADE D : CHLORURE DE L'ACIDE (7-METHOXY NAPHT-1-YL) ACETIQUE

Solubiliser à chaud l'acide 7-méthoxy naphht-1-yl acétique obtenu précédemment dans 300 ml de chloroforme. Chauffer à reflux puis ajouter goutte à goutte le chlorure de thionyle. Porter deux heures à reflux et évaporer à sec. On obtient une huile qui cristallise par refroidissement. Le résidu obtenu est utilisé tel quel dans le stade suivant.

STADE E : (7-METHOXY NAPHT-1-YL) ACETAMIDE

Le chlorure de l'acide (7-méthoxy naphht-1-yl) acétique obtenu précédemment est dissous dans 200 ml d'éther anhydre. Après refroidissement de la solution à l'aide d'un bain de glace-sel, ajouter sous agitation 200 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque concentrée. Agiter 30 minutes et essorer le précipité formé. Recristalliser dans l'éthanol.

Rendement : 95%
Point de fusion : 201-202° C

STADE F : (7-METHOXY NAPHT-1-YL) ACETONITRILE

Mettre en suspension le (7-méthoxy naphht-1-yl) acétamide obtenu au stade E dans 80 ml de THF anhydre. Ajouter la triéthylamine. Refroidir la solution dans un bain de glace puis ajouter goutte à goutte l'anhydride trifluoroacétique sous agitation magnétique. Laisser agiter pendant une heure à température ambiante. Porter à sec. le résidu est repris par de l'eau. Essorer le précipité formé, sécher et recristalliser dans l'éther isopropylique.

Rendement : 83%
Point de fusion : 82-84° C
Caractéristiques spectrales :
 Infrarouge : 2240 cm⁻¹ CN

STADE G : 2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYLAMINE

Placer dans un autoclave une solution de (7-méthoxy naphht-1-yl) acétonitrile dans de l'éthanol saturé par de l'ammoniac. Ajouter du nickel de Raney et de l'hydrogène sous 300 atmosphères. Agiter à 60°C pendant une nuit. Filtrer et évaporer le filtrat sous vide. L'huile ainsi obtenue est utilisée telle quelle comme matière première.

PREPARATION 2 : N[2-(7-METHOXY -NAPHT-1-YL) ETHYL] N METHYL AMINE

En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade E l'ammoniac par la méthylamine, on obtient le produit du titre.

PREPARATION 3 : 2-(6-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYLAMINE

En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade A la 7-méthoxy 1-tétralone par la 6-méthoxy 1-tétralone, on obtient le produit du titre.

PREPARATION 4 : 2-(5-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYLAMINE

En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade A la 7-méthoxy 1-tétralone par la 5-méthoxy 1-tétralone, on obtient le produit du titre.

PREPARATION 5 : 2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL)ETHYLAMINE

En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade A la 7-méthoxy 1-tétralone par la 7-méthoxy 2-tétralone, on obtient le produit du titre.

EP 0 447 285 A1

PREPARATION 6 : 2-(6-METHOXY NAPHT-2-YL)ETHYLAMINE

En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade A la 7-méthoxy 1-tétralone par la 6-méthoxy 2-tétralone, on obtient le produit du titre.

EXEMPLE 1 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] ACETAMIDE

Dissoudre 0,01 ml de 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine dans 6 ml de pyridine. Refroidir dans un bain de glace puis sous agitation, ajouter goutte à goutte 0,012 mole de chlorure d'acétyle.

Maintenir l'agitation 30 minutes puis verser le milieu réactionnel sur la glace. Essorer le précipité formé, laver, sécher et recristalliser dans l'éther isopropylique.

Rendement : 92%

Point de fusion : 109-110°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3240 cm^{-1} νNH
1640 cm^{-1} νCO

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :

δ : 1,93 ppm, singulet, 3H, COCH_3

δ : 3,96 ppm, singulet, 3H, OCH_3

EXEMPLE 2 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] PHENYLACETAMIDE

Dissoudre 0,01 mole de chlorhydrate de 2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthylamine (obtenu par dissolution de la 2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthylamine dans l'éther et en faisant barboter un courant d'acide chlorhydrique gazeux puis en essorant le précipité formé) dans 60 ml d'un mélange eau-chloroforme. Ajouter sous agitation magnétique 0,01 mole de carbonate de potassium.

Refroidir et ajouter goutte à goutte 0,012 mole de chlorure de phénacétyle. Maintenir l'agitation 30 minutes à température ambiante et porter à sec la phase chloroformique. Recristalliser dans l'éther isopropylique.

Rendement : 92%

Point de fusion : 101-102°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3220 cm^{-1} νNH
1640 cm^{-1} νCO

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :

δ : 3,50 ppm, massif, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$

δ : 3,93 ppm, singulet, 1H, OCH_3

EXEMPLE 3 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] ISOBUTYRAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure d'isobutryle, on obtient le produit du titre.

Rendement : 91%

Point de fusion : 77-78°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3240 cm^{-1} νNH
1640 cm^{-1} νCO
1620 cm^{-1} νCC

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :

δ : 1,11 ppm, doublet, 6H, 2CH_3 (isopropyl)

δ : 2,29 ppm, multiplet, 1H, CH (COCH)

δ : 3,98 ppm, singulet, 3H, OCH_3

EXEMPLE 4 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] PROPIONAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure de propionyle, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 104-104,5°C

EP 0 447 285 A1

EXEMPLE 5 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] PENTANAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyl par le chlorure de pentanoyl, on obtient le produit du titre.

5 Solvant de cristallisation : cyclohexane

Point de fusion : 90°C

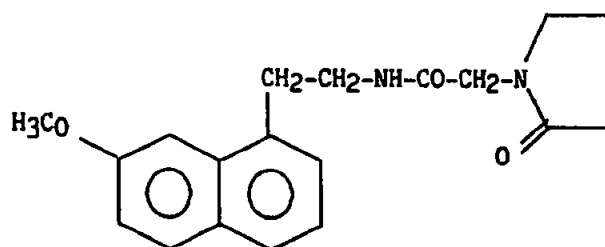
EXEMPLE 6 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] (2-OXO PYRROLIDIN-1-YL) ACETAMIDE

10 **OU**

1-[2[(2-OXOPYRROLIDIN-1-YL) ACETAMIDO] ETHYL]-7-METHOXY NAPHTALENE

15

20



25 Chauffer sous agitation magnétique à la température de 80°C pendant 3 heures un mélange de 0,02 mole de 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine et de 0,022 mole d'(2-oxo pyrrolidin-1-yl)acétate de méthyle. Reprendre le milieu réactionnel par de l'eau légèrement acide, essorer le précipité formé. Recristalliser dans l'éther di-n butylique.

Rendement : 55%

Point de fusion : 125-126°C

30 Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3310 cm⁻¹ νNH
3060-2820 cm⁻¹ νCH(CH₂CH₂)
1690 cm⁻¹ νCO (CON)
1630-1600 cm⁻¹ νCC (aromatiques)
35 1030 cm⁻¹ νOCH₃

Résonance Magnétique Nucléaire ¹H Solvant CDCl₃ :

δ : 3,88 ppm, singulet, 2H, NHCOCH₂

δ : 4,00 ppm, singulet, 3H, OCH₃

40

EXEMPLE 7 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]-4-CHLORO BUTYRAMIDE.

Dissoudre 0,02 mole de chlorhydrate de 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine dans un mélange eau-chloroforme. Ajouter du carbonate de potassium et laisser agiter pendant 15 minutes dans un bain de glace. Ajouter ensuite goutte à goutte 0,022 mole de chlorure de 4-chloro butyryle.

45 Maintenir l'agitation à température ambiante pendant 1/2 heure.

Porter à sec la phase chloroformique.

Recristalliser le résidu dans un mélange toluène, cyclohexane (1-1).

Rendement : 93%

50 Point de fusion : 97-98°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3320 cm⁻¹ νNH
1635 cm⁻¹ νCO

EXEMPLE 8 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] PYRROLIDIN-2-ONE

Dissoudre 0,01 mole de sodium dans 50 cm³ d'éthanol. Ajouter sous agitation magnétique le N[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl] chloro-4 butyramide obtenu dans l'exemple 7.

EP 0 447 285 A1

Maintenir l'agitation 20 minutes.

Porter à sec. Solubiliser dans 40 cm³ de diméthyl formamide anhydre.

Chauffer à ébullition pendant 7 heures.

Evaporer sous vide et reprendre par l'éther.

5 Filtrer et porter à sec. Recristalliser dans l'éther de pétrole.

Rendement : 35%

Point de fusion : 60-61°C

Caractéristiques spectrales :

10 Infrarouge : 3060-2820 cm⁻¹ vCH
1670 cm⁻¹ vCO

EXEMPLE 9 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] 2- BROMO ACETAMIDE

Même mode opératoire que l'exemple 7 en remplaçant le chlorure de 4-chlorobutyryl par le chlorure de l'acide bromoacétique

15 Point de fusion : 100-101°C

Rendement : 93 %

Caractéristiques spectrales :

20 Infrarouge : 3260 cm⁻¹ vNH
1635 cm⁻¹ vCO

Résonance Magnétique Nucléaire ¹H Solvant CDCl₃ :

δ : 2,83 ppm, singulet, 2H, (CH₂Br)

δ : 3,98 ppm, singulet, 3H, (OCH₃)

25 EXEMPLE 10 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] 2-MORPHOLINO ACETAMIDE

Dissoudre sous agitation magnétique 0,01 mole de morpholine dans 50 cm³ d'acétone. Ajouter 0,012 mole de triéthylamine et 0,01 mole de N-[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl]-2-bromo acétamide. Porter à reflux 1 heure sous agitation magnétique. Essorer le précipité formé et évaporer le filtrat.

30 Reprendre le résidu par de l'eau alcaline Essorer le précipité, laver, sécher et recristalliser dans un mélange Toluène-cyclohexane.

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 1645 cm⁻¹ vCO

Résonance Magnétique Nucléaire ¹H Solvant CDCl₃ :

35 δ : 3,98 ppm, singulet, 3H, OCH₃

δ : 2,92 ppm, singulet, 2H, (CO-CH₂)

Point de fusion : 114-115°C

Rendement : 93 %

40 EXEMPLE 11 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]-2-{4-[(2,3,4-TRIMETHOXYPHENYL)METHYL] PIPERAZIN-1-YL}ACETAMIDE, CHLORHYDRATE

En procédant comme dans l'exemple précédent, mais en remplaçant la morpholine par la 1-[(2,3,4-triméthoxyphényl)méthyl]pipérazine, on obtient le produit du titre. Le chlorhydrate est obtenu par dissolution du produit dans l'acétone, barbotage d'un courant d'acide chlorhydrique, évaporation et recristallisation dans l'alcool absolu.

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 1670 cm⁻¹ vCO

Résonance Magnétique Nucléaire ¹H Solvant CDCl₃ :

50 δ : 3,99 ppm, singulet, 3H, OCH₃

Point de fusion : 207-208°C

Rendement : 90 %

55 EXEMPLE 12 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]N METHYLACETAMIDE

En remplaçant dans l'exemple 1 la 2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthylamine par la N-[2(7-méthoxy naph-1-yl)-éthyl]N méthylamine, on obtient le produit du titre.

Caractéristiques spectrales :

EP 0 447 285 A1

Infrarouge : 1640 cm^{-1} νCO
Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,98 ppm, singulet, 3H, OCH_3

5 **EXEMPLE 13 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]BENZAMIDE**

En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénacétyle par le chlorure de benzoyle, on obtient le produit du titre.

Caractéristiques spectrales :

10 Infrarouge : 1640 cm^{-1} νCO
Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,98 ppm, singulet, 3H, OCH_3
 Point de fusion : 128-130°C
Rendement : 94 %

15

EXEMPLE 14 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] PARATOLUOYL CARBOXAMIDE

En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénylacétyle par le chlorure de paratoluoyl, on obtient le produit du titre.

20 Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO
Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

25 **EXEMPLE 15 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]4-FLUORO BENZAMIDE**

En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénylacétyle par le chlorure de parafluorobenzoyl, on obtient le produit du titre.

Caractéristiques spectrales :

30 Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO
Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

35 **EXEMPLE 16 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]-3-TRIFLUOROMETHYL BENZAMIDE**

En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénylacétyle par le chlorure de 3-trifluorométhyl benzoyl, on obtient le produit du titre.

Caractéristiques spectrales :

40 Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO
Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

EXEMPLE 17 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]-3,5 DICHLORO BENZAMIDE

45 En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénacétyle par le chlorure de 3,5-dichloro benzoyl, on obtient le produit du titre.

Rendement : 93 %

Point de fusion : 138°C

50 **EXEMPLE 18 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]ISONICOTINAMIDE**

En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénacétyle par le chlorure d'isonicotinoyl, on obtient le produit du titre.

Caractéristiques spectrales :

55 Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO
Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

EXEMPLE 19 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]2-THIOPHENECARBOXAMIDE

En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénylacétyl par le chlorure de 2-thiophène carbonyle, on obtient le produit du titre.

5 Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :

δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

10 **EXEMPLE 20 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]2-QUINOXALINE CARBOXAMIDE**

En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénylacétyl par le chlorure de 2-quinoxalyle, on obtient le produit du titre.

Caractéristiques spectrales :

15 Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :

δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

EXEMPLE 21 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]INDOL-2-YL CARBOXAMIDE

20

En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénacétyl par le chlorure de 2-indolyle, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 198-199°C

Caractéristiques spectrales :

25 Infrarouge : 3400 cm^{-1} νNH (indole)

3300 cm^{-1} νNH

1640 cm^{-1} νCO

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :

30 δ : 3,98 ppm, singulet, 3H, OCH_3

EXEMPLE 22 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]2-BENZYLAMINO ACETAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 10 et en remplaçant la morpholine par la benzylamine, on obtient le produit du titre.

35 Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :

δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

40

EXEMPLE 23 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]2-(N', N'-DIETHYL) AMINOACETAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 10, mais en remplaçant la morpholine par la N,N diéthylamine, on obtient le produit du titre.

45 Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :

δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

50 **EXEMPLE 24 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]2-AMINO ACETAMIDE, CHLORHYDRATE**

Dissoudre sous agitation magnétique 0,012 mole d'hexaméthylène tétramine dans 15 cm^3 de chloroforme et introduire 0,01 mole de N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl]-2-bromo- acétamide obtenu dans l'exemple 9 dissous dans 20 cm^3 de chloroforme. Porter à reflux pendant 100 heures. Essorer, sécher. Introduire le précipité dans une fiole à col rodé. Ajouter 150 cm^3 d'alcool et 30 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré.

55

Porter deux heures à reflux. Evaporer le solvant. Recristalliser dans l'alcool à 90°C.

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO

EP 0 447 285 A1

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

5 **EXEMPLE 25 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]2-[4-(4-FLUOROPHENYL) PIPERAZIN-1-YL]ACETAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 10, mais en remplaçant la morpholine par la 1-(4-fluoro phényl)pipérazine, on obtient le produit du titre.

10 **EXEMPLE 26 : N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL)ETHYL]2-[4-(3-TRIFLUORO-METHYLPHENYL) PIPERAZIN-1-YL]ACETAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 10, mais en remplaçant la morpholine par la 1-(3-trifluorométhyl)pipérazine, on obtient le produit du titre.

15 **EXEMPLE 27 : N[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL)ETHYL] BUTYRAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant le chlorure d'acétyl par le chlorure de butyryle, on obtient le produit du titre

20 Point de fusion : 99° C

EXEMPLE 28 : N[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL)ETHYL] 4-IMIDAZOLYL ACETAMIDE

25 Dissoudre 0,01 mole de chlorhydrate de 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine dans 60 ml d'un mélange eau chloroforme. Ajouter sous agitation magnétique 0,025 mole de carbonate de potassium. Refroidir et ajouter goutte à goutte 0,012 mole de chlorhydrate de chlorure d'acide 4-imidazole acétique. Maintenir l'agitation 30 minutes à température ambiante et évaporer à sec la phase chloroformique. Recrystalliser.

Rendement : 67 %

Caractéristiques spectrales :

30 Infrarouge : 1640 cm^{-1} v CO

Résonance magnétique nucléaire ^1H solvant CDCl_3
 δ = 3,91 ppm singulet, 1H, OCH_3

35 **EXEMPLE 29 : N[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL)ETHYL] 2-IMIDAZOLINONE-4-CARBOXAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant le chlorure d'acétyl par le chlorure d'acide 2-imidazolinone-4-carboxylique, on obtient le produit du titre

Rendement : 55 %

Caractéristiques spectrales :

40 Résonance magnétique nucléaire ^1H solvant CDCl_3
 δ = 3,89 ppm singulet 1H OCH_3

45 **EXEMPLE 30 : N[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE (R_2 = cyclohexyle)**

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyl par le chlorure d'acide cyclohexane carboxylique, on obtient le produit du titre.

Solvant de recrystallisation : cyclohexane

Point de fusion : 105-106°C

50 **EXEMPLE 31 : N[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE (R_2 = cyclopropyle)**

55 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyl par le chlorure d'acide cyclopropyle carboxylique, on obtient le produit du titre.

Solvant de cristallisation : cyclohexane

Point de fusion : 91-92°C

EXEMPLE 32 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] IODOACETAMIDE

En traitant la N[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl]2-bromoacétamide obtenu dans l'exemple 9 par l'iodure de potassium, on obtient le produit du titre.

5 Solvant de recristallisation : éthanol

Point de fusion : 110-112°C

EXEMPLE 33 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] FORMAMIDE

10 Dans un creuset en porcelaine, placer 0,01 mole de 2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthylamine et 0,02 mole d'acide formique. Chauffer à 120° jusqu'à obtention d'un résidu sec. Recristalliser.

Point de fusion : 93°C

Caractéristiques Spectrales :

Résonance Magnétique Nucléaire :

15 δ : 4,05 ppm, singulet, 3H, OCH₃

EXEMPLE 34 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE

20 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure d'acide cyclobutane carboxylique, on obtient le produit du titre.

EXEMPLE 35 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] CYCLOPENTANE CARBOXAMIDE

25 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure de l'acide cyclopentane carboxylique, on obtient le produit du titre.

En procédant comme dans les exemples précédents, on obtient de même :

N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL] 4-BROMO BUTYRAMIDE

N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL] 5-BROMO PENTANAMIDE

N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL] 3-BROMO PROPIONAMIDE

30 **N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL]-3-MORPHOLINO PROPIONAMIDE**

N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL]-4-MORPHOLINO BUTYRAMIDE

N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL]-4-[4-[(2,3,4-TRIMETHOXY PHENYL)METHYL]-1-PIPERAZINYL]BUTYRAMIDE

35 **N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL]-3-[4-[2,3,4-TRIMETHOXY PHENYL)METHYL]-1-PIPERAZINYL]PROPIONAMIDE**

N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL]PIPERIDINE-2-ONE

N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL]BROMO-2 PROPIONAMIDE

N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL]-2-[4-[(2,3,4-TRIMETHOXY PHENYL)METHYL]-1-PIPERAZINYL]PROPIONAMIDE

40 En remplaçant dans les exemples précédents la 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine par la 2-(6-méthoxy naph-1-yl)éthylamine ou par la 2-(5-méthoxy naph-1-yl) éthylamine, on obtient les produits des exemples précédents méthoxylés respectivement en position 6 ou 5 du naphthalène au lieu des dérivés méthoxylés en position 7.

45 En remplaçant dans les exemples précédents la 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine par la 2-(7-méthoxy naph-2-yl)éthylamine, on obtient :

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] ACETAMIDE

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] PHENYLACETAMIDE

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] ISOBUTYRAMIDE

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] PROPIONAMIDE

50 **N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] PENTANAMIDE**

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] (2-OXO PYRROLIDIN-1-YL)ACETAMIDE

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 4-CHLORO BUTYRAMIDE

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] PYRROLIDIN-2-ONE

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-BROMOACETAMIDE

55 **N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-MORPHOLINOACETAMIDE**

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-[4-[2,3,4-TRIMETHOXY PHENYL) METHYL] PIPERAZIN-1-YL]ACETAMIDE, CHLORHYDRATE

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] N METHYL ACETAMIDE

EP 0 447 285 A1

- N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] BENZAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] PARATOLUOYL CARBOXAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 4-FLUOROBENZAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 3-TRIFLUOROMETHYLBENZAMIDE
 5 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 3,5-DICHLOROBENZAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] ISONICOTINAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-THIOPHENECARBOXAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-QUINOXALINECARBOXAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] INDOL-2-YL CARBOXAMIDE
 10 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-BENZYLAMINOACETAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-(N',N' DIETHYL) AMINOACETAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-AMINOACETAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-[4-(4-FLUOROPHENYL)PIPERAZIN-1-YL] ACETAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-[4-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)PIPERAZIN-1-YL] ACETAMIDE
 15 MIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] BUTYRAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 4-IMIDAZOLYLACETAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-IMIDAZOLINONE 4-CARBOXAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE
 20 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] CYCLOPROPANECARBOXAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] IODOACETAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] FORMAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] CYCLOPENTANE CARBOXAMIDE
 25 Si dans ces synthèses on remplace la 2-(7-méthoxy naph-2-yl)éthylamine par la 2-(6-méthoxy naph-2-yl)éthylamine, on obtient les isomères des produits précédents pour lesquels le groupement méthoxy est en position 6.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

30 EXEMPLE A : ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant
 35 les deux semaines suivant le traitement. La DL50 entraînant la mort de 50% des animaux, a été évaluée. La DL50 des produits testés est supérieure à 1000 mg.kg^{-1} pour la plupart des composés étudiés ce qui indique la faible toxicité des composés de l'invention.

40 EXEMPLE B : ACTIMETRIE

Les animaux sont placés dans des boîtes en plexiglass équipées avec des cellules photoélectriques placées dans une atmosphère assombrie. Six animaux sont testés simultanément et le nombre des interruptions des faisceaux photo électriciens par chaque animal est enregistré informatiquement pendant une heure.
 45 Les composés à tester sont administrés par voie intrapéritonéale immédiatement avant de placer les animaux dans l'appareil. Les produits de l'invention diminuent l'activité des animaux.

EXEMPLE C : TEST DES QUATRE PLAQUES

50 Les produits de l'invention sont administrés par voie oesophagienne à des lots de dix souris. Un lot reçoit du sirop de gomme. 30 minutes après l'administration des produits à étudier, les animaux sont placés dans des habitats dont le plancher comprend quatre plaques métalliques. Chaque fois que l'animal passe d'une plaque à l'autre, il reçoit une légère décharge électrique (0,35 mA). Le nombre des passages est enregistré pendant une minute.
 55 Après administration, les composés de l'invention augmentent de façon significative le nombre de passages ce qui montre l'activité anxiolytique ces dérivés de l'invention.

EXEMPLE D : ACTIVITE DES PRODUITS DE L'INVENTION SUR LA MICROCIRCULATION ISCHEMIQUE

L'étude expérimentale a été réalisée sur les muscles crémasters de rats mâles (Sprague-Dawley) après
5 ligature de l'artère iliaque commune.

Les muscles ont été placés dans une chambre transparente, perfusés par une solution de tampon bicarbonate équilibrée par un mélange gazeux CO₂/N₂ 5/95%. La vitesse des globules rouges et le diamètre des artérioles de premier ou second ordre irriguant le crémaster ont été mesurés, le flux sanguin artériolaire a été calculé. Des informations identiques ont été obtenues pour quatre types de veinules.

On a effectué le même type de mesure simultanément :

- sur le crémaster perfusé normalement,
 - sur le crémaster sous ligature, c'est-à-dire le crémaster ischémié 2, 7, 14 et 21 jours après ligature.
- Deux groupes d'animaux ont été étudiés :
- un groupe témoin sans traitement,
 - un groupe traité par os par un produit de l'invention, à raison de 0,1 mg.kg⁻¹ par jour.

On n'a constaté aucune différence dans la vitesse des globules ni dans le diamètre des vaisseaux dans les muscles crémasters normalement irrigués chez les animaux traités par rapport aux témoins.

Par contre, au niveau du muscle crémaster ischémié, le diamètre moyen des artérioles était amélioré chez les animaux traités par rapport aux témoins. La vitesse des globules rouges était normalisée par un traitement
20 de 21 jours.

En fait, chez les animaux traités, la vitesse des globules rouges et le débit sanguin mesurés 7 jours après la ligature, ne présentant pas de différence significative avec les valeurs obtenues dans le crémaster non ischémié. Ces résultats sont obtenus sans modification de la pression artérielle.

Ces résultats indiquent que le traitement chronique par un composé de l'invention améliore la microcirculation et l'irrigation sanguine des territoires ischémiés.

EXEMPLE E : STIMULATION DES REPONSES IMMUNITAIRES

A des groupes de six souris on a administré des globules rouges de moutons. Ces groupes de souris ont
30 ensuite été traités par voie sous cutanée par les composés de l'invention pendant six jours et un groupe témoin a été traité par un placebo. Les souris sont ensuite laissées au repos pendant quatre semaines puis ont ensuite reçu une injection de rappel de globules rouges de mouton sans recevoir de nouvelles administrations de produit de l'invention. La réponse immunitaire a été évaluée 3 jours après l'injection de rappel. Elle est statistiquement accrue dans le groupe traité par les composés de l'invention.

35

EXEMPLE F : INHIBITION DE L'OVULATION

On a mis des rates femelles adultes avec des cycles réguliers de quatre jours.
40 Les examens vaginaux quotidiens ont été réalisés et des rates ont été sélectionnées après qu'elles ont montré au moins deux cycles consécutifs de quatre jours.

Chez chaque cycle est constitué de deux jours de dioestrus, un jour de proestrus et un jour d'oestrus. A l'après-midi du jour de proestrus, l'hormone lutéinisante est libérée dans le sang par l'hypophyse. Cette hormone induit l'ovulation qui se traduit par la présence d'oeufs au niveau de l'oviducte le jour de l'oestrus.

Les composés de l'invention sont administrés par voie orale à midi le jour de l'oestrus. Les rates traitées
45 et les oeufs sont examinés le jour de l'oestrus. Les oviductes sont examinés. On remarque un pourcentage significatif de diminution du nombre des oeufs dans les oviductes de rates traitées.

EXEMPLE G : PRESENCE EN EVIDENCE DE L'ACTIVITE ANALGESIQUE

50 L'absence de la douleur a été recherchée chez la souris (23-25 g) selon un protocole dérivé de la technique décrite par SIEGMUND (SIEGMUND E.A., R.A. CADMUS & GOLU, J. Pharm. Exp. Ther. 119, 1874, 1954). Les animaux, répartis par randomisation en lots de 12 animaux, ont reçu le traitement par voie orale (excipient pour les rats) 1 heure avant l'injection intra-péritonéale d'une solution hydroalcoolique de phényl-p-benzoquinone (Sigma) à 0,02%. Les étirements sont dénombrés entre la 5ème et 10ème minute après l'injection.

55 Il est apparu que certains composés de l'invention possèdent une activité analgésique.

EP 0 447 285 A1

EXEMPLE H : POTENTIALISATION DU SOMMEIL INDUIT PAR LES BARBITURIQUES

50 mg/kg de pentobarbital sont injectés par voie intrapéritonéale à des souris (22-25 g). On mesure le temps d'apparition et la durée du sommeil. On admet qu'il y a sommeil lorsque les animaux perdent le réflexe de retournement. Les composés à tester sont administrés par voie intrapéritonéale 30 minutes avant l'injection du barbiturique. Certains produits de l'invention augmentent la durée du sommeil induit par le pentobarbital.

EXEMPLE I : TEST DE BINDING AUX RECEPTEURS DE LA MELATONINE

Le binding aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention a été réalisé selon des techniques classiques. Il apparaît que les composés de l'invention se lient de façon très spécifique aux récepteurs de la mélatonine avec une affinité supérieure à la mélatonine elle-même. Les plus intéressants ont un K.d de $5,5 \times 10^{-11}$ alors que la mélatonine elle-même possède un K.d de $6,3 \times 10^{-11}$, ce qui signifie que certains produits de l'invention ont une affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine 100 fois supérieure à la mélatonine elle-même.

EXEMPLE J : ETUDE DE L'ACTIVITE HYPOGLYCEMIANTE

Cinq souris mâles (JK) ont été placées dans des cages à l'âge de huit semaines. Elles sont utilisées pour l'expérience lorsque leur poids est supérieur à 40 grammes à l'âge de 4-5 mois.

Le composé de l'invention est placé en suspension dans du sirop de gomme. Chaque composé testé est administré oralement 18 heures avant le prélèvement sanguin.

Le sang est recueilli par prélèvement au niveau de la veine caudale dans un tube à hématocrite, puis centrifugé. Le plasma est recueilli et le dosage de la glycémie effectué.

Il apparaît que certains composés de l'invention diminuent la glycémie de façon significative.

EXEMPLE K : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMES

On y trouve inclus 50 mg de N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]butyramide

30

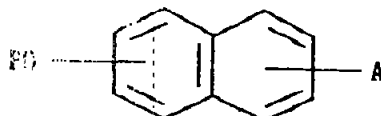
N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]butyramide	50 g
Amidon de blé	15 g
Amidon de maïs	15 g
Lactose	15 g
Stéarate de magnésium	2 g
Silice	1 g
Hydroxypropyl cellulose	2 g

45

Représentations

1 - Composés de formule générale (I) :

50



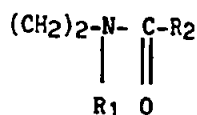
(I)

55

dans laquelle :

A peut représenter un groupement

EP 0 447 285 A1



R représente un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié,

R₂ représente

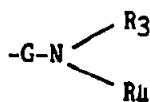
un atome d'hydrogène,

un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,

un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur ou aryle substitué ou hétéroaryle substitué ou arylalkyle substitué, étant entendu que par groupement hétéroaryle on entend un groupement insaturé, mono ou bicyclique comprenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre chaque cycle comprenant 4 ou 5 sommets, et que par groupement aryle on entend phényle ou naphthyle,

un groupement imidazolyle éventuellement réduit et/ou substitué par un groupement oxo,

un groupement de formule :

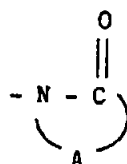


G représentant un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

R₃ et R₄ identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle inférieur ou un atome d'hydrogène ou un groupement phényle ou phénylalkyle inférieur, ou R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un système hétérocyclique, aromatique ou non, mono ou bicyclique chaque cycle ayant cinq ou six sommets comprenant éventuellement un autre hétéroatome et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle inférieur ou oxo, aryle ou arylalkyle inférieur, ou aryle substitué ou arylalkyle inférieur substitué,

étant entendu que le terme substitué affectant les groupements aryle et arylalkyle ou hétéroaryle dans la définition de R₃, R₄ signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, trifluorométhyle ou atome d'halogène,

ou bien R₃ formé avec R₂ et le groupement N-CO un système hétérocyclique de formule :



avec A étant un radical alkyle de 2 à 8 atomes de carbone linéaire ou ramifié,

ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que les termes alkyle inférieur et alkoxy inférieur signifient des groupements comprenant 1 à 6 atomes de carbone et que cycloalkyle signifient des groupements comprenant 3 à 8 atomes de carbone.

2 - Composés selon la revendication 1 dans laquelle le groupement OR se trouve en position 7, ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

3 - Composés selon la revendication 1 dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou forme avec R₂ et le groupement N-CO le système pyrrolidinone-2, ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

4 - Composés selon la revendication 1 dans laquelle R₂ représente :

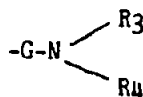
un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,

un groupement aryle ou hétéroaryle mono ou bicyclique ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou

EP 0 447 285 A1

trifluorométhyle,
un groupement de formule :

5



G représentant un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

- 10 R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un système hétérocyclique, mono ou bicyclique chaque cycle pouvant être à cinq ou six sommets comprenant éventuellement un autre hétéroatome et éventuellement substitué par un groupement alkyle inférieur ou oxo, aryle ou arylalkyle inférieur, ou aryle substitué ou arylalkyle inférieur substitué étant entendu que le terme substitué affectant les groupements aryle et arylalkyle signifie que ces groupements peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, trifluorométhyle ou atome d'halogène,
- 15 ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

- 16 f - Composés selon l'une des revendications 1 ou 2 dans laquelle le groupement OR se trouve en position 7, R₁ représentant un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle avec un ou plusieurs substitués par un atome d'halogène ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères,
- 20

- 17 g - Composés selon la revendication 1 dans laquelle le groupement OR se trouve en position 7, R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupement aryle ou hétéroaryle mono ou bicyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères,
- 25

7 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

8 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] (2-oxo pyrrolidin-1-yl) acétamide.

- 9 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] pyrrolidin-2-one.
- 30

10 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] acétamide.

11 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] isobutyramide.

12 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] butyramide.

13 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] propionamide.

14 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 4-chlorobutyramide.

- 35 15 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl]-2-morpholinoacétamide.

16 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl]-2-[(2,3,4-triméthoxyphényl) propionyl] acétamide ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

17 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] benzamide.

- 40 18 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl]-3,5-dichloro-benzamide.

19 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] (indol-2-yl) carboxamide.

20 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] pentanamide.

21 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] cyclobutane carboxamide.

- 45 22 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-iodoacétamide.

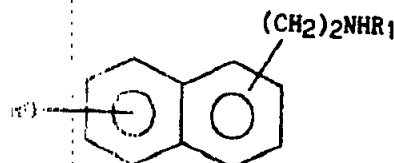
23 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-bromoacétamide.

24 - Composés selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-chloroacétamide.

25 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (II) :

50

55

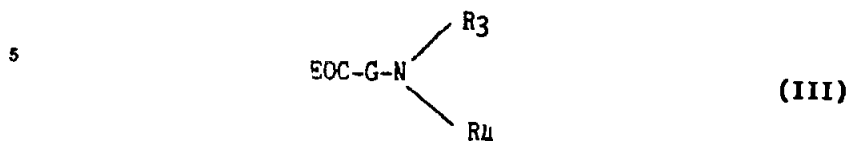


(II)

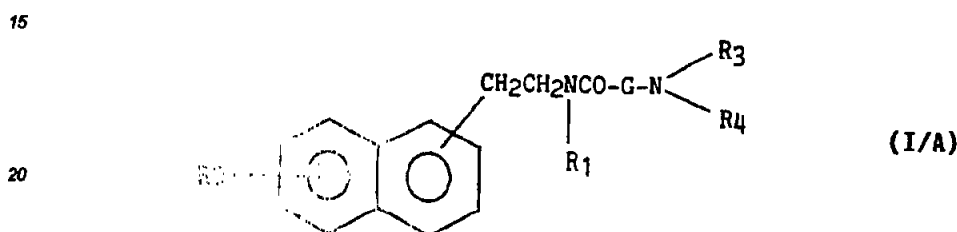
EP 0 447 285 A1

dans laquelle R et R₁ ont la même signification que dans la formule (I), que l'on traite :

- ou bien par un dérivé de formule (III) :



10 dans laquelle S signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R₃ et R₄ ayant la même signification que dans la formule (I), éventuellement en présence d'un agent alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/A), cas particulier des dérivés de formule (I) :



25 dans laquelle R, R₁, R₃, R₄ et G ont la même définition que précédemment, R₂ signifiant ici un groupement :



que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation et que l'on acétile, si on le désire par un acide pharmaceutiquement acceptable,

- ou bien par un chlorure d'acide de formule (IV) :

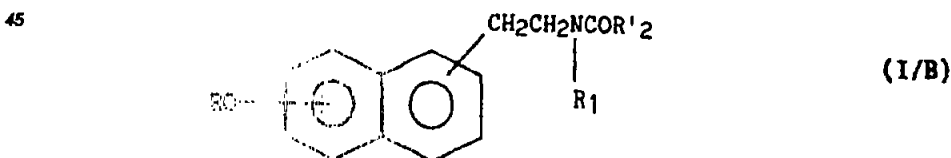


ou par l'anhydride d'acide correspondant,

R₂ signifiant :

- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,
- un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle,
- un groupement arylalkyle éventuellement réduit et/ou substitué par un groupement oxo,

pour conduire à un dérivé de formule (I/B) :



dans laquelle R, R₁, R₃ et R₄ ont la même définition que précédemment,

que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation

55 dérivé de formule (I/B) qui dans le cas où R'₂ représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un ou plusieurs d'halogène, peut-être soumis, si on le désire à l'action d'une amine de formule (V) :



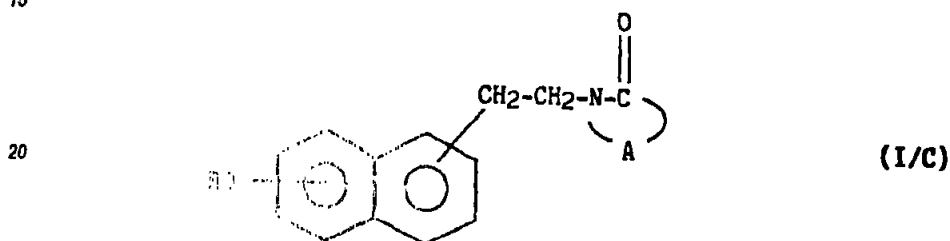
5

dans laquelle R_3 et R_4 ont la même définition que précédemment, en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (II/A) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable,

10

dérivé de formule (I/B) qui lorsque R'_2 représente un substituant alkyle linéaire ou ramifié comprenant au moins deux atomes de carbone et substitué par un atome d'halogène, et lorsque, simultanément R_1 représente un atome d'hydrogène, peut être soumis si on le désire, à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/C) :

15



20

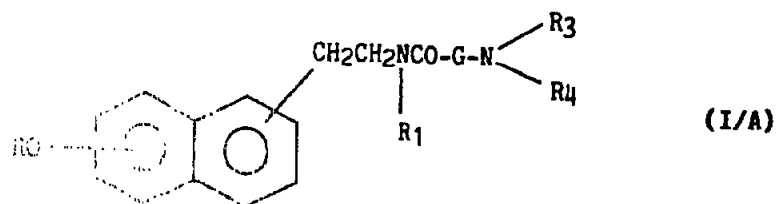
25 dans laquelle R_1 a la même signification que précédemment et A représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 3 atomes de carbone, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels R_1 et R_2 forment avec NCO un système monocyclique substitué par un groupement oxo, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle inférieur,

que l'on purifie, si on le désire, par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie.

30

26 - Procédé de préparation selon la revendication 25 des composés de formule (I/A) :

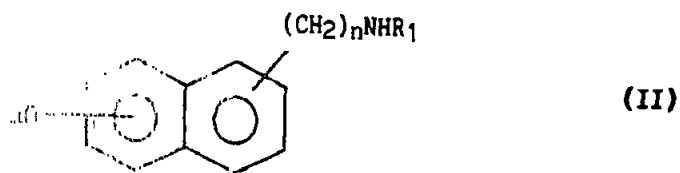
35



40

dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et G ont la même signification que dans la formule (I), caractérisé en ce qu'on la traite en dérivé de formule (II) :

45



50

dans laquelle R et R_1 ont la même signification que dans la formule (I), par un dérivé de formule (III) :

55

EP 0 447 285 A1

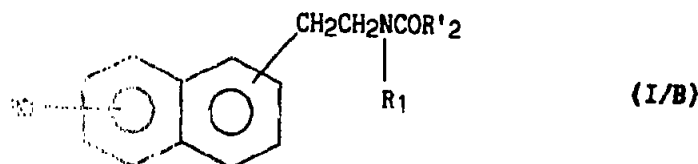


dans laquelle B signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R₃ et R₄ ayant la même signification que dans la formule (I),

éventuellement en présence d'un agent alcalin,

pour conduire à un dérivé de formule (I/A) que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation, dont on sépare le cas échéant les isomères et que l'on salifie, si on le désire, par un acide pharmaceutiquement acceptable.

27 - Procédé de préparation selon la revendication 25 des composés de formule (I/B) :



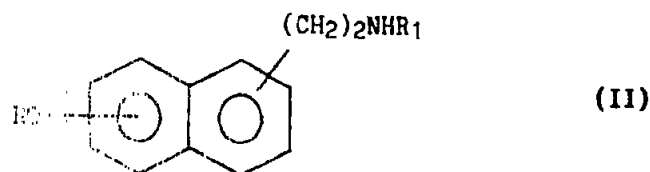
dans laquelle R₁, R₂ ont la même définition que dans la formule (I),

R₂ signifiant

- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,

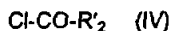
- un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle,

caractérisé en ce que l'on traite un dérivé de formule (II) :



dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I),

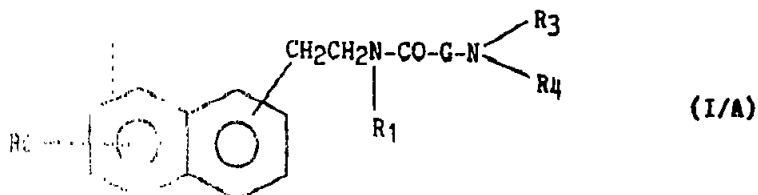
- par un chlorure d'acide de formule (IV) :



dans laquelle R'₂ a la même définition que précédemment

- ou par l'acryloylchlorure correspondant pour conduire à un dérivé de formule (I/B) que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation et dont on sépare les isomères, le cas échéant.

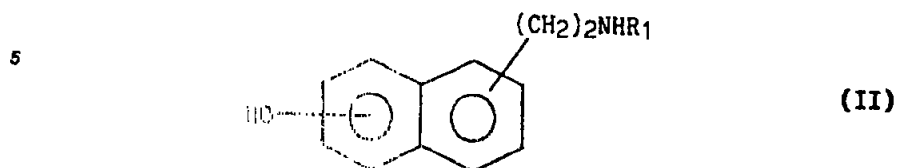
28 - Procédé de préparation selon la revendication 25 des composés de formule (I/A) :



dans laquelle R₁, R₂, G, R₃ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I), caractérisé en ce que l'on traite

EP 0 447 285 A1

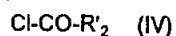
un dérivé de formule (II) :



10

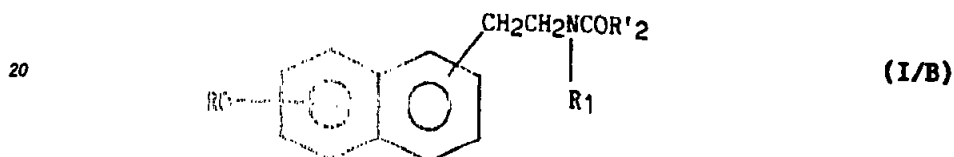
dans laquelle R et R' ont la même définition que dans la formule (I),

- par un chlorure d'acide de formule (IV) :



15

- ou par l'anhydride d'acide correspondant, dans laquelle R'₂ signifie un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, pour obtenir un dérivé de formule (I/B) :



25

dans laquelle R, R' et R'' ont la même définition que précédemment, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, que l'on soumet à l'action d'une amine de formule (V) :

30

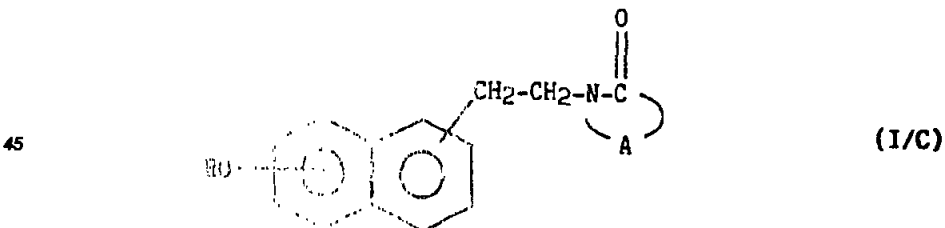


35

dans laquelle R, R' et R'' ont la même définition que précédemment, en présence ou en absence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/A) tel que ci-dessus schématisé, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable.

29 - Procédé de purification selon la revendication 25 des composés de formule (I/C) :

40

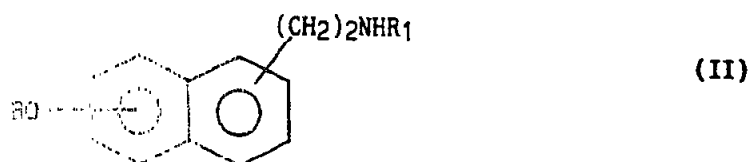


50

dans laquelle R a la même définition que dans la formule (I) et A représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 9 atomes de carbone, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un dérivé de formule (II) :

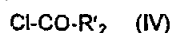
55

EP 0 447 285 A1

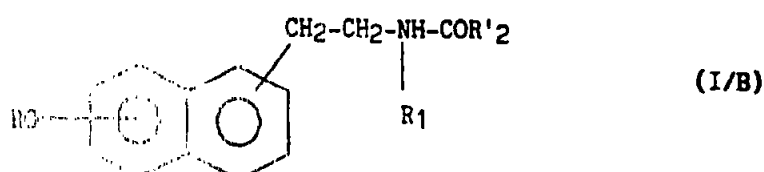


dans laquelle R₁ a la même définition que dans la formule (I),

- par un chlorure d'acide de formule (IV) :



- ou par l'anhydride d'acide correspondant, dans laquelle R'₂ signifie un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou saturé par un atome d'halogène, pour obtenir un dérivé de formule (I/B) :



dans laquelle R₁, R'₂ ont la même définition que précédemment,

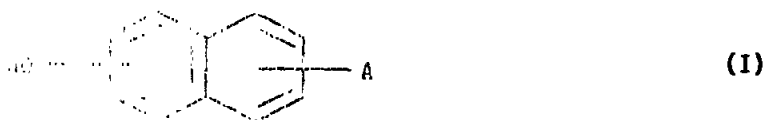
que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, que l'on soumet à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/B), que l'on purifie si on le désire par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie.

30 - Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 29, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non-toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

31 - Composition pharmaceutique selon la revendication 30 utile dans le traitement des troubles du système métabolique, du sommeil, du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux rythmes horaires, schizophrénies, attaque de panique, mélancolie, de la régulation de l'appétit, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, d'Alzheimer, des troubles du vieillissement normal ou pathologique, pertes de mémoire, maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de la circulation cérébrale, de certains cancers, du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée ou du traitement du cycle de l'ovulation ou en médecine vétérinaire dans les troubles du pelage.

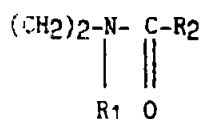
Revendication 32 - Produit contractant suivant : GR

1 - Principe contractant, les composés de formule générale (I) :



dans laquelle,

A' est défini par la formule :

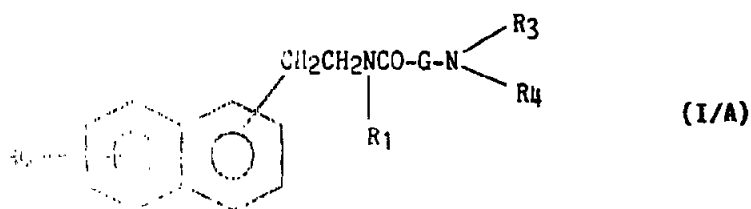


R₂ ou R₂' est un alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

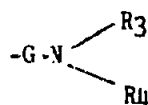


dans laquelle le squelette partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R₃ et R₄, ayant la même définition que dans la formule (I), éventuellement et/ou avec l'action d'un agent alcalin,

10 pour conduire à un dérivé de formule (II/A), cas particulier des dérivés de formule (I) :

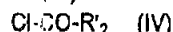


20 dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont la même définition que précédemment, R₂ représentant un groupement :



30 que l'on purifie, avec éventuellement des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation et que l'on s'efforce d'obtenir sous une forme pharmaceutiquement acceptable,

soit le sel correspondant de formule (IV) :



ou par l'acide correspondant,

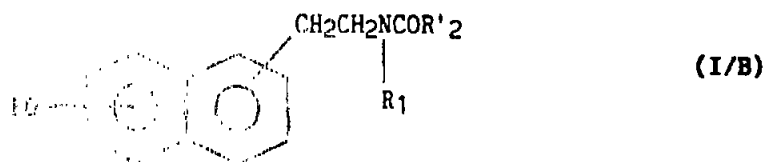
R'₂ signifiant :

35 - un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,

- un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou par des groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle,

- un groupement aldéhyde éventuellement réduit et/ou substitué par un groupement oxo,

40 pour conduire à un dérivé de formule (I/B) :



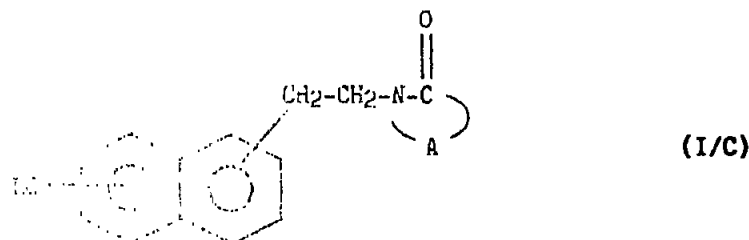
dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont la même définition que précédemment,

50 que l'on purifie avec éventuellement des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation dérivé de formule (I/B) ou, dans le cas où R'₂ représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, peut-être scindé, si on le désire à l'action d'une amine de formule (V) :



dans laquelle R_3 et R_4 ont la même définition que précédemment, en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (IIA) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou paraffinage, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable,

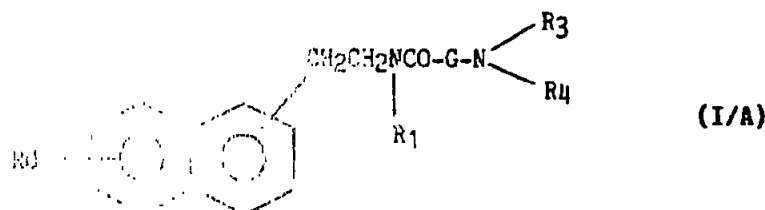
5 dérivé de formule (I/C) dans laquelle R_2 représente un substituant alkyle linéaire ou ramifié comprenant au moins deux atomes de carbone et substitué par un atome d'halogène, et lorsque, simultanément R_1 représente un atome d'hydrogène, ou il est soumis si on le désire, à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/C) :



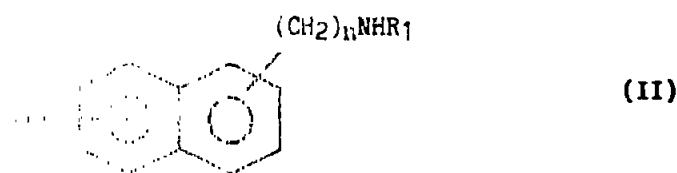
20 dans laquelle R_1 a la même signification que précédemment et A représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant au moins deux atomes de carbone, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels R_1 et R_2 forment avec N, un cycle monocyclique substitué par un groupement oxo, et éventuellement par un ou plusieurs groupements inférieurs,

que l'on purifie, si on le désire, par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie.

25 2. - Procédé de cristallisation selon la revendication 1 des composés de formule (IIA) :



35 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , G ont la même signification que dans la formule (I), caractérisé en ce qu'on la traite en dérivé de formule (I) :



dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I), par un dérivé de formule (III) :



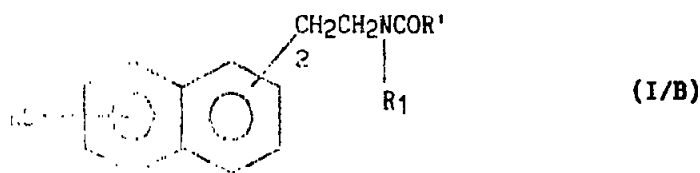
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ont la même signification que dans la formule (I), caractérisé en ce qu'on la traite en dérivé de formule (I), éventuellement on procède à un traitement alcalin,

pour conduire à un dérivé de formule (I/A) que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie et cristallisation, dont on sépare le cas échéant les isomères et que l'on sacrifie, si on le désire, par un rendement technologiquement acceptable.

A - Procédé qui consiste à selon la revendication 1 des composés de formule (I/B) :

5

10



dans laquelle R1, R2 et R3 ont la même définition que dans la formule (I),

R2 signifiant :

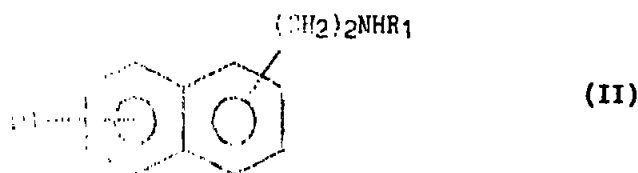
15

- un groupe aliphatique inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,

- un groupe aryle inférieur ou aralkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs groupes choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle, caractérisé en ce qu'il n'est pas un dérivé de formule (II) :

20

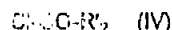
25



dans laquelle R1, R2 et R3 ont la même signification que dans la formule (I),

30

- par un chlorure d'amine de formule (IV) :



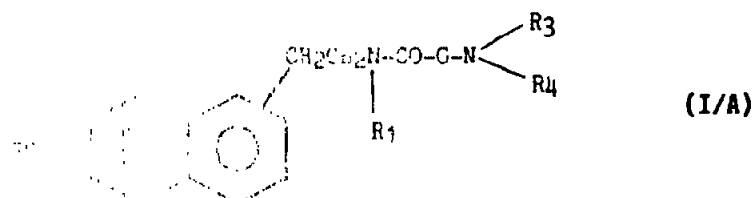
dans laquelle R2 a la même définition que précédemment

- ou par l'hydrolyse du chlorure correspondant pour conduire à un dérivé de formule (I/B) que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation et dont on sépare les isomères le cas échéant.

35

B - Procédé qui consiste à selon la revendication 1 des composés de formule (I/A) :

40

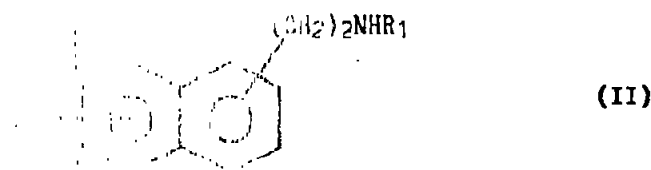


45

dans laquelle R1, R2 et R3 ont la même signification que dans la formule (I), caractérisé en ce que l'on traite un dérivé de formule (II) :

50

55



dans laquelle R1, R2 et R3 ont la même définition que dans la formule (I),

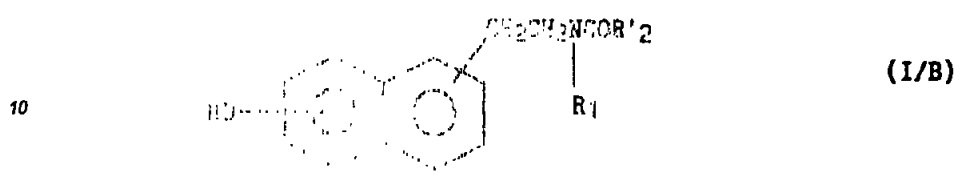
EP 0 447 285 A1

- par un chlorure d'acide de formule (IV) :

$$\text{Cl-CO-R}'_2 \quad \text{(IV)}$$

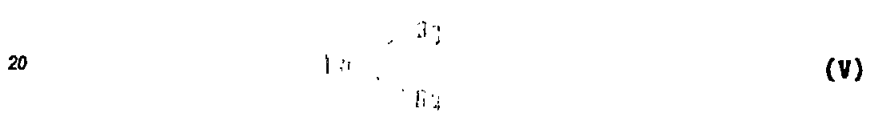
- ou par l'antiyponitrile correspondant, dans laquelle R'₂ signifie un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié substitué par un atome d'halogène,

5 pour obtenir un dérivé de formule (I/B) :



dans laquelle (I), R et R' ont la même définition que précédemment, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation,

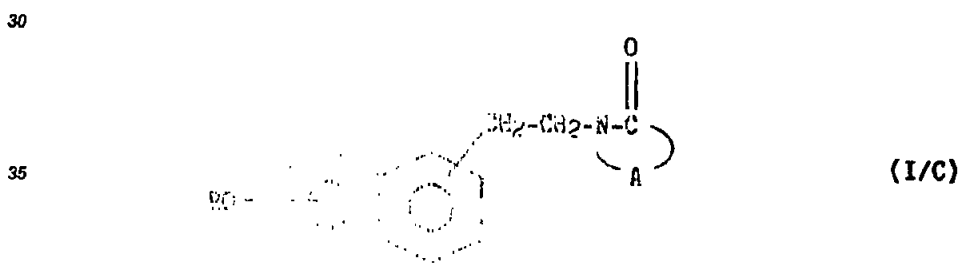
15 que l'on soumet à l'hydrolyse par l'acide de formule (V) :



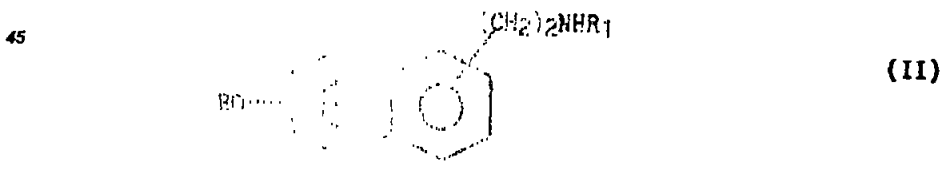
dans laquelle R₂ et R' ont la même définition que précédemment,

25 en excès ou en présence d'un sel de tartre ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (II/A) tel que précité et qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation et est salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable.

6 - Procédé de synthèse des composés de revendication 1 des composés de formule (I/C) :



40 dans laquelle R a la même définition que dans la formule (I) et A représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comportant 1 à 10 atomes de carbone, caractérisé en ce qu'il est un dérivé de formule (II) :

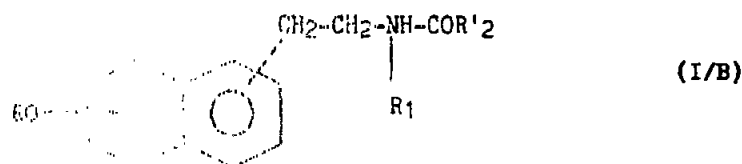


50 dans laquelle R a la même définition que dans la formule (I), pour un antiyponitrile de formule (IV) :

$$\text{Cl-CO-R}'_2 \quad \text{(IV)}$$

- ou par l'antiyponitrile correspondant, dans laquelle R'₂ signifie un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié substitué par un atome d'halogène,

55 pour obtenir un dérivé de formule (I/B) :



dans laquelle R est le $\mathbb{R}$ de la définition que précédemment,

qu'on peut le séparer des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, que l'on se rabat à l'analyse par base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin, pour conduire à un dérivé de fonctionnalité connue. On peut aussi le purifier si on le désire par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie.

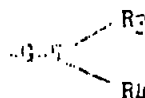
3 - Procédé selon l'un des revendications 1 à 5 de préparation de composés de formule (I) dans laquelle le groupement OR¹ est une fonction 7, ainsi que, le cas échéant, de leurs isomères, épimères, diastéréoisomères et de leurs sels, sous une forme pharmaceutiquement acceptable.

7. - Procédé selon l'un des revendications 1 à 5 de préparation de composés de formule (I) dans laquelle R₁ est un groupement $\text{C}_1\text{--C}_4$ saturé, R₂ est le groupement N-CO le système pyrrolidinone-2, ainsi qu'un ou deux groupements, identiques ou différents, appartenant, chacun, à une des classes d'isomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

d. Procédé selon l'option 1 de préparation de dérivés de formule (I) dans laquelle R₂ représente :
un groupement linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène.

par un groupe R ou R' inférieur, cyclo ou bicyclic ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R ou R' inférieurs ou par des groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle.

081 2-10076



Groupes : 1^{er} et 2^e : type latéral indigène ou ramifié.

[illegible]

pharmaceutiques et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutique et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutique.

le groupement OR, R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupe-ment alkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène ainsi qu'il est défini ci-dessous.

On a pu synthétiser les composés de formule (I) dans laquelle le groupe R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un groupement aryle ou hétéroaryle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ainsi que, dans certains cas, des isomères.

le composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy

On ajoute à la solution obtenue le composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy

13. Le produit obtenu est le composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy

le composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy

- 25 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide
30 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide
5 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide
10 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide
15 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide
20 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide
25 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide
30 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide
35 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide
40 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide

Représentation schématisée d'un médicament selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide

45 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide

50 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide

55 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide

60 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide

65 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide

70 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide

75 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide

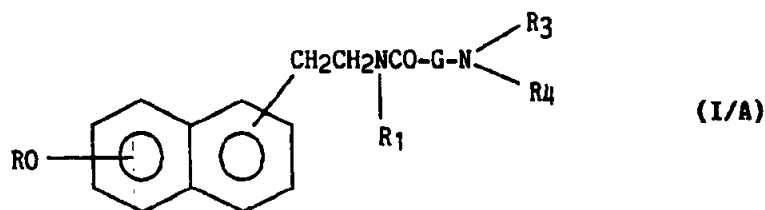
80 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide

85 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy
napht-1-yl)-5-pyridinyl]acétamide

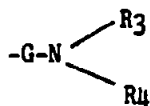
dans laquelle R et R₁ ont la même signification que dans la formule (I), que l'on traite :
- ou bien par un dérivé de formule (III) :



10 dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R₃ et R₄ ayant la même signification que dans la formule (I), éventuellement en présence d'un agent alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/A), cas particulier des dérivés de formule (I) :

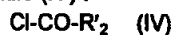


25 dans laquelle R, R₁, R₃, R₄ et G ont la même définition que précédemment, R₂ signifiant ici un groupement :



que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation et que l'on salifie, si on le désire par un acide pharmaceutiquement acceptable,

- ou bien par un chlorure d'acide de formule (IV) :

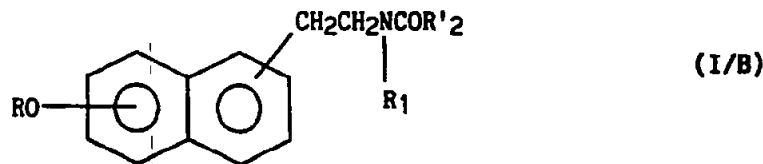


ou par l'anhydride d'acide correspondant,

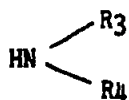
R'₂ signifiant :

- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,
- un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle,
- un groupement imidazolyle éventuellement réduit et/ou substitué par un groupement oxo,

pour conduire à un dérivé de formule (I/B) :

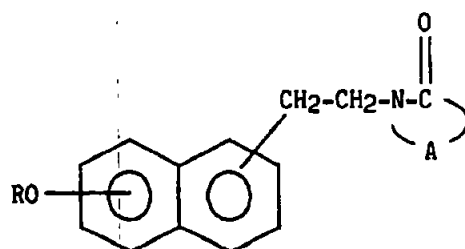


55 dans laquelle R, R₁ et R'₂ ont la même définition que précédemment, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation dérivé de formule (I/B) qui dans le cas où R'₂ représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, peut-être soumis, si on le désire à l'action d'une amine de formule (V) :



(V)

dans laquelle R_3 et R_4 ont la même définition que précédemment, en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/A) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable, dérivé de formule (I/B) qui lorsque R'_2 représente un substituant alkyle linéaire ou ramifié comprenant au moins deux atomes de carbone et substitué par un atome d'halogène, et lorsque, simultanément R_1 représente un atome d'hydrogène, peut être soumis si on le désire, à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/C) :

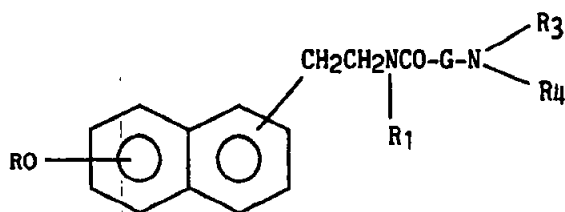


(I/C)

dans laquelle R a la même signification que précédemment et A représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels R_1 et R_2 forment avec NCO un système monocyclique substitué par un groupement oxo, et éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle inférieur,

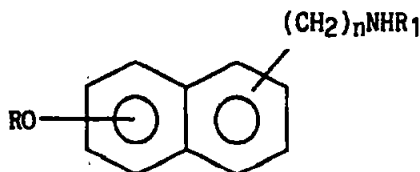
que l'on purifie, si on le désire, par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie.

2 - Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (I/A) :



(I/A)

dans laquelle R, R_1 , R_3 , R_4 et G ont la même signification que dans la formule (I), caractérisé en ce qu'on la traite en dérivé de formule (II) :



(II)

dans laquelle R et R_1 ont la même signification que dans la formule (I), par un dérivé de formule (III) :

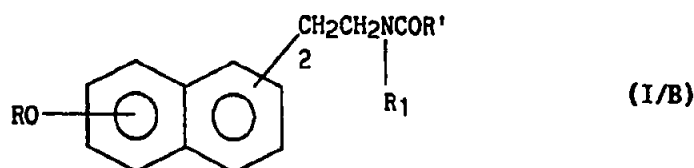


dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R₃ et R₄ ayant la même signification que dans la formule (I),

éventuellement en présence d'un agent alcalin,

pour conduire à un dérivé de formule (I/A) que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation, dont on sépare le cas échéant les isomères et que l'on sacrifie, si on le désire, par un acide pharmaceutiquement acceptable.

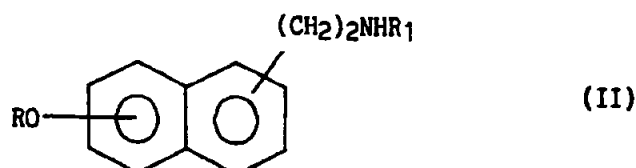
3 - Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (I/B) :



dans laquelle R, R₁ ont la même définition que dans la formule (I),

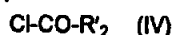
R₂ signifiant :

- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,
- un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle, caractérisé en ce que l'on traite un dérivé de formule (II) :



dans laquelle R et R₁ ont la même signification que dans la formule (I),

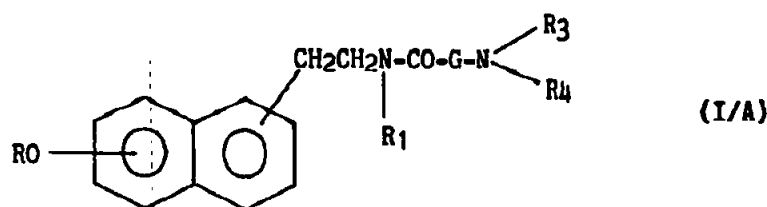
- par un chlorure d'acide de formule (IV) :



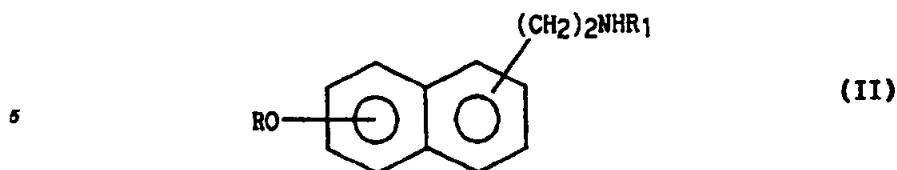
dans laquelle R'₂ a la même définition que précédemment

- ou par l'anhydride d'acide correspondant pour conduire à un dérivé de formule (I/B) que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation et dont on sépare les isomères, le cas échéant.

4 - Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (I/A) :



dans laquelle R, R₁, R₃ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I), caractérisé en ce que l'on traite un dérivé de formule (II) :

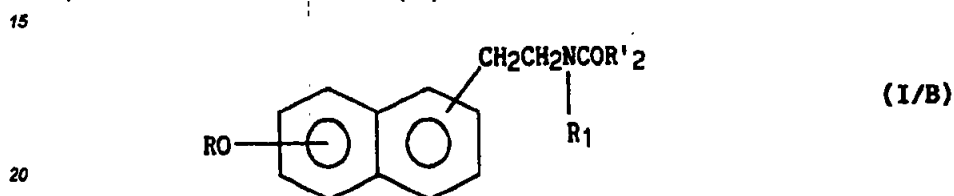


10 dans laquelle R et R₁ ont la même définition que dans la formule (I),

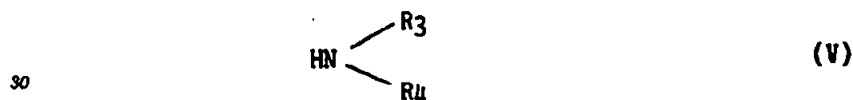
- par un chlorure d'acide de formule (IV) :



- ou par l'anhydride d'acide correspondant, dans laquelle R'₂ signifie un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié substitué par un atome d'halogène, pour obtenir un dérivé de formule (I/B) :

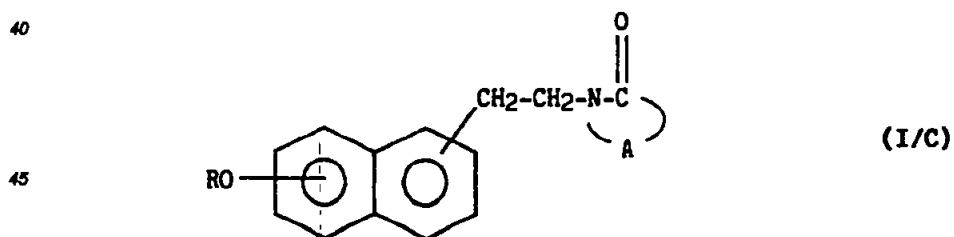


25 dans laquelle R, R₁ et R'₂ ont la même définition que précédemment, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, que l'on soumet à l'action d'une amine de formule (V) :

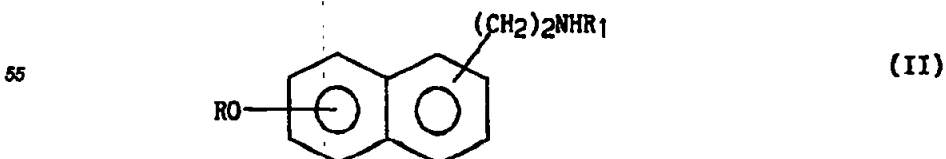


35 dans laquelle R₃ et R₄ ont la même définition que précédemment, en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/A) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable.

5 - Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (I/C) :

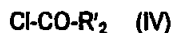


50 dans laquelle R a la même définition que dans la formule (I) et A représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on traite un dérivé de formule (II) :

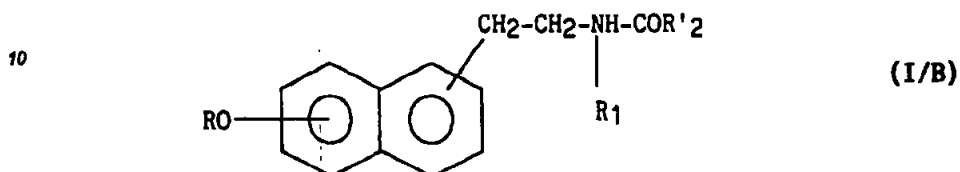


dans laquelle R a la même définition que dans la formule (I),

- par un chlorure d'acide de formule (IV) :



- ou par l'anhydride d'acide correspondant, dans laquelle R'₂ signifie un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié substitué par un atome d'halogène, pour obtenir un dérivé de formule (I/B) :



15 dans laquelle R et R'₂ ont la même définition que précédemment, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, que l'on soumet à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/C), que l'on purifie si on le désire par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie.

20 6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 de préparation de composés de formule (I) dans laquelle le groupement OR se trouve en position 7, ainsi que, le cas échéant, de leurs isomères, épimères, diastéréoisomères et de leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

25 7 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 de préparation de composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou forme avec R₂ et le groupement N-CO le système pyrrolidinone-2, ainsi que, le cas échéant, de leurs isomères, épimères, diastéréoisomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

30 8 - Procédé selon la revendication 1 de préparation de dérivés de formule (I) dans laquelle R₂ représente :
 . un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,
 . un groupement aryle ou hétéroaryle mono ou bicyclique ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle,
 . un groupement de formule :



G représentant un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

45 R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un système hétérocyclique, mono ou bicyclique chaque cycle possédant cinq ou six sommets comprenant éventuellement un autre hétéroatome et éventuellement substitué par un groupement alkyle inférieur ou oxo, aryle ou arylalkyle inférieur, ou aryle substitué ou arylalkyle inférieur substitué étant entendu que le terme substitué affectant les groupements aryle et arylalkyle signifie que ces groupements peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, trifluorométhyle ou atome d'halogène, ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

50 9 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 6 de préparation de composés de formule (I) dans laquelle le groupement OR se trouve en position 7, R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitués par un atome d'halogène ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères.

55 10 - Procédé selon la revendication 1 de préparation de composés de formule (I) dans laquelle le groupement OR se trouve en position 7, R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupement aryle ou hétéroaryle mono ou bicyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères.

11 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

12 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] (2-oxo pyrrolidin-1-yl) acétamide.

5 13 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] pyrrolidin-2-one.

14 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] acétamide.

10 15 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] isobutyramide.

16 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] butyramide.

17 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] propionamide.

15 18 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] 4-chlorobutyramide.

19 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl]-2-morpholinoacétamide.

20 20 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl]-2-{4-[(2,3,4-triméthoxyphényl) pipérazin-1-yl] acétamide ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

21 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] benzamide.

22 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl]-3,5-dichloro-benzamide.

23 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] (indol-2-yl) carboxamide.

24 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] pentanamide.

30 25 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl]cyclobutane carboxamide.

26 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] 2-iodoacétamide.

35 27 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] 2-bromoacétamide.

28 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl]2-chloroacétamide.

40 29 - Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 11 à 28, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non-toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

45 30 - Procédé de préparation de composition pharmaceutique selon la revendication 29 utile dans le traitement des troubles du système mélatoninérgique et notamment du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, schizophrénies, attaque de panique, mélancolie, de la régulation de l'appétit, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, pertes de mémoire, maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de la circulation cérébrale, de certains cancers, du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée ou en tant qu'inhibiteur de l'ovulation ou en médecine vétérinaire dans les troubles du pelage.

50

55

Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 91 40 0526

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	US-A-3 689 557 (McCAULLY et al.) * Exemples; revendications *	1-31	C 07 C 233/17 C 07 C 233/73
A	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, Apr 11 1965, pages 3007-3008; A.J. BIRCH et al.: "Steroid hormones. Part XIII 13-aza and 13-aza-D-homo-analogues of equilenin methyl ester" * En entier *	1-31	C 07 C 233/60 C 07 C 233/22 C 07 C 237/08 C 07 D 207/12 C 07 D 295/15
A	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 9, no. 4, août 1972, pages 805-811; K.-Y. ZEE-CHENG et al.: "Synthesis of 8,9-dialkoxy-substituted tetrahydrobenz[h]isoquinolines" * Page 809, colonne 2, paragraphe 2 *	1-31	
A	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 14, no. 5, août 1977, pages 905-908; C.S. MENON et al.: "Synthesis of dimethoxybenz[9]isoquinolines" * Page 907, colonne 1, paragraphe 3 *	1-31	
D,A	US-A-4 169 108 (BAILEY) * Exemples; revendications *	1-31	C 07 C 233/00 C 07 C 237/00 C 07 D 207/00 C 07 D 295/00
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 29-05-1991	Examineur HELPS I.M.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul V : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 150 (02/82) (P400)

ANEXO 2

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



(11) **EP 1 564 202 A1**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication
17.08.2005 Bulletin 2005/33

(51) Int Cl 7: **C07C 233/18, C07C 253/30**

(21) Numéro de dépôt: **05290308.5**

(22) Date de dépôt **11.02.2005**

(84) Etats contractants désignés:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR
 Etats d'extension désignés.
AL BA HR LV MK YU

- Gonzalez Blanco, Isaac
 45002 Toledo (ES)
- Thominet, Gilles
 76640 Normanville (FR)
- Chapuis, Geneviève
 45000 Orleans (FR)
- Horvath, Stéphane
 45380 La Chapelle-Saint-Mesmin (FR)
- Damien, Gérard
 45130 Meung-Sur-Loire (FR)

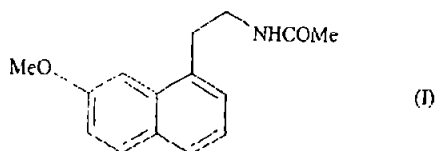
(30) Priorité: **13.02.2004 FR 0401439**

(71) Demandeur: **LES LABORATOIRES SERVIER**
92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeurs.
 • Souvie, Jean-Claude
 76600 Le Havre (FR)

(54) **Nouveau procédé de synthèse et nouvelle forme cristalline de l'agomelatine ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent**

(57) Procédé de synthèse industrielle et forme cristalline II du composé de formule (I)

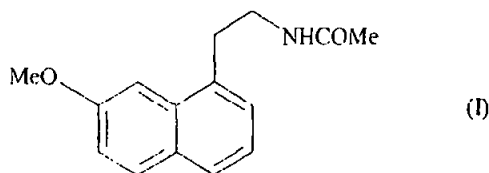


Médicaments

EP 1 564 202 A1

Description

[0001] La présente invention concerne un procédé de synthèse industriel de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide de formule (I) :



[0002] La présente invention concerne également la forme cristalline II de l'agomélatine, son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

[0003] L'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide possède des propriétés pharmacologiques intéressantes.

[0004] Il présente en effet la double particularité d'être d'une part agoniste sur les récepteurs du système mélatonergique et d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT_{2C}. Ces propriétés lui confère une activité dans le système nerveux central et plus particulièrement dans le traitement de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

[0005] L'agomélatine, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 447 285.

[0006] Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse industriel performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant à l'agomélatine avec un bon rendement, et une excellente pureté.

[0007] Il était également important de pouvoir accéder à l'agomélatine sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant des caractéristiques intéressantes de filtration et de facilité de formulation.

[0008] Le brevet EP 0 447 285 décrit l'accès en huit étapes à l'agomélatine à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone avec un rendement moyen inférieur à 30%.

Ce procédé implique l'action du bromoacétate d'éthyle, suivie d'une aromatisation et saponification pour conduire à l'acide correspondant, qui est ensuite transformé en acétamide puis déshydraté pour conduire au (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile, suivie d'une réduction puis de la condensation du chlorure d'acétyle.

[0009] En particulier, l'accès au (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile implique six étapes réactionnelles et, transposé à l'échelle industrielle, il a rapidement été mis en évidence des difficultés de mise en oeuvre de ce procédé dues principalement à des problèmes de reproductibilité de la première étape constituée par l'action du bromoacétate d'éthyle sur la 7-méthoxy-1-tétralone selon la réaction de Reformatsky conduisant au (7-méthoxy-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphtalénylidène)éthanoate d'éthyle.

De plus, l'étape suivante d'aromatisation du (7-méthoxy-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphtalénylidène)éthanoate d'éthyle était souvent partielle et conduisait, après saponification à un mélange de produits difficilement purifiable.

[0010] La littérature décrit l'accès en trois étapes au (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone par action de LiCH₂CN suivie d'une déshydrogénation au DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) et enfin d'une déshydratation en milieu acide (Synthetic Communication, 2001, 31(4), 621-629). Toutefois le rendement global est moyen (76%) et surtout le DDQ utilisé dans la réaction de déshydrogénation ainsi que le reflux de benzène nécessaire à la troisième étape ne répondent pas aux contraintes industrielles de coût et d'environnement.

[0011] La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industriel qui conduit, de façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, à l'agomélatine avec une pureté qui est compatible avec son utilisation comme principe actif pharmaceutique.

[0012] Une alternative aux difficultés rencontrées avec le procédé décrit dans le brevet EP 0 447 285 a été obtenue en condensant directement un dérivé cyano sur la 7-méthoxy-1-tétralone.

[0013] Il fallait de plus que le composé de condensation obtenu puisse être facilement soumis à une aromatisation afin de conduire au (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile sans nécessiter de conditions drastiques et permette l'utilisation de réactifs compatibles avec les exigences industrielles de coût et d'environnement.

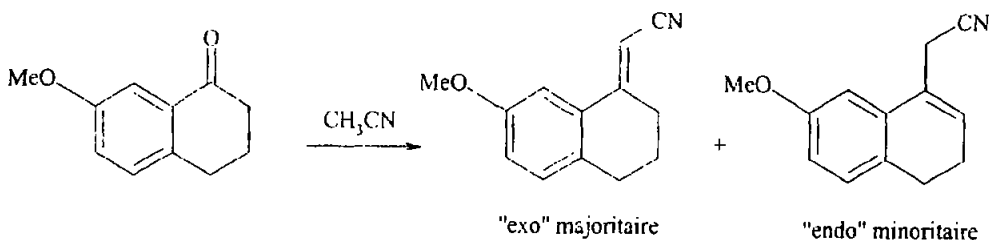
[0014] Il est apparu que le (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile constituerait un intermédiaire de synthèse idéal répondant aux exigences requises de synthèse directe à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone et serait un excellent substrat pour l'étape d'aromatisation.

EP 1 564 202 A1

[0015] Des condensations directes de tétralones avec l'acétonitrile ou des dérivés d'acétonitrile sont décrites dans la littérature. En particulier, le brevet US 3 992.403 décrit la condensation de cyanométhylphosphonate sur la 6-fluoro-1-tétralone, et le brevet US 3.931.188 décrit la condensation de l'acétonitrile sur la tétralone conduisant à l'intermédiaire cyané qui est directement engagé dans la réaction suivante

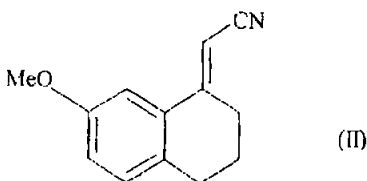
Appliqué à la 7-méthoxy-1-tétralone, la condensation de l'acétonitrile conduit à un mélange d'isomères « exo » majoritaire et « endo » minoritaire selon la figure 1.

Figure 1



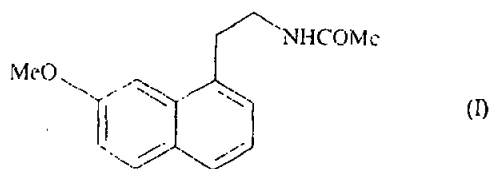
ce mélange nécessitant des conditions ultérieures d'aromatisation drastiques non compatibles avec les exigences industrielles pour poursuivre la synthèse de l'agomélatine

[0016] La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industriel permettant d'obtenir le (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile de façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, en deux étapes seulement à partir de la 7-méthoxy-tétralone en utilisant comme intermédiaire de synthèse le (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile exempt de l'impureté « exo » de formule (II)



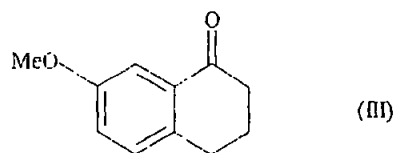
qui ne peut être soumis à la réaction d'aromatisation ultérieure dans des conditions opératoires compatibles avec les exigences industrielles afin de poursuivre la synthèse de l'agomélatine

[0017] Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industriel du composé de formule (I)

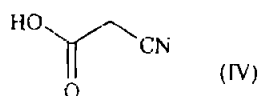


caractérisé en ce que l'on met en réaction la 7-méthoxy-1-tétralone de formule (III)

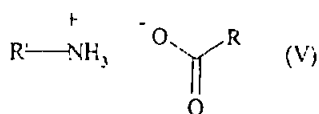
EP 1 564 202 A1



10 avec l'acide cyanoacétique de formule (IV) :

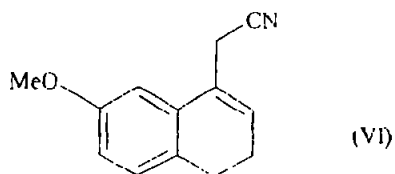


20 dans des conditions d'élimination de l'eau formée, en présence d'une quantité catalytique du composé de formule (V) :

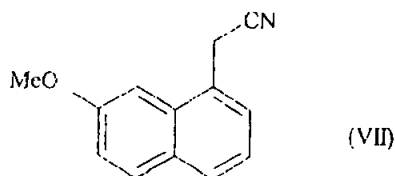


30 dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire ou ramifié, un groupement aryle non substitué ou substitué, ou un groupement arylaikyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué.

pour conduire après filtration et lavage par une solution basique au (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile de formule (VI)

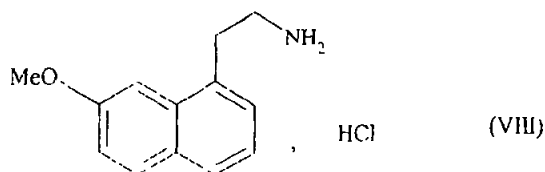


45 composé de formule (VI) qui est mis en réaction avec un catalyseur d'hydrogénation en présence d'un dérivé allylique pour conduire au composé de formule (VII) :



qui est ensuite soumis à une réduction par l'hydrogène en présence de Nickel de Raney dans un milieu éthanol ammoniacal, puis salifié avec de l'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (VIII) :

EP 1 564 202 A1



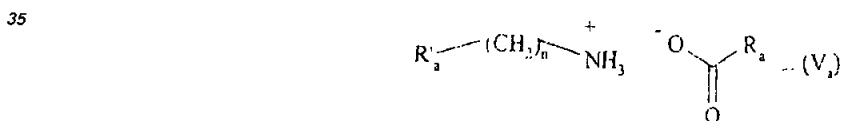
10 qui est successivement soumis à l'action d'acétate de sodium puis d'anhydride acétique pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide, étant entendu que :

- par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphenyle
- 15 - le terme « substitué » affecté aux expressions « aryle » et « arylalkyle » signifie que la partie aromatique de ces groupements peut être substituée par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, et alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- par « dérivé allylique » on entend toute molécule contenant 3 à 10 atomes de carbone et pouvant contenir en plus 1 à 5 atomes d'oxygène, et contenant au moins un motif -CH₂-CH=CH₂.

20 **[0018]** Plus particulièrement dans la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI), l'eau formée est éliminée par distillation. On utilise préférentiellement un solvant de réaction ayant une température d'ébullition supérieure ou égale à celle de l'eau et encore plus préférentiellement formant un azéotrope avec l'eau comme par exemple le xylène, le toluène, l'anisole, l'éthylbenzène, le tétrachloroéthylène, le cyclohexène, ou le mé-

25 sitylène. De façon préférée, la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est réalisée au reflux du toluène ou du xylène et plus préférentiellement au reflux du toluène.

[0019] Avantageusement, dans la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI), l'un des groupements R ou R' du catalyseur utilisé représente un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire ou ramifié, et l'autre représente un groupement aryle ou arylalkyle. Plus particulièrement, un catalyseur préféré est celui de formule (V_a)



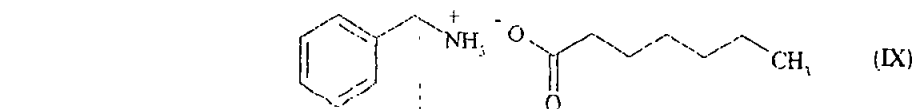
40 dans laquelle R'_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, n vaut 0 ou 1, et R_a représente un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire

[0020] Très avantageusement, R'_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué et plus particulièrement un groupement phényle non substitué.

45 **[0021]** Le groupement R_a préféré est le groupement hexyle.

[0022] La valeur préférée de n est 1.

[0023] Le catalyseur préféré utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) selon le procédé de l'invention est l'heptanoate de benzylammonium de formule (IX) :



55 **[0024]** Avantageusement, le composé de formule (VI) est obtenu après filtration et lavage par une solution basique organique ou minérale comme NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Sr(OH)₂, ou NH₄OH et plus préférentiellement par une solution

EP 1 564 202 A1

d'hydroxyde de sodium.

[0025] De façon préférentielle, la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est réalisée au reflux du toluène ou du xylène et plus préférentiellement au reflux du toluène.

[0026] Le catalyseur utilisé préférentiellement dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est un catalyseur sous forme d'oxyde ou supporté comme par exemple le palladium, le platine, le nickel, Al_2O_3 et plus particulièrement le palladium. Avantagusement, on utilisera le palladium sur charbon, plus particulièrement le palladium sur charbon de 1 à 20% et encore plus particulièrement à 5% ou 10%. Préférentiellement, on utilisera du palladium sur charbon dans des quantités catalytiques, plus particulièrement dans des quantités allant de 1 à 10% en poids de catalyseur par rapport au poids de substrat et plus préférentiellement 5%.

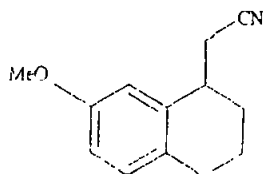
[0027] L'accepteur d'hydrogène utilisé préférentiellement dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est un dérivé allylique et plus particulièrement un acrylate d'allyle ou un allylglycidyléther. L'acrylate d'allyle préféré du procédé selon l'invention est le méthacrylate d'allyle.

[0027] Avantagusement, la réaction de transformation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) selon le procédé de l'invention est réalisé entre 20 et 40°C et plus préférentiellement entre 30 et 40°C, et encore plus avantagusement à 40°C.

[0028] De façon avantageuse, la réaction de transformation du composé de formule (VII) en composé de formule (I) est réalisée en milieu alcoolique et plus particulièrement en milieu éthanolique.

[0029] Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes

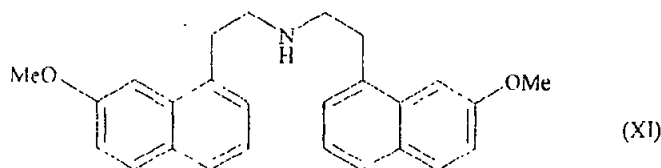
- il permet d'obtenir à l'échelle industrielle le composé « endo » de formule (VI) de façon exclusive. Ce résultat est tout à fait surprenant lorsqu'on considère la littérature concernant ce type de réaction qui fait le plus souvent état de l'obtention de mélanges « exo »/ « endo » (Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026). Ce résultat provient de l'utilisation d'un composé de formule (V) comme catalyseur de la réaction en lieu et place des acétates d'ammonium couramment utilisés dans ces réactions (Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, 884-890).
- le taux de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) obtenu est très élevé, supérieur à 97% contrairement à ce qui a pu être observé avec l'utilisation d'acide acétique pour lequel ce taux ne dépasse pas 75%.
- l'utilisation d'un catalyseur d'hydrogénation en présence d'un dérivé allylique et plus particulièrement du méthacrylate d'allyle pour la transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est tout à fait compatible avec les exigences industrielles de coût et d'environnement, contrairement aux quinones couramment utilisées.
- il permet de plus d'obtenir à l'échelle industrielle le composé de formule (VII) de façon exclusive, en particulier exempt du produit de réduction correspondant de formule (X).



(X)

- enfin les taux de transformations du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) observés sont élevés, supérieurs à 90%.
- l'hydrogénation du composé de formule (VII) en présence de Nickel de Raney en milieu éthanol ammoniacal est décrite (J. Med. Chem., 1994, 37(20), 3231-3239) mais nécessite des conditions difficilement transposables à l'échelle industrielle : la réaction est réalisée à 60°C et pendant 15 heures, et le rendement final est inférieur à 90%. Par ailleurs, le principal inconvénient de cette réaction est la formation concomitante du dérivé « bis » de formule (XI).

EP 1 564 202 A1



et la difficulté est de maîtriser le taux de formation de cette impureté. Le procédé mis au point par la demanderesse permet d'obtenir le composé de formule (VIII) avec un taux d'impureté bis inférieur à 4% avec des conditions expérimentales compatibles avec les exigences industrielles puisque la réaction est réalisée entre 30 et 40°C pour conduire à un rendement supérieur à 90% et une pureté chimique supérieure à 99,5%.

- l'étape d'amidification réalisée en milieu alcoolique et plus particulièrement éthanolique permet d'isoler le composé de formule (I) très facilement avec un rendement quantitatif. Ce résultat est totalement surprenant car ce type de réaction est peu compatible avec ce solvant pour lequel on s'attend à une consommation compétitive de l'anhydride acétique.

[0030] Le composé de formule (VI) obtenu selon le procédé de l'invention est nouveau et est utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine dans laquelle il est soumis à une réaction d'aromatisation suivie d'une réaction de réduction puis de couplage avec l'anhydride acétique.

[0031] L'invention s'étend également à la forme cristalline II de l'agomélatine obtenue selon le procédé précédemment décrit. Il est en effet important de pouvoir obtenir une forme cristalline bien définie et parfaitement reproductible.

[0032] L'art antérieur EP0447285, et Yous et al. (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 35 (8), 1484-1486) permet d'accéder à l'agomélatine sous une forme cristalline particulière qui a été décrite dans Tinant et al. (Acta Cryst., 1994, C50, 907-910).

[0033] La demanderesse a présentement mis au point un procédé d'obtention de l'agomélatine sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant de ce fait des caractéristiques intéressantes de filtration et de facilité de formulation.

[0034] Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline II de l'agomélatine, caractérisée par les paramètres suivants obtenus à partir du diagramme de poudre effectuée sur le diffractomètre haute résolution D8 de Bruker AXS avec un domaine angulaire 3°-90° en 2 θ , un pas de 0,01° et 30 s par pas :

- maille cristalline monoclinique,
- paramètres de maille : $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$, $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^\circ$
- groupe d'espace : $P2_1/n$
- nombre de molécules dans la maille : 8
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
- densité : $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$

[0035] L'obtention de cette forme cristalline a pour avantage de permettre une filtration particulièrement rapide et efficace, ainsi que la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une composition constante et reproductible ce qui est particulièrement avantageux lorsque ces formulations sont destinées à l'administration orale.

[0036] La forme ainsi obtenue est suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

[0037] L'étude pharmacologique de la forme ainsi obtenue a montré une importante activité sur le système nerveux central ainsi que sur la microcirculation qui permet d'établir son utilité dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues liées aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, de la douleur, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers troubles liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le traitement, la forme II de l'agomélatine peut être utilisée dans les dysfonctionnements sexuels, qu'elle possède des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'elle est susceptible d'être utilisée dans le traitement des cancers.

[0038] La forme cristalline II de l'agomélatine sera utilisée de préférence dans les traitements de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du

EP 1 564 202 A1

systeme digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité

[0039] L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline II de l'agomelatine avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les granulés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables et les pâtes à mâcher.

[0040] La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 0,1 mg à 1 g par jour en une ou plusieurs prises.

[0041] Les exemples ci-dessous illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Exemple 1 : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Stade A : (7-Méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényle)acétonitrile

[0042] Dans un réacteur de 670 l sont introduits 85,0 kg de 7-méthoxy-1-tetralone, 60,3 kg d'acide cyanoacétique et 15,6 kg d'acide heptanoïque dans du toluène en présence de 12,7 kg de benzylamine. Le milieu est porté à reflux. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, la solution est refroidie et filtrée. Le précipité obtenu est lavé par du toluène puis le filtrat obtenu est lavé par une solution de soude 2N, puis par de l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation du solvant, le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (80/20) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 90% et une pureté chimique supérieure à 95%.

Point de fusion : 48-50 °C

Stade B : (7-Méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile

[0043] Dans un réacteur de 670 l sont introduits 12,6 kg de palladium sur charbon à 5% dans du toluène et portés à reflux, puis 96,1 kg de (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényle) acétonitrile en solution dans du toluène sont ajoutés ainsi que 63,7 kg de méthacrylate d'allyle. La réaction se poursuit à reflux et est suivie par chromatographie en phase vapeur. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, le milieu réactionnel est refroidi à l'ambiante puis filtré. Après évaporation du toluène, le résidu solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (80/20) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 91% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 83 °C

Stade C : 2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthanamine, chlorhydrate

[0044] Dans un réacteur de 1100 l sont introduits 80,0 kg du composé obtenu au stade B et 24,0 kg de Nickel de Raney dans de l'éthanol et 170 l d'ammoniaque. Le milieu est agité et mis sous une pression d'hydrogène de 30 bars, puis porté à 40 °C. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, le solvant est évaporé et le résidu obtenu est remis en solution dans de l'acétate d'éthyle et 41,5 l d'une solution d'acide chlorhydrique 11N sont ajoutés. Après filtration, le précipité obtenu est lavé par de l'acétate d'éthyle puis séché en étuve pour conduire au produit du titre avec un rendement de 95,3 % et une pureté chimique supérieure à 99,5%.

Point de fusion : 243 °C

Stade D : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

[0045] Dans un réacteur de 1600 l sont introduits 173 kg du composé obtenu au stade C et 66 kg d'acétate de sodium dans de l'éthanol. Le milieu est agité puis 774 kg d'anhydride acétique sont additionnés, le milieu réactionnel est porté à reflux et 600 l d'eau sont ajoutés. La réaction est laissée revenir à l'ambiante et le précipité obtenu est filtré, lavé par un mélange éthanol/eau 35/65 pour conduire au produit du titre avec un rendement de 92,5% et une pureté chimique supérieure à 99%.

EP 1 564 202 A1

Point de fusion : 108° C

Exemple 2 : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Stade A : (7-Méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile

[0046] Dans un réacteur de 670 l sont introduits 85,0 kg de 7-méthoxy-1-tétralone, 60,3 kg d'acide cyanoacétique et 15,6 kg d'acide heptanoïque dans du toluène en présence de 11,0 kg d'aniline. Le milieu est porté à reflux. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, la solution est refroidie et filtrée. Le précipité obtenu est lavé par du toluène puis le filtrat obtenu est lavé par une solution de soude 2N, puis par de l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation du solvant le solide obtenu est recristallisé dans un mélange ethanol/eau (80/20) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 87% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 48-50° C

Stade B : (7-Méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile

[0047] On procède comme dans le stade B de l'Exemple 1

Point de fusion : 83° C

Stade C : 2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)ethanamine, chlorhydrate

[0048] On procède comme dans le stade C de l'Exemple 1

Point de fusion : 243° C

Stade D : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

[0049] On procède comme dans le stade D de l'Exemple 1

Point de fusion : 108° C

Exemple 3 : Forme cristalline II du N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

[0050] L'enregistrement des données a été effectué sur le diffractomètre haute résolution D8 de Bruker AXS avec les paramètres suivants : un domaine angulaire 3° - 90° en 2θ , un pas de $0,01^{\circ}$ et 30 s par pas. La poudre de N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide obtenu dans l'Exemple 1 a été déposée sur un support pour un montage en transmission. La source de rayons X est un tube au cuivre ($\lambda_{CuK\alpha_1} = 1,54056 \text{ \AA}$). Le montage comporte un monochromateur avant (cristal de Ge(111)) et un détecteur solide résolu en énergie (MXP-D1, Moxtec-SEPH). Le composé est bien cristallisé : la largeur des raies à mi-hauteur est de l'ordre de $0,07^{\circ}$ en 2θ .

[0051] Les paramètres suivants ont ainsi été déterminés :

- maille cristalline monoclinique ;
- paramètres de maille : $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 13,194 \text{ \AA}$, $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^{\circ}$
- groupe d'espace : $P2_1/n$
- nombre de molécules dans la maille : 2
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2746,74 \text{ \AA}^3$
- densité : $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$

Exemple 4 : Composition pharmaceutique

[0052]

Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg	
Composé de l'exemple 3	25 g
Lactose monohydrate	62 g

EP 1 564 202 A1

(suite)

Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg	
Stearate de Magnesium	1,3 g
Amidon de maïs	26 g
Maltodextrines	9 g
Silice colloïdale anhydre	0,3 g
Amidon de maïs prégelatinisé type A	4 g
Acide stéarique	2,6 g

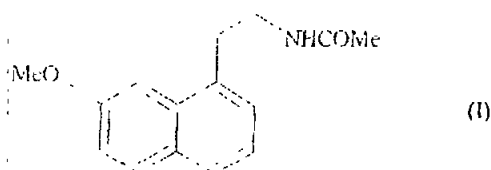
Example 5 : Composition pharmaceutique

[0053]

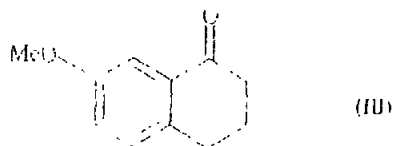
Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg	
Composé de l'exemple 3	25 g
Lactose monohydrate	62 g
Stéarate de Magnesium	1,3 g
Povidone	9 g
Silice colloïdale anhydre	0,3 g
Cellulose sodium glycolate	30 g
Acide stéarique	2,6 g

Revendications

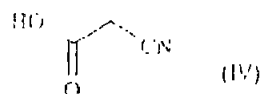
1. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I)



caractérisé en ce que l'on met en réaction le 7-méthoxy-1-tétralone de formule (II),



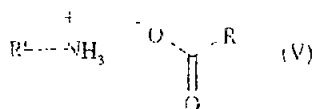
avec l'acide cyanoacétique de formule (IV),



dans des conditions d'élimination de l'eau formée en présence d'une quantité catalytique du composé de formule

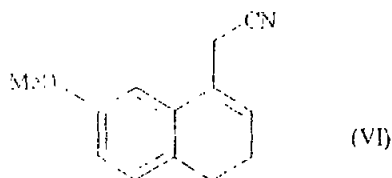
EP 1 564 202 A1

(V)

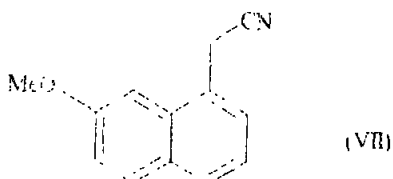


dans laquelle R et R' identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire ou ramifié, un groupement aryle non substitué ou substitué, ou un groupement arylalkyle (C₁-C₈) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué,

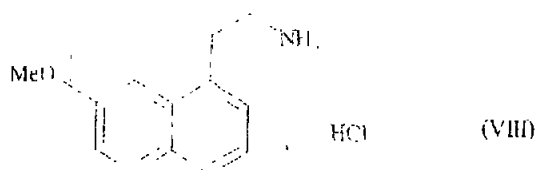
pour conduire après filtration et lavage par une solution basique au (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtaleny)acéto-nitrile de formule (VI)



compose de formule (VI) qui est mis en réaction avec un catalyseur d'hydrogénation en présence d'un dérivé allylique pour conduire au composé de formule (VII)



qui est ensuite soumis à une réduction par l'hydrogène en présence de Nickel de Raney dans un milieu éthanol ammoniacal puis salifié avec de l'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (VIII)



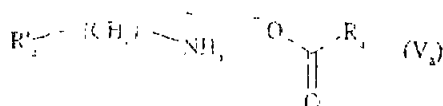
qui est successivement soumis à l'action d'acetate de sodium puis d'anhydride acétique pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide étant entendu que

- par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle
- le terme « substitué » affecté aux expressions « aryl. » et « arylalkyle » signifie que la partie aromatique de ces groupements peut être substituée par 1 à 3 groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle

EP 1 564 202 A1

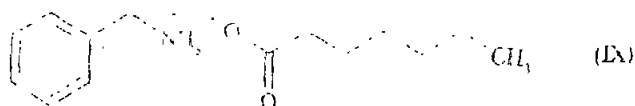
- (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy et alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié
 par « dérivé allylique » on entend toute molécule contenant 3 à 10 atomes de carbone et pouvant contenir en plus 1 à 5 atomes d'oxygène et contenant au moins un motif -CH₂-CH=CH₂

- 5 2. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est réalisée au reflux du toluène
3. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** R représente un groupement hexyle
- 10 4. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** R' représente un groupement benzyle
- 15 5. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le catalyseur utilisé pour la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est le composé de formule (V_a)



- 25 dans laquelle R'₃ représente un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, n variant de 1 et R₃ représente un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire

6. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le catalyseur utilisé pour la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est l'heptanoate de benzylammonium de formule (IX)



- 40 7. Composé de formule (VI) qui est le (7-méthoxy-2,4-dihydro-1-naphthalényl)acétonitrile, utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine
8. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est réalisée au reflux du toluène
- 45 9. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le catalyseur d'hydrogénation utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est le palladium
- 50 10. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le catalyseur d'hydrogénation utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est le palladium sur charbon à 5%
- 55 11. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la quantité de catalyseur d'hydrogénation utilisée dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est de 5% en poids de catalyseur par rapport au poids de substrat
12. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la réaction de

EP 1 564 202 A1

transformation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) est réalisée à 40°C.

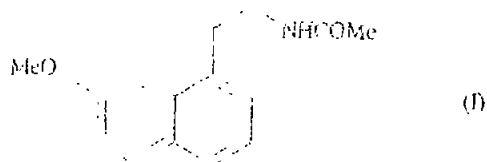
13. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la réaction de transformation du composé de formule (VII) en composé de formule (I) est réalisée dans l'éthanol.

14. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (VI), **caractérisé en ce que** le composé de formule (VI) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et que l'on soumet à une réaction d'aromatization suivie d'une réduction puis à un couplage avec l'anhydride acétique.

15. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (VII), **caractérisé en ce que** le composé de formule (VII) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et 8 à 11, et que l'on soumet à une réduction puis à un couplage avec l'anhydride acétique.

16. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (VIII), **caractérisé en ce que** le composé de formule (VIII) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et 8 à 12 et que l'on soumet à un couplage avec l'anhydride acétique.

17. Forme cristalline II de l'agomélatine de formule (I)



caractérisée par les paramètres suivants, obtenus à partir du diagramme de poudre effectuée sur le diffractomètre haute résolution D3 de Bruker AXS avec un domaine angulaire 2θ 90° en 2 θ un pas de 0,01° et 30 s par pas.

- maille cristalline monoclinique
- paramètres de maille : a = 20,0993 Å, b = 9,3199 Å, c = 15,4796 Å, $\beta = 108,667^\circ$
- groupe d'espace : P2₁/n
- nombre de molécules dans la maille : 2
- volume de la maille : V_{maille} = 2746,742 Å³
- densité : d = 1,13 g/cm³

18. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif la forme cristalline II de l'agomélatine selon la revendication 17, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

19. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 18 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatonérgique.

20. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 18 utiles pour la fabrication de médicaments pour le traitement des troubles du sommeil du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de paniques, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychologiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers syndromes liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, des troubles de la circulation cérébrale, ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, en tant qu'inhibiteur de l'aromatase, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Julio César Ramírez Piña
Apoderado

Oficio N° 009350

ASUNTO:	Radicación	Nº	09-80215
	Trámite		002
	Evento		001
	Actuación		440
	Folios		008

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Cielo Ángela Peña Rodríguez, en su calidad de apoderada de Ghynopharm S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C).

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha,

29 JUL 2010

202021

Zetiric' tasladi
03-08-2010

Amir

Bogotá D.C., Octubre 25 de 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080215- -00004-0000

Fecha 2010-10-25 16:40:40 Dep 2020 DIR NUEVASC
Tra 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
Act 449 RESPUESOPOSICI Folios 20

Señora Jefe

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Expediente No.: 09 080215

Asunto: Alegatos en defensa de la solicitud de patente de invención
"Nuevo Procedimiento de Síntesis de la Agomelatina".

Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER

Opositor: GYNOPHARM S.A.

MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO, abogada en ejercicio, domiciliada en esta ciudad, identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, tal y como consta en el poder que obra en el expediente, por medio del presente escrito descorro el traslado del escrito de oposición presentado por el apoderado de la sociedad GYNOPHARM S.A. contra la solicitud de patente de la referencia.

1. PETICIONES

Respetuosamente solicito que se desestimen los argumentos y peticiones presentadas por el apoderado de la sociedad GYNOPHARM S.A. y en su lugar se conceda la patente a mi mandante, como quiera que no se encuentra incurso en ninguna de las causales de no patentabilidad que se encuentran consagradas en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.

2

Primero: Solicito que se declare infundada la oposición formulada por la sociedad GYNOPHARM S.A.

Segundo: Solicito que sea concedida la patente "nuevo procedimiento de síntesis de la Agomelatina" a favor de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER.

Para que se sirva conceder la patente ruego que se atiendan los siguientes fundamentos de hecho y de derecho.

2. HECHOS

1. La sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, solicitó la patente "nuevo procedimiento de síntesis de la Agomelatina".

2. El día 31 de julio de 2009 se radicó el memorial solicitando el estudio de patentabilidad, cumpliendo con lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.

3. El extracto de dicha solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial número 612 del 31 de enero de 2010.

4. Ante dicha solicitud la sociedad GYNOPHARM S.A., el 27 de abril de 2010 por intermedio de apoderado formuló oposición al registro argumentando que carece de los requisitos para que se conceda la patente.

Con los argumentos que aquí se exponen, se desvirtúan los argumentos de la opositora.

3. MOTIVOS Y DERECHO

Respecto a la patentabilidad de la presente invención sobre el arte previo citado por el opositor, ruego que se atiendan a considerar los siguientes argumentos:

La Opositora cita las solicitudes de Patente EP0447285 y 1564202 como destructoras del carácter inventivo de la solicitud de patente de "nuevo procedimiento de síntesis de la Agomelatina" debido a algunas similitudes del proceso, específicamente los pasos que suponen la transformación de una sal de 2- (7- metoxi-1-naftil) etanamino (véase el compuesto de fórmula (VI)) en agomelatina. De forma más general, D1 y D2 describen el acceso a la agomelatina a partir de 7-metoxi-1-tetralona en 8 pasos y en cuatro pasos, respectivamente.

Ese material de base adolece de dos inconvenientes: resulta costoso y difícil de obtener con buena calidad. El proceso descrito en la solicitud de la patente es una nueva síntesis industrial eficiente de agomelatina a partir de 7-metoxi-1-naftol, que es un material de base muy económico y fácil de obtener, con condiciones de reacción que permiten recuperar la *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil] acetamida deseada con grandes rendimientos.

Además, este método alternativo de síntesis evita la inclusión de un paso de aromatización en dicha síntesis, paso que siempre resulta problemático desde el punto de vista industrial, puesto que 7-metoxi-1-naftol ya posee un sistema de anillo de naftaleno en su estructura.

Por último, ese proceso permite obtener el compuesto de fórmula (I) de forma reproducible, en la forma cristalina descrita en la especificación de la Patente EP1564202. El uso de 7-metoxi-1-naftol como material de base para una reacción Heck a efectos de obtener agomelatina no se sugiere en D1 ni en D2.

En consecuencia, el presente proceso es novedoso con respecto a la técnica anterior citada, incluso si representa un intermedio (esto es, el compuesto (VI)) en común con el proceso descrito en EP0447285 y EP1664202. El carácter inventivo es innegable en lo relacionado con los materiales de base utilizados y con los

4

En consecuencia, no puede considerarse que la técnica anterior citada destruya el paso novedoso o inventivo de la presente invención, y tampoco puede considerarse que el citado arte previo destruya la novedad o la altura inventiva del presente invento.

La objeción de la carencia de aplicación industrial no puede tener fundamento, sobre la base del conjunto de reivindicaciones enmendadas y en consideración a los presentes argumentos.

5. NOTIFICACIONES

La suscrita recibirá notificaciones en la Carrera 11 No. 86 – 32 (Oficina 101) de la ciudad de Bogotá, D.C., o en el casillero asignado la suscrita por su Despacho.

De la Señora Jefe,



MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO

CC No. 51.810. 220 de Bogotá

T. P. No. 54845 del C. S. de la J.



REPUBLICA DE COLOMBIA
BOGOTÁ D.C.

NOTARIA

11

DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.

Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO

COPIA NUMERO 8

DE LA ESCRITURA QUE FUE
FECHA: 13 octubre 2014

344 P. 13

ACTO DE CONTRATO
PROTOCOLIZACION
OTORGANTE:
NORIA VICTORIA FERRER LUZARD

NOTARIA



NOTAS IMPORTANTES ACERCA DEL REGISTRO

Señor Usuario:

La Notaria 11 del Circulo de Bogotá D.C., Lo orienta para que usted proceda a la correspondiente inscripción en la oficina de Registro de manera rápida y dentro del término legal, evitando así, multa por extemporaneidad o improcedencia de inscripción por vencimiento de término perentorio.

COMO TRAMITAR EL REGISTRO?

1. Si la escritura pública se refiere a bienes inmuebles, para que produzca efectos jurídicos: **DEBE INSCRIBIRSE EN LA OFICINA DE REGISTRO DE INSTRUMENTOS PÚBLICOS** correspondiente. (Ver lista de oficinas de Registro).

2. Si la escritura pública se refiere a constitución de sociedad, venta o cesión de cuotas de interés social, aumento de capital, ingreso de nuevos socios, reforma de estatutos sociales, cambio de razón social entre otros. **DEBE INSCRIBIRSE** o registrarse en la **CÁMARA DE COMERCIO** del domicilio de la sociedad. (Ver lista de oficinas de Cámara de Comercio).

LAS COPIAS

Cuando usted se dirija a estas oficinas de Registro, lleve todas las copias de la escritura pública que se le ha entregado en la Notaria, en especial la copia con destino a la oficina de Registro y la copia con destino a la oficina de Catastro. En los eventos de hipoteca hay una copia que se denomina primera copia, la cual presta mérito ejecutivo y está destinada al acreedor hipotecario, debe presentarla en la oficina de Registro.

DERECHOS DE BENEFICENCIA Y REGISTRO

El costo aproximado total es de \$ 15 x 1000 sobre el valor del ACTO o CONTRATO.

TIEMPOS LÍMITES

Su escritura tiene una fecha de otorgamiento, a partir de ésta, cuenta con dos (2) meses calendario para inscribirla en la oficina de Registro. Si usted se pasa de este periodo de tiempo, aún lo puede hacer, pero cancelando una multa.

QUE OCURRE CON LAS HIPOTECAS Y EL PATRIMONIO DE FAMILIA?

Solo hay un término perentorio de 90 días hábiles. (es decir cuente únicamente los días laborales y descuenta sábados, domingos y festivos). si usted se pasa de los 90 días, así proponga pagar multa, no es procedente el registro y debe asumir todos los costos de elaboración de nueva escritura de hipoteca o patrimonio de familia.

OFICINAS DE REGISTRO EN BOGOTÁ

Existen tres oficinas de Registro de Instrumentos Públicos para acudir de acuerdo al lugar donde se encuentra ubicado el inmueble:

Of. Zona Sur:

Ubicados entre la Calle 1a. Sur y el sur de la ciudad.
Venecia Autop. Sur Diag. 44 sur No. 50-61 / Tel.: 238 1158

Of. Zona Centro:

Ubicados entre la Calle 1a. y la Calle 99
Calle 26 No. 13-49 Int.101 / Tels.: 286 8626 - 328 2121

Of. Zona Norte

Ubicados entre la Calle 100 y el norte de la ciudad.
Calle 74 No. 13-40 / Tel.: 345 0500

OFICINAS CÁMARA DE COMERCIO EN BOGOTÁ

Principal: Av. El Dorado No.68D-35	Tel.: 594 1000
Centro: Cra. 9 No. 16-21	Tel.: 560 0280
Norte: Cra. 15 No.93A-10	Tel.: 610 9988
Cedritos: Av. 19 No. 140-29	Tel.: 592 7000
Salitre: Calle 26 No. 68D-35	Tel.: 383 0679
Cazucá: Autop. Sur No. 12-92	Tel.: 780 1010
Corferias: Cra. 40 No. 22C-67	Tel.: 344 5499
Paloquemao: Cra. 27 No. 15-10	Tel.: 360 3938
Restrepo: Calle 16 Sur No. 16-85	Tel.: 366 1114
Chapinero: Cra. 13 No. 52-30	Tel.: 211 4085

NOTARIA 11

Calle 85 No. 10 - 74 - El Retiro. • PBX: 257 6232 • FAX: 257 6230



COPIAS
15-OCT-10
6

NUMERO: **3.893** -----

TRES MIL OCHOCIENTOS NOVENTA Y TRES -----

FECHA: QUINCE (15) DE OCTUBRE DEL AÑO DOS MIL
DIEZ (2.010) -----

OTORGADO EN LA NOTARÍA ONCE (11) DEL CIRCULO

DE BOGOTA D.C. -----

I. Acto. PROTOCOLIZACIÓN DE DOCUMENTO . -----

Otorgante: MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO C.C. No. 51.819.220 de Bogotá. ---

En la Ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los quince (15) días del mes de Octubre de dos mil diez (2.010), ante el Despacho de la Notaria Once (11) del Circulo de Bogotá D.C, cuyo Notario es el Doctor **GUILLERMO CHAVEZ CRISTANCHO** se otorgó Escritura Pública que se consigna en los siguientes términos: -----

Compareció: MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO, mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.819.220 de Bogotá, y Tarjeta Profesional número 54.845 del C. S. de la J., quien obra en este acto en nombre propio, y manifestó: -----

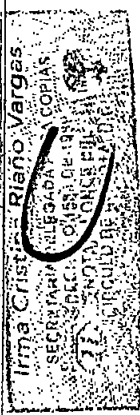
PRIMERO: Que presenta para su guarda y protocolización en esta Notaria, en doce (12) folios útiles los siguientes documentos: -----

1. Sustitución del poder otorgado a **CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNANDEZ**, mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.722.517 de Bogotá y con Tarjeta Profesional No. 57.111 del C. S. de la J., actuando en nombre y representación de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, a la Doctora **MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO**, mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.819.220 de Bogotá, y Tarjeta Profesional número 54.845 del C. S. de la J. -----

2. Copia autentica de la escritura pública de protocolización de poder, número 1585 de fecha 3 de Mayo de 2.007, otorgada en la Notaria 36 de Bogotá D.C. -----

SEGUNDO: En consecuencia, el suscrito Notario declara protocolizado(s) dicho(s) documento(s) para que surta(n) los efectos legales y puedan los interesados solicitar las copias que de él(ellos) se necesite(n). -----

EL COMPARECIENTE HACE CONSTAR QUE: 1.- Ha verificado cuidadosamente sus nombres y apellidos, estado civil, el número de su documento de identificación y



aprueba este instrumento sin reserva alguna, en la forma como quedó redactado. 2.- Las declaraciones consignadas en este instrumento corresponden a la verdad y en consecuencia, asume la responsabilidad de lo manifestado en caso de utilizarse esta escritura con fines ilegales. 3.- Conoce la ley y sabe que el notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los otorgantes, ni de la autenticidad de los documentos que forma parte de este instrumento. 4.- Solo solicitaré correcciones o modificaciones al texto de la presente escritura en la forma y en los casos previstos por la Ley. --

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído el presente instrumento por la compareciente y advertida sobre las formalidades legales, lo aprobó y firma conmigo el Notario que doy fé. Derechos notariales \$ 42.860 -----

IVA \$ 26.476 -----

Decreto Ley 1681/96 (Resolución 10301 del 17 de Diciembre de 2009). Fondo Nacional del Notariado \$3.570.00. Superintendencia de Notariado y Registro \$3.570.00. Se empleo(arón) la(s) hoja(s) de papel notarial con código de barras: -----

7 700067 104002.-----

ESCRITURACIÓN- RESPONSABLES

Rev / Legal L. GARCIA 11/11/11
Digitó P. J. J. Radicó 11/11/11 Cerró Amy Castilla
Liquidó P. J. J. Facturó RODRIGO DIAZ Identif / Huellas -----

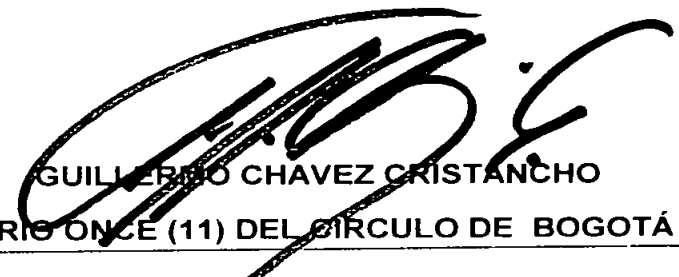
Firman,


MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO

C.C. No. 51.819.220

DIRECCION: C.V. 11 N° 86 - 32 OF. 101

TELEFONO: 342 0191


GUILLERMO CHAVEZ CRISTANCHO

NOTARIO ONCE (11) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.

29817665

SECRET



03 MAYO 2007

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1585

MIL QUINIENTOS OCHENTA Y CINCO ✓

FECHA: TRES (03) DE MAYO/-----

DE DOS MIL SIETE (2.007). ✓

I. Acto. -----

PROTOCOLIZACIÓN DE PODER Y

SUSTITUCIÓN.

II.- Otorgante:

**CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ, CON CÉDULA
DE CIUDADANÍA NÚMERO 51.722.517 DE BOGOTÁ, D.C. Y T.P.
NÚMERO 57.111 DEL C.S.J. -----**

A: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, CON CÉDULA DE CIUDADANÍA NÚMERO 19.205.192 DE BOGOTÁ. Y T.P. NÚMERO 124.953 DEL C.S.J. -----

Y ANDRÉS FELIPE ZAPATA OCAMPO, CON CÉDULA DE CIUDADANÍA NÚMERO 79.598.546 DE BOGOTÁ, Y T.P. NÚMERO 107.240 DEL C.S.J. -----

En la Ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, a los tres (03) días del mes Mayo de dos mil siete (2.007), ante el Despacho de la Notaria Treinta y seis (36) del Círculo de Bogotá D.C, cuyo(a) Titular es **MARÍA DEL PILAR MORENO DE ALVARADO** se otorgó Escritura Pública que se consigna en los siguientes términos:-----

I.- PROTOCOLIZACIÓN PODER.

Compareció: **CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ**, mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.722.517 expedida en Bogotá, y T.P. Número 57.111 DEL C.S.J., de estado civil casada con sociedad conyugal vigente,

los siguientes documentos: -----

1.- Poder General otorgado por la sociedad LES LABORATORIES SERVIER, a **CLAUDETTE VERNOT** y **GUSTAVO PALACIO** el cual obra en 1 folio, debidamente diligenciado y apostillado en fotocopia auténtica. -----

2. Inscripción en el Registro de Comercio y de Sociedad – Extracto del 14 de Febrero de 2.007, debidamente traducido y apostillado en fotocopias auténticas, el cual obra en ocho (8) folios útiles. -----

SEGUNDO: En consecuencia, la suscrita Notaria declara protocolizado dicho documento para que surta los efectos legales y puedan los interesados solicitar las copias que de ellos se necesite. -----

II.- SUSTITUCIÓN DE PODER.

Compareció (nuevamente): **CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ**, mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.722.517 expedida en Bogotá, y T.P. Número 57.111 DEL C.S.J., de estado civil casada con sociedad conyugal vigente, quien obra en nombre propio, obrando en mi calidad de Representante Legal de LES LABORATORIES SERVIER, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia y con domicilio en Paris –, por el presente sustituyo el poder a mi conferido a favor de: **JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.875.670 expedida en Bogotá, D.C., y **ANDRÉS FELIPE ZAPATA OCAMPO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.598.546 expedida en Bogotá, D.C., para que en su nombre y representación ejecute y celebre, los actos y contratos, relacionados en el poder general otorgado a ella por **LES LABORATOIRES SERVIER**. ----

EL COMPARECIENTE HACE CONSTAR QUE: -----

1.- Ha verificado cuidadosamente sus nombres y apellidos, estado civil, el número de su documento de identificación y aprueba este instrumento sin reserva alguna, en la forma como quedó redactado. -----

PODER GENERAL

ajo firmado, _____
do como _____

GENERAL POWER OF ATTORNEY

I, the undersigned, LES LABORATOIRES SERVIER
Acting as _____
of _____
domiciled in 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

presente conferimos poder a CLAUDETTE VERNOT, tpa
.GUSTAVO PALACIO, tpa 82082; domiciliados en la Carrera
84-42 Interior (9), Bogotá, Colombia, para (1) Administren los
de la poderdante, recauden sus productos y celebre toda
de contratos relativos a la administración de ellos (2) exijan,
o perciban cualesquiera cantidad de dinero o de otras
es, que se adeuden a la poderdante, expidan los recibos y
las cancelaciones correspondientes, (3) paguen a los
ores de la poderdante y hagan con ellos los arreglos sobre
minos de pago de sus respectivas acreencias, (4) exijan y
n cauciones, reales o personales, para asegurar los créditos
cidos, o que se reconozcan a favor de la poderdante, (5) por
de los créditos reconocidos o que se reconozcan a la
ante, admitan a los deudores en pago bienes distintos de los
tén obligados a dar, y para que rematen tales bienes en
(6) exijan cuentas a quienes tienen obligación de rendirlas a
rdante, aprobarlas o improbarlas, pagar o percibir, según el
el saldo respectivo, y otorgar el finiquito correspondiente; (7)
en a título oneroso los bienes muebles o inmuebles de la
ante y que estos tengan ya adquiridos o adquieran en lo
(8) aseguren las obligaciones contraídas por la poderdante o
contraigan en su nombre con prenda de sus bienes muebles;
sijan los pleitos, dudas o diferencias que ocurran, relativos a
chos y a las obligaciones de la poderdante, (10) tomen para
rdante dinero en mutuo y estipulen la tasa de interés, ya a
lo, ya como crédito flotante; (11) representen a la poderdante
sociedades anónimas o de otra clase de que la poderdante
cionista, para que constituyan sociedades de cualquier clase
anstormen, para que lleve la voz y emita el voto en las
ivas asambleas o juntas de accionistas; y para que paguen
talamentos y reciban los dividendos o utilidades que
ondan a la poderdante, (12) representen a la poderdante
quiera corporaciones, funcionarios o empleados del orden
o del administrativo en cualesquiera juicios y actuaciones,
diligencias o gestiones en que la poderdante tenga que
ir directa o indirectamente, sea como demandante, o como
ada, o como coadyuvante de cualesquiera juicios y actuaciones,
a iniciar o seguir tales juicios, actuaciones, actos diligencias
nes, (13) en general asuman la personería de la poderdante
que lo estimen conveniente de manera que en ninguno
uede sin representación en asuntos que le interesan, y (14)
ener la protección de la poderdante en sus asuntos, a cuyo
utorizamos a la dicha apoderada para que nos represente
presencia de jueces o personas, ejerzan o no
procedimientos ante las del orden administrativo, o no
oso administrativo, judicial, (15) y para que en todos los
arriba mencionados, puedan sustituir este mandato,
conciliar o dirimir los hechos del proceso, desistir, cancelar,
renunciar o interponer recursos.

hereby grant to CLAUDETTE VERNOT, tpa. 57 111, GUSTAVO
PALACIO, tpa 82082, domiciled at Carrera 11 No 84-42 Interior (9),
Bogotá, Colombia, Power of Attorney to (1) administer the assets of
the grantor, receive its products and enter into all kind of contracts
relating to its administration, (2) request, collect or receive any
monies or goods due to the grantor giving the necessary receipts
and cancellations, (3) pay the creditors of the grantor and agree with
them the terms of payment of their respective credit, (4) request and
receive bonds, real or personal, in order to assure the credits
recognized or to be recognized to the grantor, (5) to receive on
account of recognized credits in favour of the grantor other different
goods than those to which the obligation refer, and to make a forced
sale of them in Court, (6) to request accounts from those obliged to
render them to the grantor, to approve or disapprove them, pay or
receive the balance according to case and to give the quitance
thereof, (7) to sell for a consideration the assets of the grantor,
whether movables or real estate, either those already in its
possession or those to be acquired in the future, (8) to guarantee the
obligations of the grantor or those taken on its name with chattel
mortgage of its movables; (9) to settle the suits, doubts or differences
occurring with respect to rights and obligations of the grantor, (10) to
receive money loans for the grantor stipulating the interest thereof,
being them at term or as an exigible credit, (11) represent the grantor
in corporations or other companies where the grantor is shareholder
or partner; to form corporations or companies of any kind, or
transform them, to represent and vote in the corresponding
shareholders meetings, and to pay the installments and receive the
dividends or profits of the grantor, (12) to 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 party,
be it to institute or follow up with those suits or proceedings or acts,
(13) in general, to represent the grantor whenever it is considered
convenient so as to assure that the grantor would not remain
unrepresented in the matters of its interest, and (14) 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, and (15) 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

Dado y firmado hoy / Given and signed this 6 March 2002

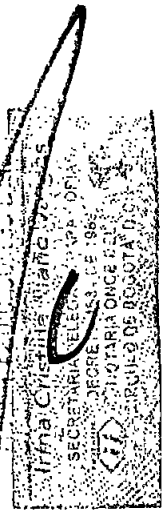
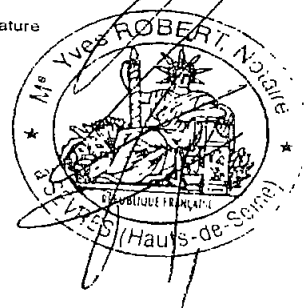
in Cartagena
by _____

Odile OSTERMANN proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

Signature _____

Certification

relie de
nature de Pro OSTERMANN
de ci-contre



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République Française **COLOMBIE**
2. Nom et fonction du fonctionnaire public **M. YVES ROBERT**
3. Qualité du fonctionnaire public **NOTAIRE A**
4. est revêtu du caractère de **SEVRES**

Atteste

VERSAILLES

Le **2 AVR. 2007**

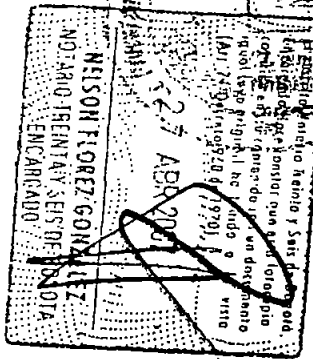
2. Lieu de la signature **près la Cour d'Appel de Versailles**

7823/07

9. Sceau

10. Signature

Je certifie seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
des signatures. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
vrai ou que la République Française approuve son contenu.



3893

traducción oficial de una **Apostilla en Francés**. República Francesa; Colombia; a notarial firmada por el Abogado Yves Robert; actuando en calidad de Notario; y el sello de la oficina del Notario de Sèvres; certificado en Versailles; el 2 de abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles; o el número 7823/07; firma (ilegible).

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

Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles

Atestifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en presencia, 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., 25 de abril de 2007


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

597589
Firma en el documento
Firma en el documento
Firma en el documento

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 ABR 21 P 2:39
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



El sustrato Molina, Treinta y Seis de Bogotá
Entregado Hure (unilor que esta fotocopia
concede en su contenido con un documento
igual copy original ha leído o la
Ley 24 de mayo 1970

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado Yves Robert; actuando en calidad de Notario con el sello de la oficina del Notario de Sèvres; certificado en Versailles; el 2 de abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles; bajo el número 7823/07; firma (ilegible).

"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"

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles

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., 25 de abril de 2007.


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

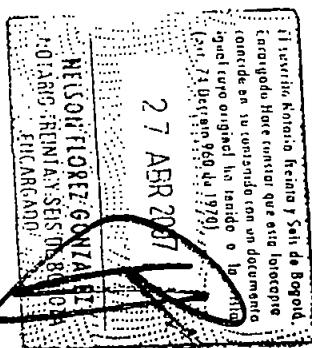
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

591589
Firma de Germán Fonseca Chaparro
DOCUMENTO DESMPEHA
SITUACIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 ABR 27 P 2:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



Extrait Kbis

10
N° 3893

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS
Extrait au 14 Février 2007

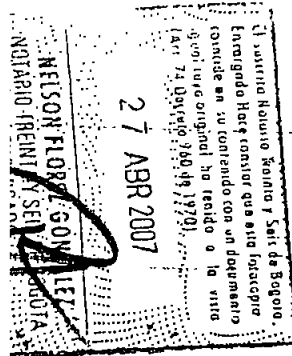
N
Société : **LES LABORATOIRES SERVIER**
(VOIR OBSERVATIONS)
Sédex : 085 480 796 R.C.S. NANTERRE
SIREN : 1988 B 02123
Date de création : 01 Juin 1988

ÉTATS RELATIFS A LA PERSONNE

Société par actions simplifiée
34 590 852,00 Euros
22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Jusqu'au 30 NOVEMBRE 2047
30 Septembre
Souscrit de l'acte constitutif : Au Greffe du Tribunal de Commerce de ORLEANS le 28 Janvier 1949
LES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS du 29 Janvier 1949
ORLEANS
Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE le 03 Novembre 1995 sous le numéro 25805
Journal du nouveau siège : Journal Gazette du palais du 24 Octobre 1995

N
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

Monsieur LE RIDANT ALAIN VICTOR LUCIEN HENRI
né(e) le 31/10/1935 à EPINAY SUR ORGE 91360
de nationalité Française
demeurant 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Neuilly
Madame BANZET MARIE-NOELLE
né(e) le 20/12/1951 à COURBEVOIE 92400
de nationalité Française
demeurant 9 Rue Freville Le Ving 92310 Sevres



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS
Extrait au 14 Février 2007

Pharmacien responsable :

Monsieur LE RIDANT ALAIN
né(e) le 30/10/1935 à EPINAY SUR ORGE 91360
de nationalité Française
demeurant 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Ne

Commissaire aux comptes titulaire

Monsieur DUVERNOIS STEPHANE
né(e) le 13/07/1953 à PARIS 75
de nationalité Française
demeurant 111 Rue Cardinet 75017 Paris

Commissaire aux comptes suppléant

DUVERNOIS ET ASSOCIES SA
(412 029 357 R.C.S. PARIS)
111 Rue Cardinet 75017 Paris
Forme juridique société anonyme

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

Origine de la société :

Transfert du siège et de l'établissement principal
905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY
à compter du 20 Octobre 1995
ancien numéro R.C.S. 000054B79

Origine du fonds :

Création d'un fonds de commerce

Activité :

Exploitation de laboratoires de produits chimiques
pharmaceutiques

Nom commercial :

SERVIER ARDIX EUTHERAPIE BIOPHARMA

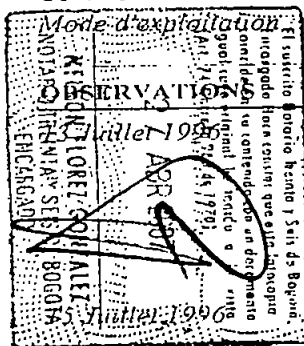
Adresse de l'établissement principal :

22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine

Commencement d'activité le :

01 Décembre 1948

Exploitation directe



numéro 24322

Fusion avec les sociétés : Ardix 1 rue Carle Hebert
Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 _ laborato
Biopharmaceutiques de France (Biopharma) 29 rue
Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 542 073 499 et E
du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 64
compteur du 29 mars 1996

numéro 24348

Sigle : Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -

numéro 56121

Fusion-absorption de la société Oril sa (b 5820801
à compter du : 29-06-2000--

17 Octobre 2001 , numéro 73636

Fusion absorption de la société Adir et compagne
Nanterre) à compter du 31 août 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse :

192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur

Extrait Kbis

11
3893

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Extrait au 14 Février 2007

SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL

Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques

29 Juin 2000

Fonds de commerce acquis par apport

ORIL

n° identification B582080172

Au greffe de NANTERRE

Exploitation directe

12 Place De La Defense 92400 Courbevoie

SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL

EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS

CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES

17 Mai 2002

Création d'un fonds de commerce

Exploitation directe

6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex

Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires pharmaceutiques.

01-Septembre 2006

Création d'un fonds de commerce

Exploitation directe

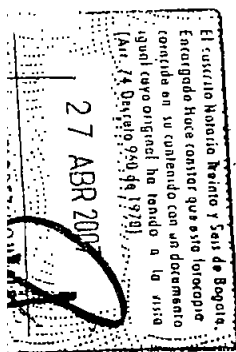
HORS LE RESSORT DU GREFFE

(4502)

daire

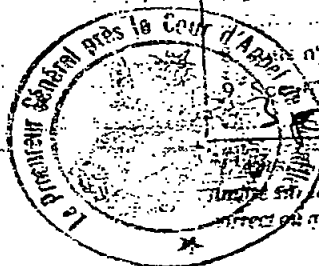
Numéro de gestion 1996 B 00646

NANTERRE, le 15 février 2007 sur 3 page(s)



Fin de l'extrait

El suscrito Notario Público y Secretario de Notaría,
 Encargado de la fe pública que este Notario
 coincide en la contenido con el documento
 / que tipo original, lo tengo
 (Art. 74 Decreto 1400 de 1970)
 27 ABR 2007
 NELSON FLORES GONZALEZ
 NOTARIO PUBLICO SUSCRIBO
 ENCARGADO



APOSTILLE
 (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
 COLOMBIE
 Notaire public
 NOTARIAT
 GREFIER
 COHENENCE DE JANTIERE
 Attesté
 VERSAILLES
 2 AVR 2007
 7820/97

L'apostille certifie seulement l'authenticité de la signature, du sceau
 et du document. Elle ne signifie pas que le contenu du document
 est vrai ou que la République française approuve son contenu.

3893

Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

085 480 796 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias ALT
(1988 B 02123)

(Sello) :
Tribunal de Comercio-Secretaría
(Manuscrito)
43826 Colombia

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

IDENTIFICACIÓN

Denominación social:	LES LABORATOIRES SERVIER
Sigla:	(VER OBSERVACIONES)
Número de identificación:	085 480 796 R.C.S. NANTERRE
Número de trámite:	1988 B 02123
Fecha de inscripción:	1 de junio de 1988

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA PERSONA

Forma jurídica:	sociedad simplificada por acciones
Con un capital de	34. 590. 852,00 Euros
Dirección de la sede:	22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Duración de la sociedad:	Hasta el 30 DE NOVIEMBRE de 2047
Fecha de corte de cuentas:	30 de septiembre
Constitución-Depósito del acto constitutivo:	

En la Secretaría del Tribunal de Comercio de ORLEANS el 28 de enero de 1949
LES PETITES AFFICHES DE L'ORLÉANAIS del 29 de enero de 1949
ORLÉANS

En la Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE el 3 de noviembre de 1995 bajo el número 25805

Diario Gazette du Palais del 24 de octubre de 1995

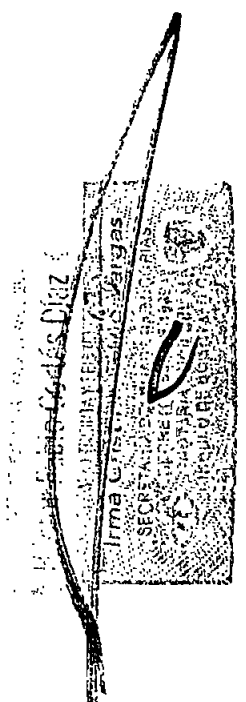
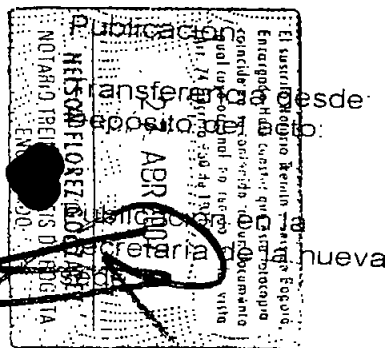
GERMAN FONSECA CHARRRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la



ADMINISTRACIÓN

Presidente.

SERVIER SAS
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex
Forma Jurídica sociedad simplificada por acciones
representada por
el Señor SERVIER JACQUES
nacido el 09/02/1922 en VATAN 36150
de nacionalidad Francesa
- DOMICILIADO EN: 92 RUE CHARLES LAFFITTE
92200 NEUILLY SUR SEINE

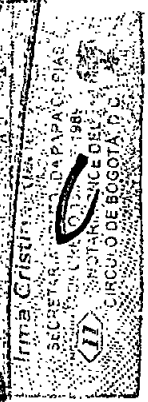
Vicepresidente

Señor LE RIDANT ALAIN VICTOR LUCIEN HENRI
nacido el 31/10/1935 en ÉPINAY SUR ORGE 91360
de nacionalidad Francesa
domiciliado en 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200
NEUILLY

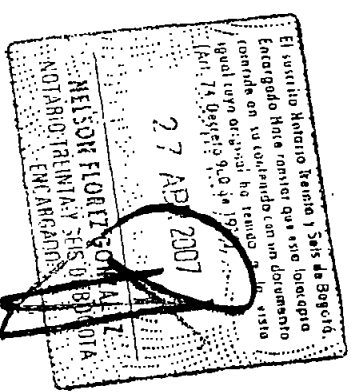
Vicepresidente

Señora BANZET MARIE-NOELLE
nacida el 20/12/1951 en COURBEVOIE 92400
de nacionalidad Francesa
domiciliada en 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres

Señor Pablo Cortés Díaz



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



Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

Farmaceuta responsable: Señor LE RIDANT ALAIN
nacido el 31/10/1935 en ÉPINAY SUR ORGE 91360
de nacionalidad Francesa
domiciliado en 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92
NEUILLY SUR SEINE

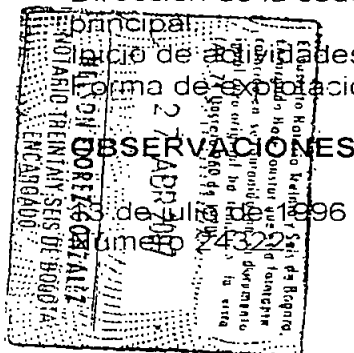
Comisario titular
de cuentas: Señor DUVERNOIS STÉPHANE
nacido el 13/07/1953 en PARIS 75
111 Rue Cardinet 75017 Paris
de nacionalidad francesa
domiciliado en 111 Rue Cardinet 75017 Paris

Comisario suplente
de cuentas DUVERNOIS ET ASSOCIÉS SA
(412 029 357 R.C.S. PARIS)
111 Rue Cardinet 75017 Paris
Forma jurídica sociedad anónima

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA ACTIVIDAD COMERCIAL

Origen de la sociedad: Transferencia de la sede y del establecimiento princi
905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY
a partir del 20 de octubre de 1995
antiguo número R.C.S. 000054B79
Origen del fondo: Creación de un fondo de comercio
Actividad: Explotación de laboratorios de productos químicos
farmacéuticos
Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Dirección de la sede

22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
1 de diciembre de 1948
Explotación directa



Fusión con las sociedades: Ardix 1 rue Carle He
92400 Courbevoie Rcs Nanterre 318 109
laboratoires Biopharmaceutiques de Fra

GERMAN FONSECA CHA
TRADUCTOR E INTERPRETE OF
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO.
DICIEMBRE 12 DE 2003

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por

3893

1585

de julio de 1996
mero 24348
de agosto de 2000
mero 56121

de octubre de 2001
mero 73636

(Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur Seine
Rcs Nanterre b 542 073 499 y Euthérapie 27.29 rue du
pont 92200 Neuilly sur Seine Rcs Nanterre b 642 020
036 a partir del 29 de marzo de 1996

Sigla: Servier – Ardix – Euthérapie – Biopharma –

Fusión - absorción de la sociedad Oril sa (b 582080172
Rcs Nanterre) a partir del: 29-06-2000

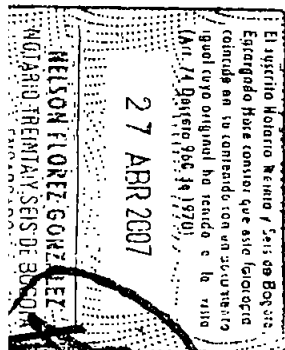
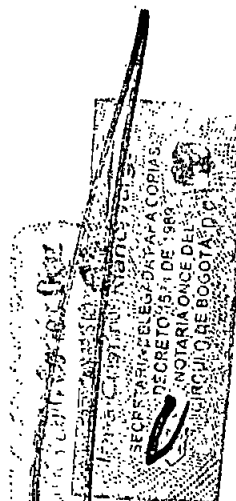
Fusión absorción de la sociedad Adir y compañía (329
211 650 Rcs Nanterre) a partir del 31 de agosto de
2001

TABLECIMENTOS DE COMPETENCIA DE LA SECRETARÍA

cción:

192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine


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



Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

085 480 796 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias: ALT
(1988 B 02123)

(Sello)
Tribunal de Comercio-Secretaría

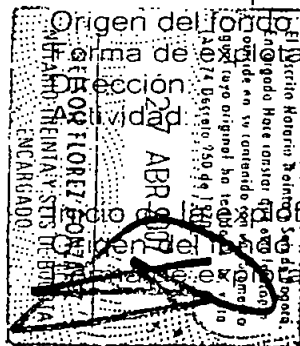
Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad: Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación: 29 de junio de 2000
Origen del fondo comercial: Fondo de comercio adquirido por aporte
Anterior explotador: ORIL
nº de identificación B582080172

Declaración de acreencias:

En la Secretaría de NANTERRE
Forma de explotación: Explotación directa
Dirección: 12 Place De la Défense 92400 Courbevoie
Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad: EXPLOTACIÓN DE LOS LABORATORIOS DE PRODUCTOS QUÍMICOS O FARMACÉUTICOS
Inicio de la explotación: 17 de mayo de 2002
Origen del fondo comercial: Creación de un fondo de comercio
Forma de explotación: Explotación directa
Dirección: 6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex
Actividad: Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación: 1 de septiembre de 2006
Origen del fondo comercial: Creación de un fondo de comercio
Forma de explotación: Explotación directa



GERMAN FONSECA CHAPARRO

ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

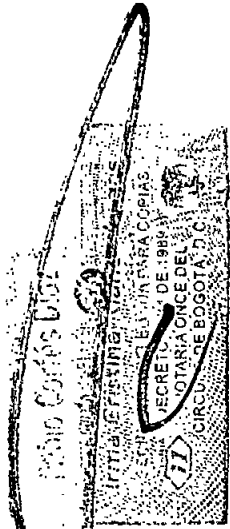
Traducción oficial de una **Apostilla en Francés**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por ilegible; actuando en calidad de Secretario; con el sello del Tribunal de Comercio de Nanterre; certificado en Versailles; el 2 de Abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles; bajo el número 7820/07; firma (ilegible); en 3 páginas.

"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"

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles

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., 25 de abril de 2007.

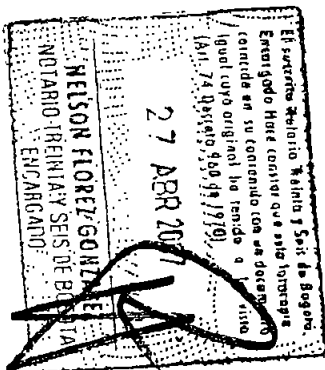


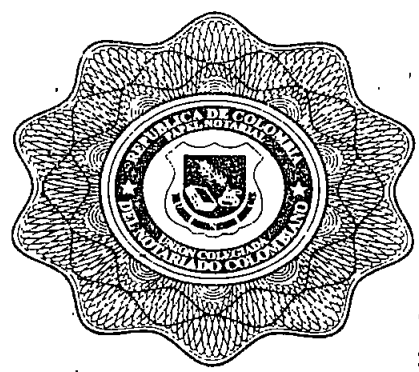
GERMAN FONSECA CHAPARRO
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
 RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
 DICIEMBRE DE 2003

Germán Fonseca Chaparro
 FOLIO 597594

MINISTERIO DE
 RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 2007 APR 27 P 2:41
 JEFE DE TECNICIZACIONES
 BOGOTA D.C.





2.- Las declaraciones consignadas en este instrumento corresponden a la verdad y en consecuencia, asume la responsabilidad de lo manifestado en caso de utilizarse esta escritura con fines ilegales. -----

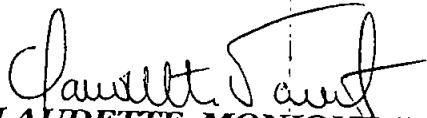
3.- Conoce la ley y sabe que el notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los otorgantes, ni de la autenticidad de los documentos que forma parte de este instrumento. -----

4.- Solo solicitare correcciones o modificaciones al texto de la presente escritura en la forma y en los casos previstos por la Ley. -----

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído el presente instrumento por la compareciente y advertida sobre las formalidades legales; lo aprobó y firma conmigo el Notario que doy fe. Derechos notariales resolución número 7880 de 2006. -----

\$38.110.00 -----

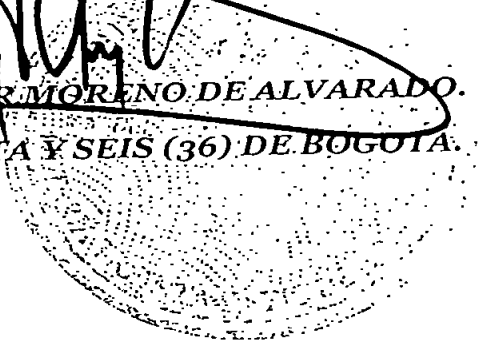
Se emplearon las hojas de papel notarial números: AA 29817665 / 29817666 -----


CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ
C.C.No. 51.722.517 de Bogotá
TEL.: 5310652





MARÍA DEL PILAR MORENO DE ALVARADO.
NOTARIA TREINTA Y SEIS (36) DE BOGOTÁ.



Elaborada por: Juan F.



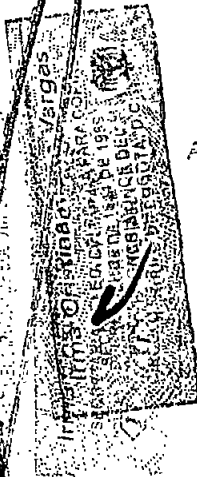
17
No 3893

CINCUENTA Y DOS (52) COPIA DE LA ESCRITURA PUBLICA
NUMERO (1585) DE FECHA (3) DE MAYO DEL AÑO 2007
TOMADA DE SU ORIGINAL CONFORME AL ARTICULO 41
DECRETO 2148 DE 1983.

QUE SE EXPIDE EN BOGOTÁ A LOS (4) DIAS DEL MES DE
AGOSTO DE DOS MIL NUEVE (2009) EN (10) FOLIOS ÚTILES.

LA PRESENTE COPIA SE EXPIDE CON DESTINO A :
INTERESADO.


HECTOR FABIO CORTES DIAZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DEL CIRCULO DE BOGOTA
ENCARGADO



PBX: (57-1) 742-0191 Tel: (57-1) 530-0936
Fax: (57-1) 530-0958
Carrera 11 # 86 - 32 Ofc 101
Bogotá D.C. - Colombia
www.estrategiajuridica.net

18

Estrategia
Jurídica

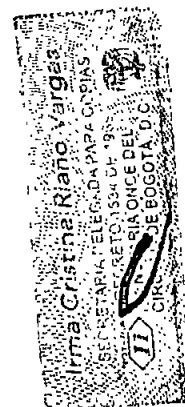
SUSTITUCION DE PODER

Yo, **CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNANDEZ**, mayor de edad, domiciliada en esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51'722.517 de Bogotá, abogada en ejercicio, portadora de la tarjeta profesional No. 57.111 del C. S. de la J., actuando en calidad de apoderada principal de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, conforme obra en la Escritura Pública No. 1585 del 03 de Mayo de 2007 de la Notaria Treinta y seis (36) del Círculo de Bogotá, por medio del presente escrito **REASUMO** el poder general a mí conferido, Así mismo manifiesto que **SUSTITUYO** con idénticas facultades el poder a mí conferido, a la doctora **MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO**, quien se identifica como aparece al pie de su firma, y se encuentra domiciliada en la Carrera 11 No. 86 - 32 (oficina 101) de Bogotá, D.C.

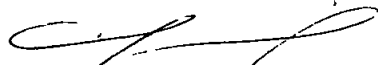
Atentamente,



CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNANDEZ
C.C. No. 51'722.517 de Bogotá D.C.
T.P. No. 57.111 del C. S. de la J.



Acepto,



MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO
C.C. No. 51.819.220 de Bogotá
T.P. No. 54.845 del C. S. de la J.



DECLARACION DE PRESENTACION PERSONAL

En comparecencia ante mi persona, comparece el/la Sr./Srta. Claudette Vernia Hernandez quien en todo lo que se le pregunta responde como a la verdad.

Identificación: 52722517 y Tarjeta Profesional No. 52111

Fecha: 11 OCT 2010

Claudette Vernia

Guillermo Chávez
NOTARIO

[Handwritten signature]

REPUBLICA DE GUATEMALA
Ministerio de Gobernación
EL CIRCULO DE REGISTRO

NOTARIA 11
DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
ES: OCTAVA (8a) COPIA
(FOTOCOPIA) DE LA ESCRITURA NUMERO
3893 DE FECHA 15 OCTUBRE
DEL AÑO 2010 TOMADA DE SU ORIGINAL
CONFORME AL ART. 41 DEL DECRETO 2148 DE 1989
QUE SE EXPIDE EN BOGOTÁ, A LOS 22 OCT 2010
EN CATORCE (14) FOLIOS UTILES.
CON DESTINO A: EL INTERCADO

Ima Cristina Riano Vargas
SECRETARIA DELEGADA PARA COPIAS
DE 1989
E DEL
OTA D.C.

Ima Cristina Riano Vargas
SECRETARIA DELEGADA PARA COPIAS
DE 1989
E DEL
OTA D.C.

Ima Cristina Riano Vargas
SECRETARIA DELEGADA PARA COPIAS
DE 1989
E DEL
OTA D.C.

Documentos y Diligencias Notariales

- ☐ • Escrituras
- ☐ • Matrimonios
- ☐ • Autenticaciones
- ☐ • Registro Civil Matrimonio
- ☐ • Registro Civil de Defunción
- ☐ • Registro Civil de Nacimiento
- ☐ • Protocolo
- ☐ • Conciliaciones
- ☐ • Testamentos
- ☐ • Declaraciones Extrajuicio
- ☐ • Reconocimiento de Hijo
- ☐ • Divorcio
- ☐ • Sucesiones
- ☐ • Remates

