



SEBASTIAN

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



CSA673567

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creciones

Organización y  
Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
**INVENTARIO**

SOLICITUD

## PATENTE DE INVENCION

**07-80215**

EXPEDIENTE No.

TÍTULO

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C<sup>231</sup>/06, C07C<sup>231</sup>/02; A61K<sup>31</sup>/1

SOLICITANTE

LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO

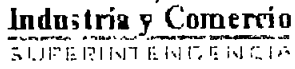
COURBEVOIE, CEDEX, FRANCIA

PODERADO

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

BOGOTÁ, D. C.,

JULIO DE 2009

| PETITORIO                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                              | <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</div> <div></div> <div>No. 09-080215- -00000-0000</div> <div>Fecha: 2009-07-31 18:09:26 Dep: 2020 NUECREACIONI<br/>Ira: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO<br/>Act: 411 PRESENTACION Folios: 85</div> |                                                                                                                                                                                                        |
| FORMULARIO UI                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                        |
| 1 SOLICITUD DE:                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                        |
| <div><input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención</div> <div><input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad</div>                    |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                        |
| 2 SOLICITANTE (71)                                                                                                                                       | Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER<br>Dirección: 12 place de La Défense, 92415 COURBEVOIE<br>Nacionalidad o domicilio: COURBEVOIE, Cedex, Francia<br>Lugar de constitución: Francia<br>Teléfono: 01.55.72.60.00 Fax: 01.55.72.72.13<br>E-mail: |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | IDENTIFICACION<br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br>Número _____                              |
| 3 REPRESENTANTE O APODERADO                                                                                                                              | Nombre: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO<br>Dirección: Carrera 11 No. 86 – 32 (Oficina 101) Bogotá<br>Teléfono: 7420191 Fax: 5300958<br>E-Mail: estrategia@estrategiajuridica.net                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | IDENTIFICACION<br>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br>Número 79.875.670<br>TP 124953 |
| 4 INVENTOR(ES) (72)                                                                                                                                      | Nombre: 1. Christophe HARDOUIN 2. Jean-Pierre LECOUE 3. Nicolas BRAGNIER<br>Dirección: (En hoja anexa)<br>Nacionalidad o domicilio: (En Hoja anexa)                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                        |
| 5 Título(54): NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                        |
| 6 Clasificación Internacional (51):                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                        |
| 7 Prioridad                                                                                                                                              | (33)Pais de Origen                                                                                                                                                                                                                           | (32)Fecha                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | (31)N° de Solicitud                                                                                                                                                                                    |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                                       | FRANCIA                                                                                                                                                                                                                                      | 5 de agosto de 2008                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 08/04465<br>75 INPI - Paris SP34                                                                                                                                                                       |
| 8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                        |
| 6 meses <input checked="" type="checkbox"/> 12 meses <input type="checkbox"/> 18 meses <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> Cual _____ |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                        |
| 9 Comprobante de Pago No.:                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                              | Fecha                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                        |

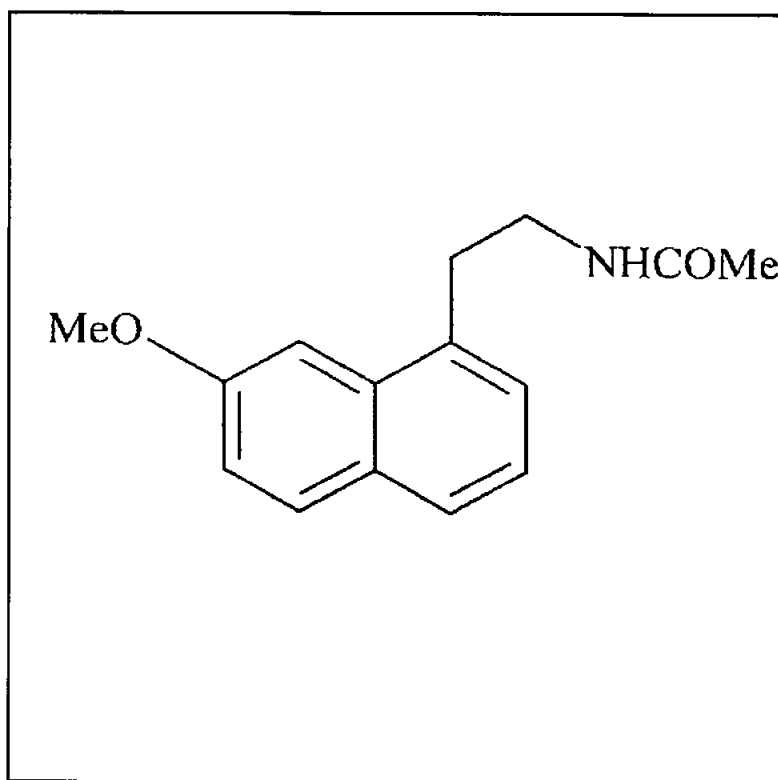
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud de prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patentes o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados total o parcialmente con la invención de esta solicitud

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

SOLICITO CONCESIÓN DE LA PATENTE,

NOMBRE: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

## **ANEXO No. 1**

---

### **RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN.**

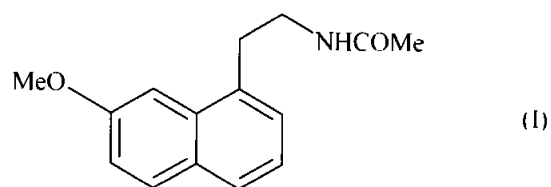
**NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA**

**LES LABORATOIRES SERVIER**

---

**RESUMEN****NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS  
DE LA AGOMELATINA**

Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I)



...

## **ANEXO No. 2**

---

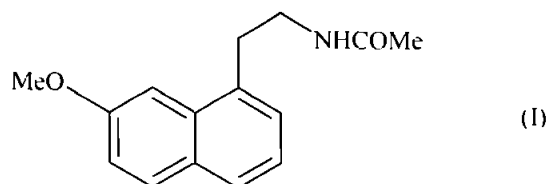
### **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

**NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA**

**LES LABORATOIRES SERVIER**

---

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis industrial de la agomelatina o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida de fórmula (I) :



La agomelatina o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida posee propiedades farmacológicas interesantes.

Presenta en efecto la doble particularidad de ser, por una parte, agonista de los receptores del sistema melatoninérgico y, por otra parte, antagonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub>. Estas propiedades le confieren una actividad en el sistema nervioso central y más particularmente en el tratamiento de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a las diferencias horarias, trastornos del apetito y obesidad.

La agomelatina, su preparación y su utilización en terapéutica han sido descritas en las patentes europeas EP 0 447 285 y EP 1 564 202.

Habida cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era importante poder acceder a él con un procedimiento de síntesis industrial muy eficiente, fácilmente transponible a escala industrial, que da lugar a la agomelatina con un buen rendimiento, y una excelente pureza.

La patente EP 0 447 285 describe el acceso a la agomelatina en ocho etapas a partir de la 7-metoxi-1-tetralona con un rendimiento medio inferior a 30%.

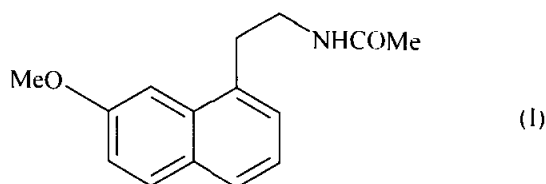
En la patente EP 1 564 202, la solicitante ha puesto a punto una nueva vía de síntesis mucho más eficiente e industrializable, solamente en cuatro etapas a partir de la 7-metoxi-1-tetralona, y que permite obtener la agomelatina de forma muy reproducible en una forma cristalina bien definida.

Sin embargo, la búsqueda de nuevas vías de síntesis, en particular a partir de materias primas menos onerosas que la 7-metoxi-1-tetralona, está siempre de actualidad.

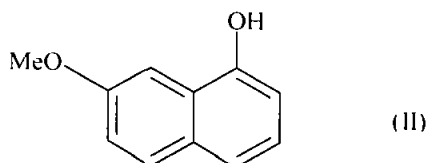
La solicitante ha continuado sus investigaciones y ha puesto a punto un nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina a partir del 7-metoxi-1-naftol : esta nueva materia prima presenta la ventaja de ser simple, fácilmente accesible en grandes cantidades con costes menores. El 7-metoxi-1-naftol presenta igualmente la ventaja de poseer en su estructura un núcleo naftaleno, lo que evita integrar en la síntesis una etapa de aromatización, etapa siempre delicada desde un punto de vista industrial.

Este nuevo procedimiento permite por otra parte obtener la agomelatina de forma reproducible y sin necesitar una purificación laboriosa, con una pureza que es compatible con su utilización como principio activo farmacéutico.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) :

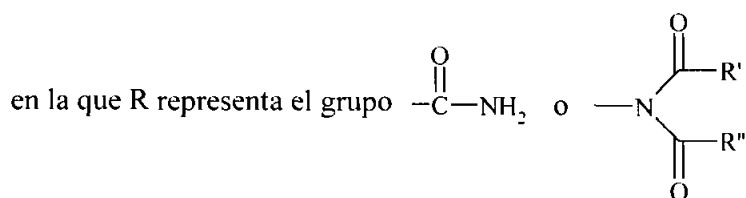


caracterizado porque se pone a reaccionar el 7-metoxi-1-naftol de fórmula (II) :

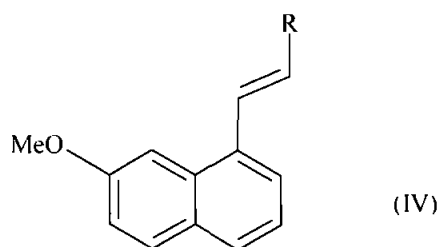


sobre el que se condensa, en presencia de paladio, después que cuya función hidroxilo se transforma en grupo saliente como el grupo halógeno, tosilato o trifluorometanosulfonato, el compuesto de fórmula (III) :  $\text{CH}_2=\text{CH}\cdot\text{R}$  (III)

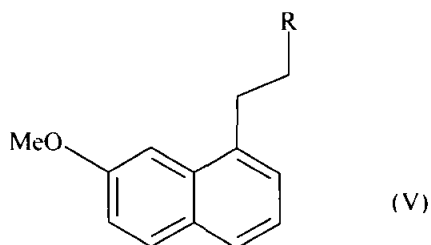
- 3 -



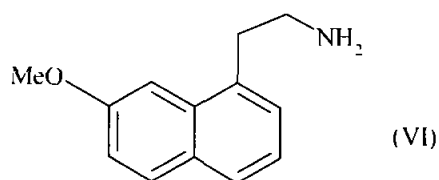
en el que R' y R'', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o R' y R'' forman juntos una cadena alquilenos (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), el ciclo así formado puede fusionarse con un fenilo, para dar lugar al compuesto de fórmula (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.

De forma preferente, el compuesto de fórmula (III) según el procedimiento de la invención es un derivado de ftalimida, y más preferentemente *N*-vinilftalimida. Ventajosamente, el compuesto de fórmula (III) es también acrilamida.

Ventajosamente la condensación del compuesto de fórmula (III) para dar lugar al compuesto de fórmula (IV) según la invención se realiza con paladio tetraquis trifenilfosfina ; la reacción se realiza preferentemente a reflujo de tolueno.

La hidrogenación del compuesto de fórmula (IV) en compuesto de fórmula (V) se realiza preferentemente con paladio sobre carbón, y más particularmente con paladio sobre carbón que contiene mínimo 5% paladio.

De forma ventajosa, la hidrólisis del compuesto de fórmula (V) se realiza preferentemente con un sistema binario reductor/ácido como  $\text{NaBH}_4$  y ácido acético por ejemplo, o, cuando R representa un grupo  $\text{C(O)NH}_2$  la transformación del compuesto de fórmula (V) en compuesto de fórmula (VI) se realiza preferentemente con una base como NaOBr o NaOCl por ejemplo.

Este procedimiento es particularmente interesante por las razones siguientes :

- permite obtener a escala industrial el compuesto de fórmula (I) con excelentes rendimientos a partir de una materia prima simple y poco onerosa ;
- las condiciones de operación puestas a punto según la invención permiten controlar totalmente la regioselectividad durante el acoplamiento con el compuesto de fórmula (III);
- permite evitar una reacción de aromatización porque el núcleo naftalénico está presente en el sustrato de partida ;

⋮

- finalmente, el compuesto de fórmula (I) obtenido presenta de forma reproducible las características de la forma cristalina descrita en la patente EP1564202.

Los compuestos de fórmula (IV) obtenidos según el procedimiento de la invención son nuevos y útiles como intermedios de síntesis de la agomelatina en la que se someten a una reacción de reducción, de hidrólisis y de acoplamiento con anhídrido acético.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no la limitan de ninguna forma.

**Ejemplo 1 : N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida**

**Etapas A : 7-Metoxi-1-naftil trifluorometanosulfonato**

En un reactor se introducen 2,7 g de 7-metoxi-1-naftol, 1,1 eq de anhídrido triflico y 1,1 eq de 2,6-di-tercbutil-4-metil-piridina en diclorometano (45 ml). La mezcla se lleva a reflujo durante 12 horas, se filtra, y los jugos se lavan con una disolución de HCl 1N y NaCl saturada. La fase orgánica se evapora y el resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metil ciclohexano 1/9) para dar lugar al producto del título en la forma de un aceite con un rendimiento de 91% y una pureza química superior a 99%.

**Etapas B : 2-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etenil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

En un reactor se introducen 2 g del compuesto obtenido en la Etapa A, 2 eq de N-vinilftalimida, 1,25 eq de diisopropiletilamina y 0,05 eq de paladio tetraquis trifenilfosfina en tolueno y se llevan a reflujo. La reacción se continúa a reflujo durante 12 horas y el medio de reacción se enfría a la ambiente. Se añade acetato de etilo y se efectúan lavados con agua y una disolución de HCl 1N. Después de evaporar los disolventes, el resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano/heptano 1/1 y diclorometano) para dar lugar al producto del título con un rendimiento de 80% y una pureza química superior a 95%.

Punto de fusión : 146°C  
:

**Etapla C : 2-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

En un reactor se introducen en una mezcla metanol/THF 1/2, 2 g del compuesto obtenido en la Etapa B y 1 g de paladio sobre carbón al 5%, bajo hidrógeno a presión y temperatura ambientes. Después de 8 horas de reacción, el medio de reacción se filtra. Después de evaporar los disolventes, el producto del título se obtiene cuantitativamente con una pureza química de 95%.

Punto de fusión : 154°C

**Etapla D : 2-(7-Metoxi-1-naftil)etanamina**

En un reactor se introducen en una mezcla 2-propanol/agua 6/1, 1 g del compuesto obtenido en la Etapa C, 5 eq de NaBH<sub>4</sub>, y la mezcla se agita a la ambiente. Se añade ácido acético (0,2 eq) y el medio de reacción se lleva a 80°C durante 8 horas. Después de evaporar los disolventes y de co-evaporar el agua con tolueno, el resto bruto obtenido se aplica directamente en la reacción de acetilación sin más purificación.

**Etapla E : N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida**

En un reactor se introducen 5 g del compuesto obtenido en la etapa D y 2 g de acetato de sodio en etanol. El medio se agita, se añaden 2,3 g de anhídrido acético, el medio de reacción se lleva a reflujo y se añaden 20 ml de agua. Se deja que la reacción vuelva a la ambiente y el precipitado obtenido se filtra, se lava con una mezcla etanol/agua 35/65 para dar lugar al producto del título con un rendimiento de 80% para las dos etapas D y E y una pureza química superior a 99%.

Punto de fusión : 108°C

**Ejemplo 2 : N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida****Etapla A : 3-(7-Metoxi-1-naftil)-2-propenamida**

Una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 1 (12,1 g) en 80 mL de DMF se desgasifica por burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos a 20°C. A esta disolución se añaden sucesivamente trietilamina (6,6 mL), acrilamida (5,6 g), neocuproina hidratada (454 mg) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (445 mg).

- 5 El medio se calienta durante 1 h a 100°C y se deja enfriar a 20°C. Después de diluir en AcOEt (100 mL) y de añadir una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, las fases se separan. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el resto bruto obtenido se diluida en AcOEt (50 mL). El precipitado obtenido se filtra para dar lugar al producto del título en la forma de un polvo.

10 **Etapa B : 3-(7-Metoxi-1-naftil)propanamida**

- A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (0,5 g) en una mezcla MeOH (6,5 mL) / THF (6,5 mL) se añaden 0,12 g de Pd/C 5% (50% húmedo). El medio se purga con nitrógeno y con hidrógeno antes de calentarlo a 50°C bajo presión atmosférica durante una hora. La suspensión se filtra sobre celite y el filtro se lava con una mezcla MeOH (5 mL) / THF (5 mL). Los jugos se concentran bajo presión reducida para dar lugar al producto del título en la forma de un sólido que se aplica directamente en la reacción siguiente sin más purificación.
- 15

**Etapa C : 2-(7-Metoxi-1-naftil)etanamina, hidrocloreuro**

- A una disolución agua (3 mL) / acetonitrilo (3 mL) se añade yodosobenceno diacetato (0,88 g). Después de 10 minutos de agitación a 20°C, se añade el compuesto obtenido en la Etapa B (500 mg) por partes y la mezcla se deja a 20°C durante 4 h. Después de consumirse la materia prima, el acetonitrilo se destila bajo presión reducida. El resto bruto obtenido se recoge con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se trata con una disolución concentrada de HCl (5 mL). Después de filtrar, el precipitado obtenido se lava con acetato de etilo y se seca en estufa para dar lugar al producto del título.
- 20
- 25

Punto de fusión : 243°C

**Etapa D : N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida**

En un reactor se introducen 5 g del compuesto obtenido en la etapa C y 2 g de acetato de sodio en etanol. El medio se agita, se añaden 2,3 g de anhídrido acético, el medio de reacción se lleva a reflujo y se añaden 20 ml de agua. Se deja que la reacción vuelva a la ambiente y el precipitado obtenido se filtra y se lava con una mezcla etanol/agua 35/65 para dar lugar al producto del título.

Punto de fusión : 108°C

**Ejemplo 3 : Determinación de la forma cristalina del compuesto *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida obtenido en los Ejemplos 1 y 2**

El registro de los datos se efectuó en el difractómetro de alta resolución D8 de Bruker AXS con los parámetros siguientes : un dominio angular 3°-90° en 2θ, un paso de 0,01° y 30 s por paso. El polvo de *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida obtenido en los Ejemplos 1 ó 2 se depositó sobre un soporte para un montaje en transmisión. La fuente de rayos X es un tubo de cobre ( $\lambda_{CuK_{\alpha 1}} = 1,54056 \text{ \AA}$ ). El montaje contiene un monocromador por delante (cristal de Ge(111)) y un detector sólido resuelto en energía (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

El compuesto se cristaliza bien : el ancho de las rayas a media altura es del orden de 0,07° en 2θ.

Los parámetros siguientes se determinaron así :

- malla cristalina monoclinica,
- parámetros de malla :  $a = 20,0903 \text{ \AA}$ ,  $b = 9,3194 \text{ \AA}$ ,  $c = 15,4796 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 108,667^\circ$
- grupo de espacio :  $P2_1/n$
- número de moléculas en la malla : 8
- volumen de la malla :  $V_{\text{malla}} = 2.746,742 \text{ \AA}^3$
- densidad :  $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$ .

**Ejemplo 4 : Determinación de la forma cristalina del compuesto *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida obtenido en los Ejemplos 1 y 2 por diagrama de difracción X sobre polvo**

La forma cristalina del compuesto obtenido en los Ejemplos 1 y 2 se caracteriza por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia inter-reticular  $d$ , de ángulo de Bragg  $2\theta$ , y de intensidad relativa (expresada en porcentaje respecto a la raya más intensa) :

| Ángulo $2\theta$ (°) | Distancia $d$ inter-reticular (Å) | Intensidad (%) |
|----------------------|-----------------------------------|----------------|
| 9,26                 | 9,544                             | 23             |
| 10,50                | 8,419                             | 13             |
| 15,34                | 5,771                             | 24             |
| 17,15                | 5,165                             | 100            |

## **ANEXO No. 3**

---

### **REIVINDICACIONES**

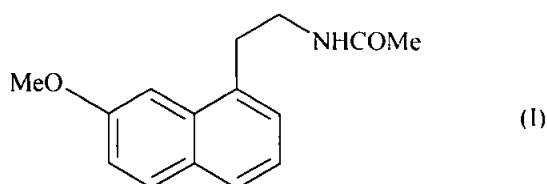
**NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA**

**LES LABORATOIRES SERVIER**

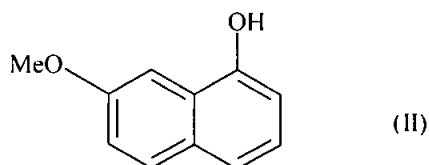
---

## REIVINDICACIONES

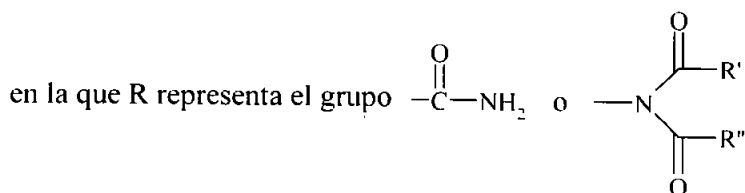
### 1. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I)



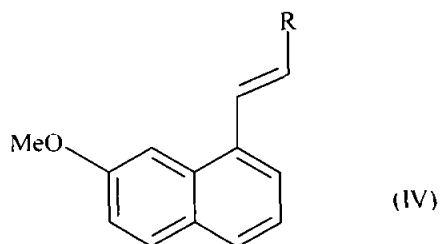
caracterizado porque se pone a reaccionar el 7-metoxi-1-naftol de fórmula (II) :



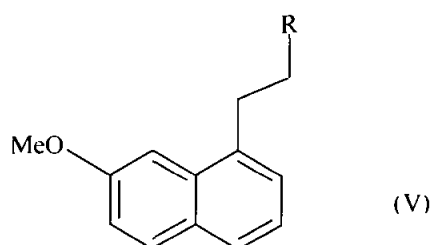
sobre el que se condensa, en presencia de paladio, después que cuya función hidroxí se transforma en grupo saliente como el grupo halógeno, tosilato o trifluorometanosulfonato, el compuesto de fórmula (III) :  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}$  (III)



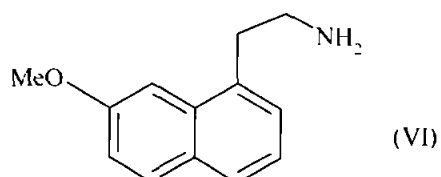
en el que R' y R'', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) lineal o ramificado, o R' y R'' forman juntos una cadena alquilenos ( $\text{C}_2-\text{C}_3$ ), el ciclo así formado puede fusionarse con un fenilo, para dar lugar al compuesto de fórmula (IV) :



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. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque el compuesto de fórmula (III) es *N*-vinilftalimida.
3. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque el compuesto de fórmula (III) es acrilamida.
4. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación del compuesto de fórmula (III) para dar lugar al

5. Compuestos de fórmula (IV) según la reivindicación 1 útiles como intermedios de síntesis de la agomelatina.
6. Utilización del compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 5 para la síntesis de la agomelatina.
7. Utilización del compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 1 para la síntesis de la agomelatina.
8. Utilización del compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 1 para la síntesis de la agomelatina.
9. Procedimiento para la síntesis de la agomelatina según la reivindicación 1 empezando del compuesto de la fórmula (IV) caracterizada en que el compuesto de la fórmula (IV) es obtenido por medio del procedimiento de síntesis en acuerdo a cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
10. Procedimiento para la síntesis de la agomelatina según la reivindicación 1 empezando del compuesto de la fórmula (V) caracterizada en que el compuesto de la fórmula (V) es obtenido por medio del procedimiento de síntesis en acuerdo a cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
11. Procedimiento para la síntesis de la agomelatina según la reivindicación 1 empezando del compuesto de la fórmula (VI) caracterizada en que el compuesto de la fórmula (VI) es obtenido por medio del procedimiento de síntesis en acuerdo a cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

## **ANEXO No. 4**

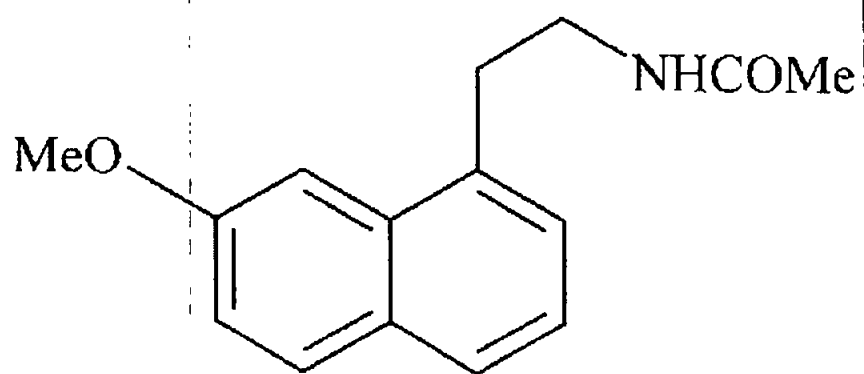
---

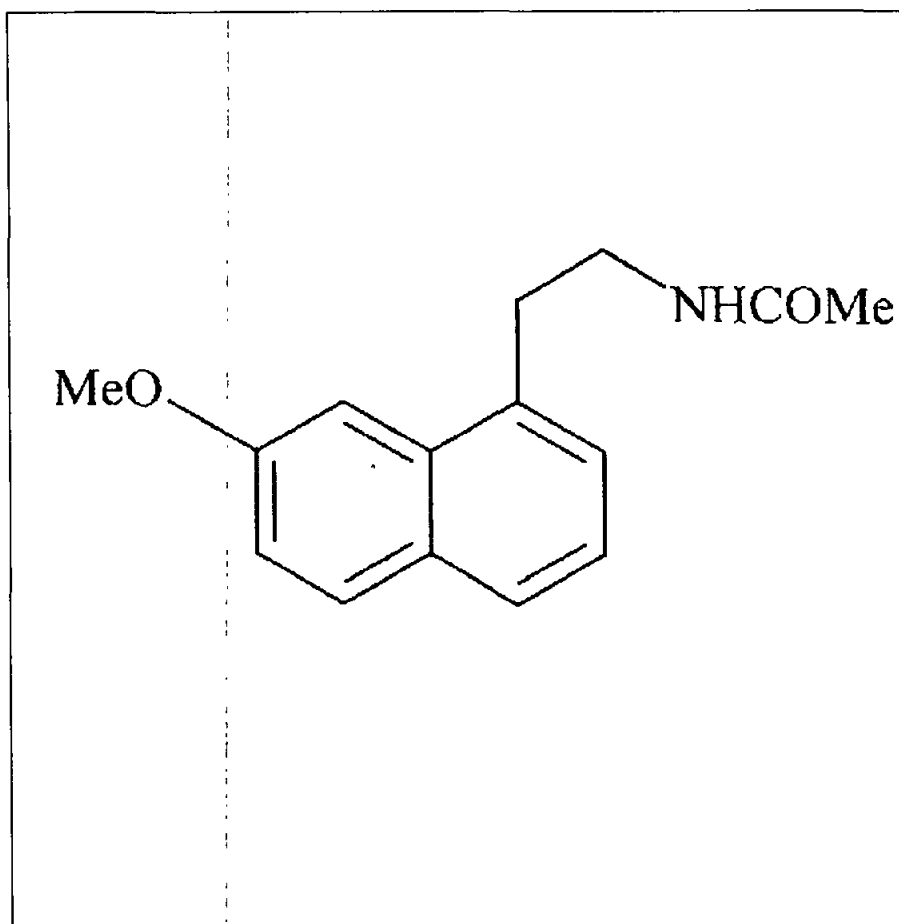
### **ARTE FINAL 12X12 Y 6X6 CM.**

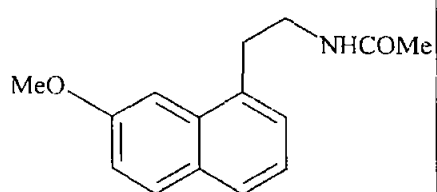
**NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA**

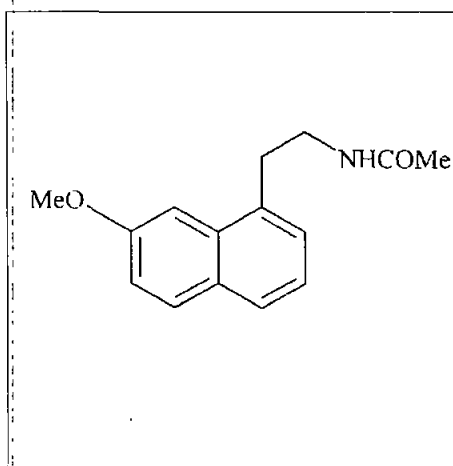
**LES LABORATOIRES SERVIER**

---









**ANEXO No. 5**

---

**COMPROBANTE DE PAGO DE LA TASA DE  
PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD + TASA DE  
PRIORIDAD**

**NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA**

**LES LABORATOIRES SERVIER**

---

28

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080215-00000-0000

Fecha 2009-07-31 18.09.28 Dep 2020 NUECREACION  
Fra 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO  
Act 411 PRESENTACION Folios 85

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

IBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 56,735  
HA : JULIO 31 DE 2009

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| USITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | Nº. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|----------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| XANDER BARRETO | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 16977516 | 30/07/2009 | 3,304,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| 1. RENTISTICO             | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50905-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 540,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 540,000.00  |

: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

IBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

29

## **ANEXO No. 6**

---

**TRADUCCIÓN SIMPLE DE LA PRIMERA  
SOLICITUD, SE REIVINDICA PRIORIDAD.**

**NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA**

**LES LABORATOIRES SERVIER**

---

30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080215-00000-0000

Fecha 2009-07-31 18 09 26 Dep 2020 NUECREACION  
Ira 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO  
Act 411 PRESENTACION Folios 85

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

LIBRO OFICIAL DE CAJA : 09 - 56,740  
HA : JULIO 31 DE 2009

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| USUARIO        | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|----------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| XANDER BARRETO | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 16977516 | 30/07/2009 | 3,304,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| IT. RENTISTICO            | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NO | 151,000.00     |
|                           | TOTAL :                              | \$ 151,000.00  |

CIENNO CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :

LIBRO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO

39



REPÚBLICA FRANCESA



# Patente de invención

**Certificado de utilidad**

**COPIA OFICIAL**

El Director general del Instituto nacional de la propiedad industrial certifica que el documento anejo es la copia certificada conforme de una solicitud de título de propiedad industrial solicitada en el Instituto.

28 ABRIL 2009

Hecho en París, el \_\_\_\_\_

Por el Director general del Instituto  
nacional de la propiedad industrial  
El Jefe del Departamento de patentes

Martine PLANCHE



e de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Información: INPI DIRECT

0825 83 85 87

0,15€ TTC/mn

0) 1 53 04 52 65

**PATENTE DE INVENCION****CERTIFICADO DE UTILIDAD**

Código de la Propiedad Intelectual-Libro VI



N° 11354\*05

**PETICIÓN DE CONCESIÓN**

página 1/2



Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 540 @ W / 010905

DE LOS DOCUMENTOS

**05/08/2008**

75 INPI - Paris SP34

SISTRO NACIONAL  
DO POR EL INPI**08/04465**PRESENTACIÓN  
A POR EL INPI**5 AGOSTO 2008**

Referencias para este expediente:

o) 20098-P7

**1** NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO  
A QUIEN DEBE DIRIGIRSE LA CORRESPONDENCIA**LES LABORATOIRES SERVIER**

Direction Brevets

12 place de La Défense

92415 COURBEVOIE Cedex

FRANCIA

nación de una presentación por fax

☐ N° otorgado por el INPI al fax**IPO DE SOLICITUD****Marcar una de las 4 casillas siguientes**

Solicitud de patente

☒

Solicitud de certificado de utilidad

☐

Solicitud divisional

☐

Solicitud de patente inicial

N°

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Solicitud de certificado de utilidad inicial

N°

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Transformación de una solicitud de  
patente europea Solicitud de patente  
inicial☐

N°

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)**

Nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina.

**DECLARACIÓN DE PRIORIDAD****PETICIÓN DEL BENEFICIO DE****A FECHA DE PRESENTACIÓN DE****UNA SOLICITUD ANTERIOR****FRANCESA**

País u organización

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

N°

País u organización

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

N°

País u organización

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

N°

☐ Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el impreso "Continuación"**SOLICITANTE (marcar uno de los dos casos)**☒ **Persona jurídica**☐ **Persona física**

Nombre o denominación social

LES LABORATOIRES SERVIER

Apellidos

Forma de sociedad

N° SIREN

CÓDIGO APE-NAF

Domicilio

Calle

12 place de La Défense

Código postal y ciudad

92415

COURBEVOIE Cedex

País

FRANCIA

Nacionalidad

FRANCESA



## PATENTE DE INVENCION

## CERTIFICADO DE UTILIDAD

## PETICIÓN DE CONCESIÓN

página 2/2

BR2

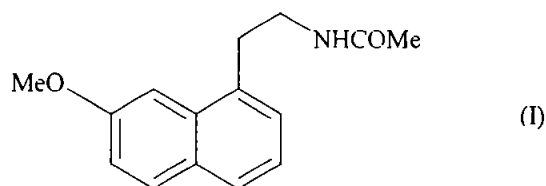
DB 540 @W / 010905

## ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS

FECHA **05/08/2008**LUGAR **75 INPI - Paris SP34**N° DE REGISTRO NACIONAL **08/04465**  
OTORGADO POR EL INPI

|                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                                                                     |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>6 MANDATARIO (si ha lugar)</b>                                                                                          |                        |                                                                                                                                                                                     |                  |
| Apellido                                                                                                                   |                        | KUEHM-CAUBERE                                                                                                                                                                       |                  |
| Nombre                                                                                                                     |                        | Catherine                                                                                                                                                                           |                  |
| Agencia o Sociedad                                                                                                         |                        | LES LABORATOIRES SERVIER                                                                                                                                                            |                  |
| Nacionalidad                                                                                                               |                        | FRANCESA                                                                                                                                                                            |                  |
| N° de poder permanente y/o de vínculo contractual                                                                          |                        |                                                                                                                                                                                     |                  |
| Dirección                                                                                                                  | Calle                  | 12 Place de La Défense                                                                                                                                                              |                  |
|                                                                                                                            | Código postal y ciudad | 92415                                                                                                                                                                               | COURBEVOIE Cedex |
|                                                                                                                            | País                   | FRANCIA                                                                                                                                                                             |                  |
| N° de teléfono (optativo)                                                                                                  |                        | 01.55.72.60.00                                                                                                                                                                      |                  |
| N° de fax (optativo)                                                                                                       |                        | 01.55.72.72.13                                                                                                                                                                      |                  |
| Correo electrónico (optativo)                                                                                              |                        |                                                                                                                                                                                     |                  |
| <b>7 INVENTOR (ES)</b>                                                                                                     |                        | Los inventores son necesariamente personas físicas                                                                                                                                  |                  |
| Los inventores son los solicitantes                                                                                        |                        | <input type="checkbox"/> Si<br><input checked="" type="checkbox"/> No En este caso rellenar el formulario de Designación del (de los) inventor (es)                                 |                  |
| <b>8 INFORME DE BÚSQUEDA</b>                                                                                               |                        | Solamente para una solicitud de patente (que comprende división y transformación)                                                                                                   |                  |
| Establecimiento inmediato o establecimiento diferido                                                                       |                        | <input checked="" type="checkbox"/> Elección a hacer obligatoriamente en el momento del depósito (véase Nota explicativa Sección 8)<br><input type="checkbox"/>                     |                  |
| <b>9 REDUCCIÓN DEL PORCENTAJE DE LAS TASAS</b><br>(véase Nota explicativa Sección 9)                                       |                        | <input type="checkbox"/> Persona(s) física(s)<br><input type="checkbox"/> PME<br><input type="checkbox"/> Organismo no lucrativo en el campo de la enseñanza o de la investigación. |                  |
| <b>10 SECUENCIAS DE NUCLEÓTIDOS Y AMINOÁCIDOS</b>                                                                          |                        | <input type="checkbox"/> Marque la casilla si la descripción contiene una lista de secuencias                                                                                       |                  |
| Se adjunta el soporte electrónico de datos                                                                                 |                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                            |                  |
| Se adjunta la declaración de conformidad de la lista de secuencias en soporte de papel con el soporte electrónico de datos |                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                            |                  |
| Si Vd. ha utilizado el impreso «Continuación» indique el número de páginas adjuntas                                        |                        |                                                                                                                                                                                     |                  |
| <b>11 FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO</b><br>(Nombre y calidad del firmante)                                        |                        | VISADO DEL GOBIERNO GENERAL O DEL INPI                                                                                                                                              |                  |
| Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingeniero de Patentes                                                                             |                        | S. ROCHON                                                                                                                                                                           |                  |

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis industrial de la agomelatina o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida de fórmula (I) :



La agomelatina o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida posee propiedades farmacológicas interesantes.

Presenta en efecto la doble particularidad de ser, por una parte, agonista de los receptores del sistema melatoninérgico y, por otra parte, antagonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub>. Estas propiedades le confieren una actividad en el sistema nervioso central y más particularmente en el tratamiento de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a las diferencias horarias, trastornos del apetito y obesidad.

La agomelatina, su preparación y su utilización en terapéutica han sido descritas en las patentes europeas EP 0 447 285 y EP 1 564 202.

Habida cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era importante poder acceder a él con un procedimiento de síntesis industrial muy eficiente, fácilmente transponible a escala industrial, que da lugar a la agomelatina con un buen rendimiento, y una excelente pureza.

La patente EP 0 447 285 describe el acceso a la agomelatina en ocho etapas a partir de la 7-metoxi-1-tetralona con un rendimiento medio inferior a 30%.

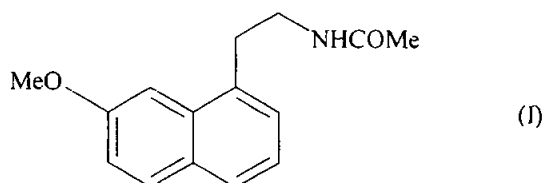
En la patente EP 1 564 202, la solicitante ha puesto a punto una nueva vía de síntesis mucho más eficiente e industrializable, solamente en cuatro etapas a partir de la 7-metoxi-tetralona, y que permite obtener la agomelatina de forma muy reproducible en una forma cristalina bien definida.

5 Sin embargo, la búsqueda de nuevas vías de síntesis, en particular a partir de materias primas menos onerosas que la 7-metoxi-tetralona, está siempre de actualidad.

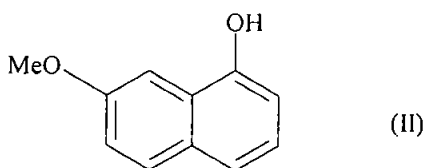
La solicitante ha continuado sus investigaciones y ha puesto a punto un nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina a partir del 7-metoxi-1-naftol : esta nueva materia prima presenta la ventaja de ser simple, fácilmente accesible en grandes cantidades  
10 con costes menores. El 7-metoxi-1-naftol presenta igualmente la ventaja de poseer en su estructura un núcleo naftaleno, lo que evita integrar en la síntesis una etapa de aromatización, etapa siempre delicada desde un punto de vista industrial.

Este nuevo procedimiento permite por otra parte obtener la agomelatina de forma reproducible y sin necesitar una purificación laboriosa, con una pureza que es compatible  
15 con su utilización como principio activo farmacéutico.

Más específicamente, la presente invención 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) :

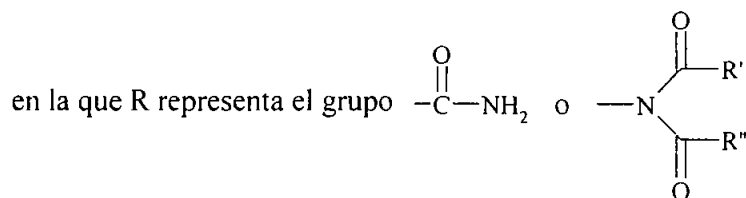


20

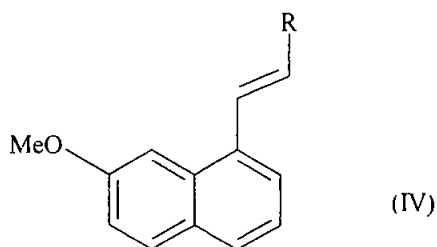
cuya función hidroxí se transforma en grupo saliente como el grupo halógeno, tosilato o trifluorometanosulfonato, sobre el que se condensa, en presencia de paladio, el compuesto de fórmula (III) :  $\text{CH}_2=\text{CH-R}$  (III)

1<sup>er</sup> depósito

- 3 -

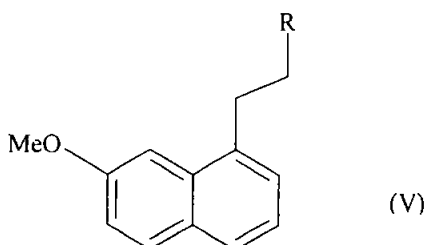


en el que R' y R'', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o R' y R'' forman juntos un enlace que puede fusionarse con un fenilo, para dar lugar al compuesto de fórmula (IV) :



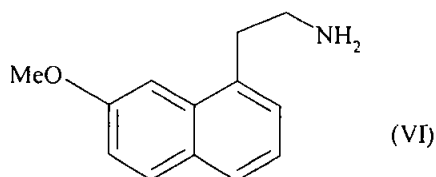
5

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,

10 que se somete a una hidrólisis básica o ácida, o a un sistema binario reductor/ácido para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) :



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.

De forma preferente, el compuesto de fórmula (III) según el procedimiento de la invención es un derivado de ftalimida, y más preferentemente *N*-vinilftalimida.

5 Ventajosamente la transformación del compuesto de fórmula (II) en compuesto de fórmula (IV) según la invención se realiza con paladio tetraquis trifenilfosfina ; la reacción se realiza preferentemente a reflujo de tolueno.

La hidrogenación del compuesto de fórmula (IV) en compuesto de fórmula (V) se realiza preferentemente con paladio sobre carbón, y más particularmente con paladio sobre carbón como mínimo 5%.

10 De forma ventajosa, la hidrólisis del compuesto de fórmula (V) se realiza preferentemente con un sistema binario reductor/ácido como NaBH<sub>4</sub> y ácido acético por ejemplo, o, cuando R representa un grupo C(O)NH<sub>2</sub> la transformación del compuesto de fórmula (V) en compuesto de fórmula (VI) se realiza preferentemente con una base como NaOBr o NaOCl por ejemplo.

Este procedimiento es particularmente interesante por las razones siguientes :

- 15
- permite obtener a escala industrial el compuesto de fórmula (I) con excelentes rendimientos a partir de una materia prima simple y poco onerosa ;
  - las condiciones de operación puestas a punto según la invención permiten controlar totalmente la regioselectividad durante el acoplamiento con el compuesto de fórmula (III);
- 20
- permite evitar una reacción de aromatización porque el núcleo naftalénico está presente en el sustrato de partida ;
  - finalmente, el compuesto de fórmula (I) obtenido presenta de forma reproducible las características de la forma cristalina descrita en la patente EP1564202.

Los compuestos de fórmula (IV) obtenidos según el procedimiento de la invención son nuevos y útiles como intermediarios de síntesis de la agomelatina en la que se someten a una reacción de reducción, de hidrólisis y de acoplamiento con anhídrido acético.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no la limitan de ninguna forma.

5 **Ejemplo 1** : *N*-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida

**Etapas A** : 7-Metoxi-1-naftil trifluorometanosulfonato

En un reactor se introducen 2,7 g de 7-metoxi-1-naftol, 1,1 eq de anhídrido triflico y 1,1 eq de 2,6-di-tercbutil-4-metil-piridina en diclorometano (45 ml). La mezcla se lleva a reflujo durante 12 horas, se filtra, y los jugos se lavan con una disolución de HCl 1N y NaCl saturada. La fase orgánica se evapora y el resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metil ciclohexano 1/9) para dar lugar al producto del título en la forma de un aceite con un rendimiento de 91% y una pureza química superior a 99%.

**Etapas B** : 2-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etenil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

En un reactor se introducen 2 g del compuesto obtenido en la Etapa A, 2 eq de N-vinilftalimida, 1,25 eq de diisopropiletilamina y 0,05 eq de paladio tetraquis trifenilfosfina en tolueno y se llevan a reflujo. La reacción se continúa a reflujo durante 12 horas y el medio de reacción se enfría a la ambiente. Se añade acetato de etilo y se efectúan lavados con agua y una disolución de HCl 1N. Después de evaporar los disolventes, el resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano/heptano 1/1 y diclorometano) para dar lugar al producto del título con un rendimiento de 80% y una pureza química superior a 95%.

Punto de fusión : 146°C

**Etapas C** : 2-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

En un reactor se introducen en una mezcla metanol/THF 1/2, 2 g del compuesto obtenido en la Etapa B y 1 g de paladio sobre carbón al 5%, bajo hidrógeno a presión y temperatura

ambientes. Después de 8 horas de reacción, el medio de reacción se filtra. Después de evaporar los disolventes, el producto del título se obtiene cuantitativamente con una pureza química de 95%.

Punto de fusión : 154°C

5            **Etapas D : 2-(7-Metoxi-1-naftil)etanamina**

En un reactor se introducen en una mezcla 2-propanol/agua 6/1, 1 g del compuesto obtenido en la Etapa C, 5 eq de NaBH<sub>4</sub>, y la mezcla se agita a la ambiente. Se añade ácido acético (0,2 eq) y el medio de reacción se lleva a 80°C durante 8 horas. Después de evaporar los disolventes y de co-evaporar el agua con tolueno, el resto bruto obtenido se aplica  
10            directamente en la reacción de acetilación sin más purificación.

**Etapas E : N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida**

En un reactor se introducen 5 g del compuesto obtenido en la etapa D y 2 g de acetato de sodio en etanol. El medio se agita, se añaden 2,3 g de anhídrido acético, el medio de reacción se lleva a reflujo y se añaden 20 ml de agua. Se deja que la reacción vuelva a la ambiente y el  
15            precipitado obtenido se filtra, se lava con una mezcla etanol/agua 35/65 para dar lugar al producto del título con un rendimiento de 80% para las dos etapas D y E y una pureza química superior a 99%.

Punto de fusión : 108°C

20            **Ejemplo 2 : Determinación de la forma cristalina del compuesto N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida obtenido en el Ejemplo 1**

El registro de los datos se efectuó en el difractómetro de alta resolución D8 de Bruker AXS con los parámetros siguientes : un dominio angular 3°-90° en 2θ, un paso de 0,01° y 30 s por paso. El polvo de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida obtenido en el Ejemplo 1 se  
25            depositó sobre un soporte para un montaje en transmisión. La fuente de rayos X es un tubo de cobre ( $\lambda_{CuK_{\alpha 1}} = 1,54056 \text{ \AA}$ ). El montaje contiene un monocromador por delante (cristal de Ge(111)) y un detector sólido resuelto en energía (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

40

1<sup>er</sup> depósito

- 7 -

El compuesto se cristaliza bien : el ancho de las rayas a media altura es del orden de  $0,07^\circ$  en  $2\theta$ .

Los parámetros siguientes se determinaron así :

- malla cristalina monoclinica,
- 5      - parámetros de malla :  $a = 20,0903 \text{ \AA}$ ,  $b = 9,3194 \text{ \AA}$ ,  $c = 15,4796 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 108,667^\circ$
- grupo de espacio :  $P2_1/n$
- número de moléculas en la malla : 8
- volumen de la malla :  $V_{\text{malla}} = 2.746,742 \text{ \AA}^3$
- densidad :  $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$ .

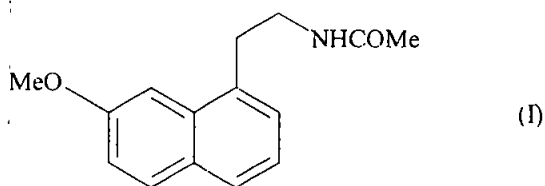
10      **Ejemplo 3 : Determinación de la forma cristalina del compuesto *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida obtenido en el Ejemplo 1 por diagrama de difracción X sobre polvo**

15      La forma cristalina del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se caracteriza por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia inter-reticular  $d$ , de ángulo de Bragg  $2\theta$ , y de intensidad relativa (expresada en porcentaje respecto a la raya más intensa) :

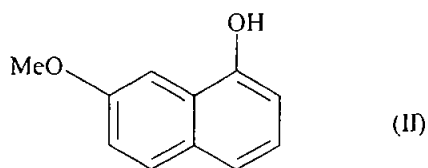
| Ángulo $2\theta$ ( $^\circ$ ) | Distancia $d$ inter-reticular ( $\text{\AA}$ ) | Intensidad (%) |
|-------------------------------|------------------------------------------------|----------------|
| 9,26                          | 9,544                                          | 23             |
| 10,50                         | 8,419                                          | 13             |
| 15,34                         | 5,771                                          | 24             |
| 17,15                         | 5,165                                          | 100            |

## REIVINDICACIONES

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

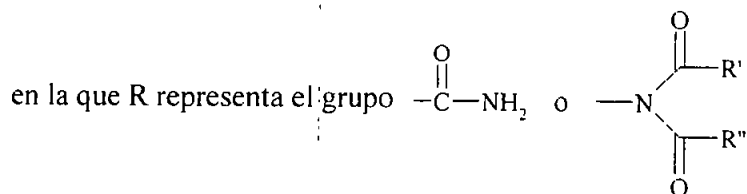


caracterizado porque se pone a reaccionar el 7-metoxi-1-naftol de fórmula (II) :



5

cuya función hidroxí se transforma en grupo saliente como el grupo halógeno, tosilato o trifluorometanosulfonato, sobre el que se condensa, en presencia de paladio, el compuesto de fórmula (III) :  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}$  (III)

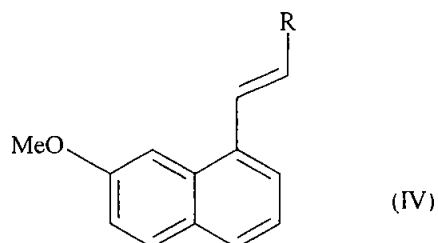


10

en el que R' y R'', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) lineal o ramificado, o R' y R'' forman juntos un enlace que puede fusionarse con un fenilo, para dar lugar al compuesto de fórmula (IV) :

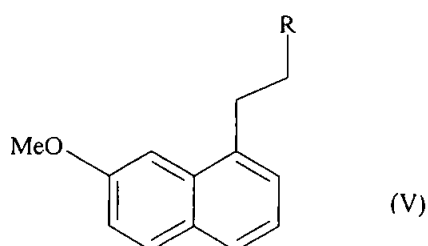
1<sup>er</sup> depósito

- 9 -



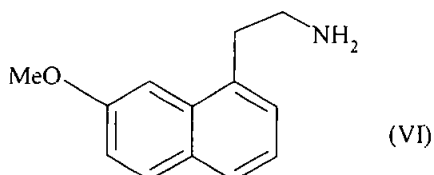
en la que R es tal como se ha definido anteriormente,

que se somete a una hidrogenación catalítica para dar lugar al compuesto de fórmula (V) :



5 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) :



10 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. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque el compuesto de fórmula (III) es *N*-vinilftalimida.

15 3. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (II) en compuesto de fórmula (IV) se realiza con paladio tetraquis trifenilfosfina.

43

1<sup>er</sup> depósito

- 10 -

4. Compuestos de fórmula (IV) según la reivindicación 1 útiles como intermedios de síntesis de la agomelatina.

recibido el 27/08/2008

44



DEPARTAMENTO DE PATENTES

# PATENTE DE INVENCION CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI



N° 11 235°02

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES) Página N° 1/1

(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Teléfono 01 53 04 53 04 Telecopía 01 42 93 59 30

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W / 260899

|                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------|--|
| <b>Sus referencias para este expediente (optativo)</b>                                                                                                                                                                         |                        | 20098-P7                         |  |
| <b>N° DE REGISTRO NACIONAL</b>                                                                                                                                                                                                 |                        | 0804465                          |  |
| <b>TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)</b>                                                                                                                                                               |                        |                                  |  |
| Nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina.                                                                                                                                                                             |                        |                                  |  |
| <b>EL(LOS) SOLICITANTE(S):</b>                                                                                                                                                                                                 |                        |                                  |  |
| LES LABORATOIRES SERVIER: 12, place de La Défense F-92415 COURBEVOIE Cedex Francia                                                                                                                                             |                        |                                  |  |
| <b>DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES): (Indicar arriba a la derecha &lt;&lt; Página No. 1/1 &gt;&gt; Si hay mas de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).</b> |                        |                                  |  |
| Apellido                                                                                                                                                                                                                       |                        | HARDOUIN                         |  |
| Nombre                                                                                                                                                                                                                         |                        | Christophe                       |  |
| Dirección                                                                                                                                                                                                                      | Calle                  | 1, rue Auguste Constant Guerrier |  |
|                                                                                                                                                                                                                                | Código postal y ciudad | 76600 LE HAVRE (Francia)         |  |
| Sociedad a la que pertenece (optativo)                                                                                                                                                                                         |                        |                                  |  |
| Apellido                                                                                                                                                                                                                       |                        | LECOUVE                          |  |
| Nombre                                                                                                                                                                                                                         |                        | Jean-Pierre                      |  |
| Dirección                                                                                                                                                                                                                      | Calle                  | 93, rue du Dr Vigné              |  |
|                                                                                                                                                                                                                                | Código postal y ciudad | 76600 LE HAVRE (Francia)         |  |
| Sociedad a la que pertenece (optativo)                                                                                                                                                                                         |                        |                                  |  |
| Apellido                                                                                                                                                                                                                       |                        | BRAGNIER                         |  |
| Nombre                                                                                                                                                                                                                         |                        | Nicolas                          |  |
| Dirección                                                                                                                                                                                                                      | Calle                  | 30 a, avenue Aristide Briand     |  |
|                                                                                                                                                                                                                                | Código postal y ciudad | 76360 BARENTIN (Francia)         |  |
| Sociedad a la que pertenece (optativo)                                                                                                                                                                                         |                        |                                  |  |
| <b>FECHA Y FIRMA(S)<br/>DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S)<br/>O DEL MANDATARIO<br/>(Nombre y cargo del firmante)</b>                                                                                                                 |                        |                                  |  |
| Courbevoie, 5 de Agosto de 2008                                                                                                                                                                                                |                        |                                  |  |
| Catherine KUEHM-CAUBERE,<br>Ingeniero de Patentes                                                                                                                                                                              |                        |                                  |  |

La Ley n° 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que les conciernen depositados en el INPI.

45

**ANEXO No. 7**

---

**CERTIFICADO DE LA FECHA DE  
PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD DE  
PRIORIDAD EXPEDIDA POR LA AUTORIDAD  
CORRESPONDIENTE  
(En español e inglés)**

**NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA**

**LES LABORATOIRES SERVIER**

---



46

# d'invention

Certificat d'utilité

**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 28 AVR. 2009

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Planche', is written over a horizontal line.

Martine PLANCHE



26 bis, rue de Saint Petersburg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87

015 - 771 - 00

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réserve à l'INPI

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*05

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire DB 540 @W/010905

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| REMISE DE <b>03/08/2008</b><br>DATE<br><b>75 INPI - Paris SP34</b><br>LIEU<br>N° D'ENREGISTREMENT <b>08/04465</b><br>NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI<br>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE <b>05 AOUT 2008</b><br>PAR L'INPI                                                                                 |  | <b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE<br/>À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b><br>LES LABORATOIRES SERVIER<br>Direction Brevets<br>12 place de La Défense<br>92415 COURBEVOIE Cedex<br>FRANCE                                                                        |  |
| <b>Vos références pour ce dossier</b><br>(facultatif) 20098-P7                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| <b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>                                                                                                                                                                                                                                                   |  | <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie                                                                                                                                                                                                                             |  |
| <b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b><br>Demande de brevet<br>Demande de certificat d'utilité<br>Demande divisionnaire<br><i>Demande de brevet initiale</i><br><i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i><br>Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> |  | <b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b><br><input checked="" type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br>N° _____ Date _____<br>N° _____ Date _____<br><input type="checkbox"/><br>N° _____ Date _____                                                  |  |
| <b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b><br>Nouveau procédé de synthèse de l'agomélatine.                                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| <b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ<br/>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE<br/>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE<br/>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>                                                                                                                                                                     |  | Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date _____<br>Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date _____<br>Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date _____<br><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»                          |  |
| <b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>                                                                                                                                                                                                                                                  |  | <input checked="" type="checkbox"/> <b>Personne morale</b> <input type="checkbox"/> <b>Personne physique</b>                                                                                                                                                                               |  |
| Nom ou dénomination sociale<br>Prénoms<br>Forme juridique<br>N° SIREN<br>Code APE-NAF<br>Domicile ou siège<br>Rue<br>Code postal et ville<br>Pays<br>Nationalité<br>N° de téléphone (facultatif)<br>Adresse électronique (facultatif)                                                          |  | LES LABORATOIRES SERVIER<br>_____<br>_____<br>12 place de La Défense<br>92415 COURBEVOIE Cedex<br>FRANCE<br>FRANÇAISE<br>01.55.72.60.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13<br><input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» |  |



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

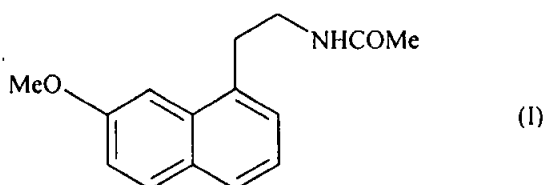
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE  
page 2/2

**BR2**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |                                                                                                                                                                                                                            |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| REMISE DE <b>03/06/2008</b><br>DATE<br><b>75 INPI - Paris SP34</b><br>LIEU<br>N° D'ENREGISTREMENT <b>08/04465</b><br>NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI                                                                                                                                                     |  | Réserve à l'INPI                                                                                                                                                                                                           | DB 540 @W/010905 |
| <b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b><br>Nom<br>Prénom<br>Cabinet ou Société<br>Nationalité<br>N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel<br>Rue<br>Adresse<br>Code postal et ville<br>Pays<br>N° de téléphone (facultatif)<br>N° de télécopie (facultatif)<br>Adresse électronique (facultatif) |  | KUEHM-CAUBERE<br>Catherine<br>LES LABORATOIRES SERVIER<br>FRANCAISE<br>12 Place de La Défense<br>92415 COURBEVOIE Cedex<br>FRANCE<br>01.55.72.60.00<br>01.55.72.72.13                                                      |                  |
| <b>7 INVENTEUR (S)</b><br>Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes                                                                                                                                                                                                                   |  | Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Oui<br><input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)                    |                  |
| <b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b><br>Établissement immédiat ou établissement différé                                                                                                                                                                                                                      |  | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)<br><input checked="" type="checkbox"/> Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8)<br><input type="checkbox"/> |                  |
| <b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b><br>(cf. Notice explicative Rubrique 9)                                                                                                                                                                                                                      |  | <input type="checkbox"/> Personne(s) physique(s)<br><input type="checkbox"/> PME<br><input type="checkbox"/> Organisme à but non lucratif dans le domaine de l'enseignement ou de la recherche                             |                  |
| <b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b><br>Le support électronique de données est joint<br>La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe                                                               |  | <input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences<br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>                                                                          |                  |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes                                                                                                                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                                                                                            |                  |
| <b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)<br>Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets                                                                                                                                                                     |  | VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI<br>S. ROCHON                                                                                                                                                                            |                  |

- 1 -

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



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

10 Il présente en effet la double particularité d'être d'une part agoniste sur les récepteurs du système mélatoninergique et d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT<sub>2C</sub>. Ces propriétés lui confèrent 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.

L'agomélatine, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans les brevets européens EP 0 447 285 et EP 1 564 202.

15 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.

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%.

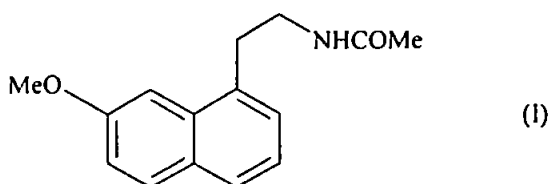
Dans le brevet EP 1 564 202, la demanderesse a mis au point une nouvelle voie de synthèse beaucoup plus performante et industrialisable, en seulement quatre étapes à partir de la 7-méthoxy-tétralone, et permettant d'obtenir l'agomélatine de façon très reproductible sous une forme cristalline bien définie.

5 Toutefois, la recherche de nouvelles voies de synthèse, en particulier à partir de matières premières moins onéreuses que la 7-méthoxy-tétralone, est toujours d'actualité.

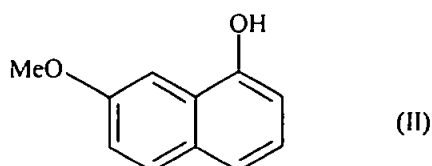
La demanderesse a poursuivi ses investigations et mis au point un nouveau procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du 7-méthoxy-1-naphtol : cette nouvelle matière première présente l'avantage d'être simple, aisément accessible en grandes quantités avec des coûts moindres. Le 7-méthoxy-1-naphtol présente également l'avantage de posséder dans sa structure un noyau naphtalène, ce qui évite d'intégrer dans la synthèse une étape d'aromatisation, étape toujours délicate d'un point de vue industriel.

10 Ce nouveau procédé permet par ailleurs d'obtenir l'agomélatine de façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, avec une pureté qui est compatible avec son utilisation comme principe actif pharmaceutique.

15 Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du composé de formule (I) :



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



20

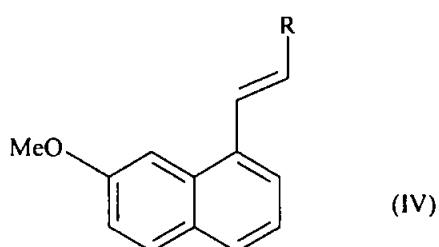
dont la fonction hydroxy est transformée en groupe partant comme le groupement halogène, tosylate ou trifluorométhanesulfonate, sur lequel on condense, en présence de palladium, le composé de formule (III) :  $\text{CH}_2=\text{CH-R}$  (III)

- 3 -

dans laquelle R représente le groupement  $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—NH}_2$  ou  $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}\begin{matrix} \text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—R'} \\ \text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—R''} \end{matrix}$

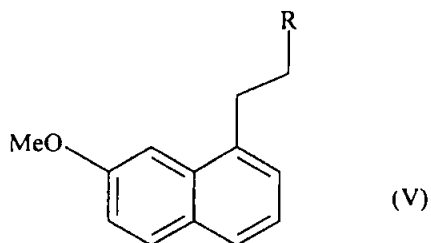
où R' et R'', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou R' et R'' forment ensemble une liaison pouvant être fusionnée à un phényle,

5 pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle R est tel que défini précédemment,

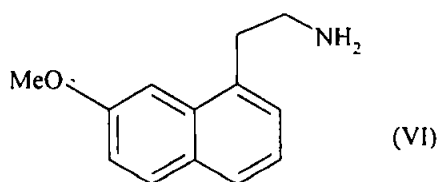
que l'on soumet à une hydrogénation catalytique pour conduire au composé de formule (V) :



10

dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on soumet à une hydrolyse basique ou acide, ou à un système binaire réducteur/acide pour conduire au composé de formule (VI) :



15 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.

De façon préférentielle, le composé de formule (III) selon le procédé de l'invention est un dérivé du phtalimide, et plus préférentiellement le *N*-vinylphtalimide.

Avantageusement la transformation du composé de formule (II) en composé de formule (IV) selon l'invention est réalisée avec du palladium tetrakis triphénylphosphine ; la  
5 réaction est réalisée préférentiellement à reflux de toluène.

L'hydrogénation du composé de formule (IV) en composé de formule (V) est réalisée de préférence avec du palladium sur charbon, et plus particulièrement avec du palladium sur charbon au minimum de 5%.

De façon avantageuse, l'hydrolyse du composé de formule (V) est réalisée  
10 préférentiellement avec un système binaire réducteur/acide comme NaBH<sub>4</sub> puis acide acétique par exemple, ou, lorsque R représente un groupement C(O)NH<sub>2</sub> la transformation du composé de formule (V) en composé de formule (VI) est préférentiellement réalisé avec une base comme NaOBr ou NaOCl par exemple.

Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

- 15 - il permet d'obtenir à l'échelle industrielle le composé de formule (I) avec d'excellents rendements à partir d'une matière première simple et peu onéreuse ;
- les conditions opératoires mises au point selon l'invention permettent de totalement contrôler la régiosélectivité lors du couplage avec le composé de formule (III);
- il permet d'éviter une réaction d'aromatisation puisque le noyau naphthalénique est  
20 présent dans le substrat de départ ;
- enfin, le composé de formule (I) obtenu présente de façon reproductible les caractéristiques de la forme cristalline décrite dans le brevet EP1564202.

Les composés de formules (IV) obtenus selon le procédé de l'invention sont nouveaux et utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse de l'agomélatine dans laquelle ils sont soumis à une réaction de réduction puis d'hydrolyse puis de couplage avec l'anhydride acétique.

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

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

**Stade A : 7-Méthoxy-1-naphtyl trifluorométhanesulfonate**

Dans un réacteur sont introduits 2,7 g de 7-méthoxy-1-naphtol, 1,1 éq d'anhydride triflique et 1,1 éq de 2,6-di-tertbutyl-4-méthyl-pyridine dans le dichlorométhane (45 ml). Le mélange est porté au reflux pendant 12 heures, puis filtré, et les jus sont lavés avec une solution de  
10 HCl 1N puis NaCl saturée. La phase organique est évaporée et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthyl cyclohexane 1/9) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile avec un rendement de 91% et une pureté chimique supérieure à 99%.

**Stade B : 2-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthényl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione**

15 Dans un réacteur sont introduits 2 g du composé obtenu dans le Stade A, 2 éq de N-vinylphthalimide, 1,25 éq de diisopropyléthylamine et 0,05 éq de palladium tétrakis triphénylphosphine dans du toluène et portés à reflux. La réaction se poursuit à reflux pendant 12 heures puis le milieu réactionnel est refroidi à l'ambiante. De l'acétate d'éthyle est ajouté, puis des lavages avec de l'eau et une solution de HCl 1N sont effectués. Après  
20 évaporation des solvants, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/heptane 1/1, puis dichlorométhane) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 80% et une pureté chimique supérieure à 95%.

Point de fusion : 146°C

**Stade C : 2-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione**

Dans un réacteur sont introduits dans un mélange méthanol/THF 1/2, 2 g du composé obtenu dans le Stade B et 1 g de palladium sur charbon à 5%, sous hydrogène à pression et température ambiantes. Après 8 heures de réaction, le milieu réactionnel est filtré. Après évaporation des solvants, le produit du titre est obtenu quantitativement avec une pureté chimique de 95%.

Point de fusion : 154°C

**Stade D : 2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthanamine**

Dans un réacteur sont introduits dans un mélange 2-propanol/eau 6/1, 1 g du composé obtenu dans le Stade C, 5 éq de NaBH<sub>4</sub>, et le mélange est agité à l'ambiante. Puis de l'acide acétique (0,2 éq) est ajouté et le milieu réactionnel est porté à 80°C pendant 8 heures. Après évaporation des solvants et co-évaporation de l'eau avec du toluène, le résidu brut obtenu est directement engagé dans la réaction d'acétylation sans plus de purification.

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

Dans un réacteur sont introduits 5 g du composé obtenu au stade D et 2 g d'acétate de sodium dans de l'éthanol. Le milieu est agité puis 2,3 g d'anhydride acétique sont additionnés, le milieu réactionnel est porté à reflux et 20 ml 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 80% pour les deux étapes D et E et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 108°C

**Exemple 2 : Détermination de la forme cristalline du composé N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide obtenu dans l'Exemple 1**

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° et 30 s par pas. La poudre de *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide obtenue 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 ( $\lambda_{\text{CuK}\alpha 1} = 1,54056 \text{ \AA}$ ). 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° en 2 $\theta$ .

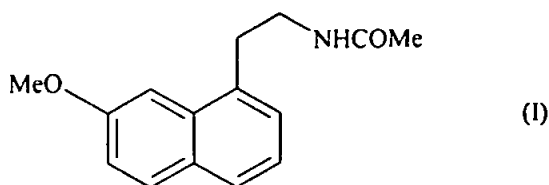
Les paramètres suivants ont ainsi été déterminés :

- 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 :  $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$ .

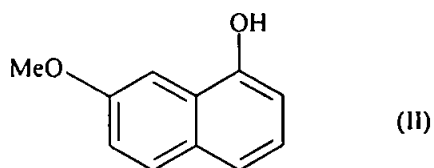
**Exemple 3 : Détermination de la forme cristalline du composé *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide obtenu dans l'Exemple 1 par diagramme de diffraction X sur poudre**

La forme cristalline du composé obtenu dans l'Exemple 1 est caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire  $d$ , d'angle de Bragg 2  $\theta$ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

| Angle 2 theta (°) | Distance d inter-réticulaire (Å) | Intensité (%) |
|-------------------|----------------------------------|---------------|
| 9,26              | 9,544                            | 23            |
| 10,50             | 8,419                            | 13            |
| 15,34             | 5,771                            | 24            |
| 17,15             | 5,165                            | 100           |

**REVENDICATIONS****1. Procédé de synthèse industrielle du composé de formule (I)**

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



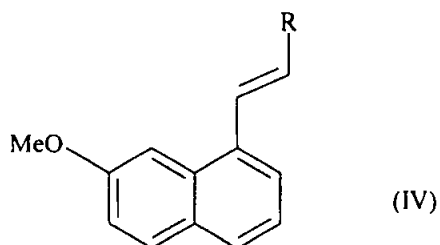
5

dont la fonction hydroxy est transformée en groupe partant comme le groupement halogène, tosylate ou trifluorométhanesulfonate, sur lequel on condense, en présence de palladium, le composé de formule (III) :  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}$  (III)

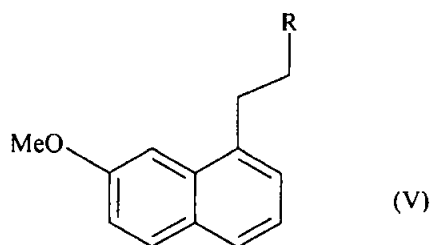
dans laquelle R représente le groupement  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$  ou  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{N}-\text{C}-\text{R}' \\ \parallel \\ \text{O} \\ \text{R}'' \end{array}$

10 où R' et R'', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) linéaire ou ramifié, ou R' et R'' forment ensemble une liaison pouvant être fusionnée à un phényle,  
pour conduire au composé de formule (IV) :

- 9 -

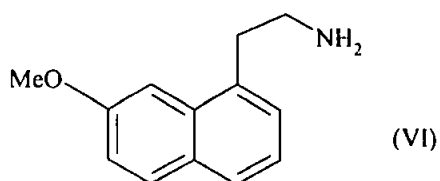


dans laquelle R est tel que défini précédemment,  
que l'on soumet à une hydrogénation catalytique pour conduire au composé de formule (V) :



5

dans laquelle R est tel que défini précédemment,  
que l'on soumet à une hydrolyse basique ou acide, ou à un système binaire réducteur/acide  
pour conduire au composé de formule (VI) :



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.

2. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en  
ce que le composé de formule (III) est le *N*-vinylphthalimide.

15 3. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en  
ce que la transformation du composé de formule (II) en composé de formule (IV) est  
réalisée avec du palladium tetrakis triphénylphosphine.



4. Composés de formules (IV) selon la revendication 1 utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse de l'agomélatine.'



# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ



Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

|                                                                                                                                                                                                                            |                      |                                  |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------|-------------------|
| <b>Vos références pour ce dossier</b><br>(facultatif)                                                                                                                                                                      |                      | 20098-P7                         |                   |
| <b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>                                                                                                                                                                                        |                      | 08046.6                          |                   |
| <b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)<br>Nouveau procédé de synthèse de l'agomélatine.                                                                                                           |                      |                                  |                   |
| <b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b><br>LES LABORATOIRES SERVIER : 12, place de La Défense F-92415 COURBEVOIE Cedex France                                                                                                          |                      |                                  |                   |
| <b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). |                      |                                  |                   |
| Nom                                                                                                                                                                                                                        |                      | HARDOUIN                         |                   |
| Prénoms                                                                                                                                                                                                                    |                      | Christophe                       |                   |
| Adresse                                                                                                                                                                                                                    | Rue                  | 1, rue Auguste Constant Guerrier |                   |
|                                                                                                                                                                                                                            | Code postal et ville | 76600                            | LE HAVRE (France) |
| Société d'appartenance (facultatif)                                                                                                                                                                                        |                      |                                  |                   |
| Nom                                                                                                                                                                                                                        |                      | LECOUVE                          |                   |
| Prénoms                                                                                                                                                                                                                    |                      | Jean-Pierre                      |                   |
| Adresse                                                                                                                                                                                                                    | Rue                  | 93, rue du Dr Vigné              |                   |
|                                                                                                                                                                                                                            | Code postal et ville | 76600                            | LE HAVRE (France) |
| Société d'appartenance (facultatif)                                                                                                                                                                                        |                      |                                  |                   |
| Nom                                                                                                                                                                                                                        |                      | BRAGNIER                         |                   |
| Prénoms                                                                                                                                                                                                                    |                      | Nicolas                          |                   |
| Adresse                                                                                                                                                                                                                    | Rue                  | 30 a, avenue Aristide Briand     |                   |
|                                                                                                                                                                                                                            | Code postal et ville | 76360                            | BARENTIN (France) |
| Société d'appartenance (facultatif)                                                                                                                                                                                        |                      |                                  |                   |
| <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b><br><b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b><br><b>OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)<br>Courbevoie, Le 5 Août 2008<br><br>Catherine KUEHM-CAUBERE,<br>Ingénieur Brevets                |                      |                                  |                   |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

53

**NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS  
OF AGOMELATINE**

**LES LABORATOIRES SERVIER**

**35, rue de Verdun**

**92284 SURESNES Cedex**

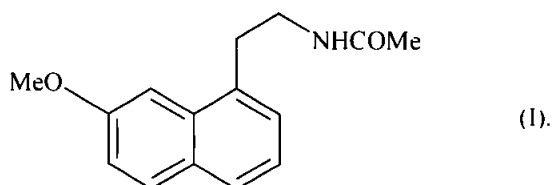
**FRANCE**

**INVENTORS: Christophe HARDOUIN**

**Jean-Pierre LECOUE**

**Nicolas BRAGNIER**

The present invention relates to a new process for the industrial synthesis of agomelatine, or *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, of formula (I):



Agomelatine, or *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, has valuable pharmacological properties.

It has, in fact, the double characteristic of being, on the one hand, an agonist of receptors of the melatonergic system and, on the other hand, an antagonist of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor. These properties provide it with activity in the central nervous system and, more especially, in the treatment of major depression, seasonal affective disorder, sleep disorders, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jet-lag, appetite disorders and obesity.

Agomelatine, its preparation and its use in therapeutics have been described in European patent specifications EP 0 447 285 and EP 1 564 202.

In view of the pharmaceutical value of this compound, it has been important to be able to produce it using an effective industrial synthesis process which is readily transferable to the industrial scale and which provides agomelatine in a good yield and with excellent purity.

Patent specification EP 0 447 285 describes production of agomelatine in eight steps starting from 7-methoxy-1-tetralone, in an average yield of less than 30 %.

In patent specification EP 1 564 202, the Applicant developed a new, much more effective and industrialisable synthesis route in only four steps starting from 7-methoxy-1-tetralone that makes it possible to obtain agomelatine in highly reproducible manner in a well-defined crystalline form.

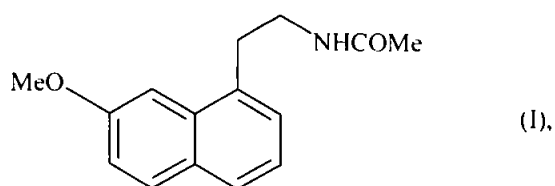
However, the search for new synthesis routes, especially starting from starting materials that are less costly than 7-methoxy-1-tetralone, is currently still relevant.

The Applicant has continued his investigations and has developed a new process for the synthesis of agomelatine starting from 7-methoxy-1-naphthol: this new starting material has the advantage of being simple, readily obtainable in large quantities at less cost.

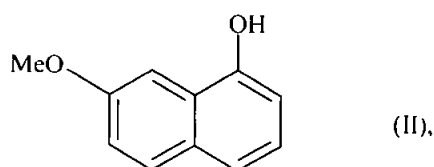
7-Methoxy-1-naphthol moreover also has the advantage of having a naphthalene ring system in its structure, which avoids inclusion of an aromatisation step in the synthesis, a step that is always problematic from an industrial point of view.

This new process moreover makes it possible to obtain agomelatine in reproducible manner and without requiring laborious purification, with a purity that is compatible with its use as a pharmaceutical active ingredient.

More specifically, the present invention relates to a process for the industrial synthesis of the compound of formula (I):



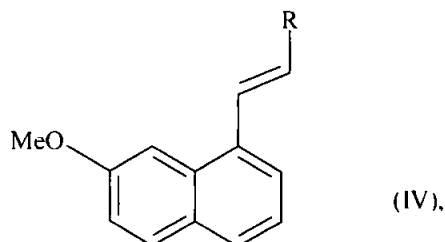
which process is characterised in that there is reacted 7-methoxy-1-naphthol of formula (II):



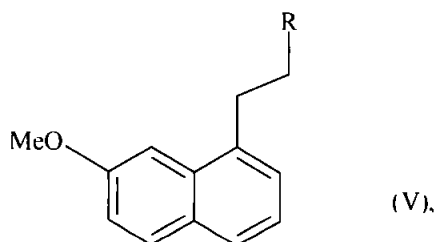
with which there is condensed, in the presence of palladium, after converting the hydroxy function into a leaving group such as a halogen, tosylate or trifluoromethanesulphonate group, the compound of formula (III):  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}$  (III),

wherein R represents the group  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$  or  $-\text{N}(\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{R}')(\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{R}'')$ ,

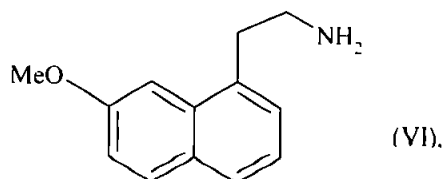
- 5 wherein R' and R'', which may be the same or different, each represent a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group or R' and R'' together form a (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene chain and the ring formed may be fused with a phenyl group,  
to yield the compound of formula (IV):



- 10 wherein R is as defined hereinbefore,  
which is subjected to catalytic hydrogenation to yield the compound of formula (V):



- wherein R is as defined hereinbefore,  
which is subjected to base or acid hydrolysis or to a binary reducing agent/acid system to  
15 yield the compound of formula (VI) or its hydrochloride salt:



which is successively subjected to the action of sodium acetate and then acetic anhydride to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

The compound of formula (III) according to the process of the invention is preferably a phthalimide compound, more preferably *N*-vinylphthalimide. Advantageously the  
5 compound of formula (III) is also acrylamide.

The condensation according to the invention of the compound of formula (III) to obtain the compound of formula (IV) is advantageously carried out using palladium tetrakis(triphenylphosphine); the reaction is preferably carried out at reflux of toluene.

The hydrogenation of the compound of formula (IV) into the compound of formula (V) is  
10 preferably carried out using palladium-on-carbon, more especially palladium-on-carbon with a minimum palladium content of 5 %.

In advantageous manner, the hydrolysis of the compound of formula (V) is preferably carried out using a binary reducing agent/acid system such as, for example, NaBH<sub>4</sub> and then acetic acid or, when R represents a group C(O)NH<sub>2</sub>, the conversion of the compound  
15 of formula (V) into the compound of formula (VI) is preferably carried out using a base such as, for example, NaOBr or NaOCl.

This process is especially valuable for the following reasons:

- it makes it possible to obtain the compound of formula (I) on an industrial scale in excellent yields, starting from a simple, low-cost starting material;
- 20 - the operating conditions selected according to the invention allow complete control of regioselectivity during coupling with the compound of formula (III);
- it makes it possible to avoid an aromatisation reaction because the naphthalene ring system is present in the starting substrate;

58

- finally, the compound of formula (I) obtained has, in reproducible manner, the characteristics of the crystalline form described in patent specification EP1564202.

The compounds of formula (IV) obtained according to the process of the invention are new and useful as intermediates in the synthesis of agomelatine, wherein they are subjected to a reduction reaction, then to a hydrolysis reaction and then to a coupling reaction with acetic anhydride.

The Examples hereinbelow illustrate the invention without limiting it in any way.

**Example 1 : *N*-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide**

**Step A : 7-Methoxy-1-naphthyl trifluoromethanesulphonate**

In a reactor, 2.7 g of 7-methoxy-1-naphthol, 1.1 eq. of triflic anhydride and 1.1 eq. of 2,6-di-*tert*-butyl-4-methyl-pyridine are introduced into dichloromethane (45 ml). The mixture is heated at reflux for 12 hours and then filtered, and the liquors are washed with 1N HCl solution and then with saturated NaCl solution. The organic phase is evaporated and the residue obtained is purified by chromatography on silica gel (eluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/methyl-cyclohexane 1/9) to yield the title product in the form of an oil in a yield of 91 % and with a chemical purity of more than 99 %.

**Step B : 2-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethenyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione**

In a reactor, 2 g of the compound obtained in Step A, 2 eq. of *N*-vinylphthalimide, 1.25 eq. of diisopropylethylamine and 0.05 eq. of palladium tetrakis(triphenylphosphine) are introduced into toluene and heated at reflux. The reaction is continued at reflux for 12 hours and then the reaction mixture is cooled to ambient temperature. Ethyl acetate is added, and then washings with water and 1N HCl solution are carried out. After evaporating off the solvents, the residue obtained is purified by chromatography on silica gel (eluant: dichloromethane/heptane 1/1, and then dichloromethane) to yield the title product in a yield of 80 % and with a chemical purity of more than 95 %.

Melting point: 146°C

**Step C: 2-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione**

In a reactor, 2 g of the compound obtained in Step B and 1 g of 5 % palladium-on-carbon are introduced into a methanol/THF 1/2 mixture under hydrogen pressure and at ambient temperature. After reacting for 8 hours, the reaction mixture is filtered. After evaporating off the solvents, the title product is obtained quantitatively with a chemical purity of 95 %.

Melting point: 154°C

**Step D: 2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethanamine**

In a reactor, 1 g of the compound obtained in Step C and 5 eq. of NaBH<sub>4</sub> are introduced into a 2-propanol/water 6/1 mixture, and the mixture is stirred at ambient temperature. Acetic acid (0.2 eq.) is then added and the reaction mixture is heated at 80°C for 8 hours. After evaporating off the solvents and co-evaporation of water with toluene, the crude residue obtained is used directly in the acetylation reaction without further purification.

**Step E: N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide**

In a reactor, 5 g of the compound obtained in Step D and 2 g of sodium acetate are introduced into ethanol. The mixture is stirred, 2.3 g of acetic anhydride are then added, the reaction mixture is heated to reflux and 20 ml of water are added. The reaction mixture is allowed to return to ambient temperature and the precipitate obtained is filtered off and washed with an ethanol/water 35/65 mixture to yield the title product in a yield of 80 % for the two Steps D and E and with a chemical purity of more than 99 %.

Melting point: 108°C

**Example 2: N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide**

**Step A: 3-(7-Methoxy-1-naphthyl)-2-propenamide**

A solution of the compound obtained in Step A of Example 1 (12.1 g) in 80 mL of DMF is degassed by bubbling in nitrogen for 10 minutes at 20°C. To the resulting solution there

are successively added triethylamine (6.6 mL), acrylamide (5.6 g), neocuproine hydrate (454 mg) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (445 mg).

The mixture is heated for 1 hour at 100°C and then allowed to cool to 20°C. After dilution with AcOEt (100 mL) and then addition of saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, the phases are separated. The organic phase is concentrated under reduced pressure and the residue diluted in AcOEt (50 mL). The precipitate is filtered to yield the title product in the form of a powder.

**Step B: 3-(7-Methoxy-1-naphthyl)propanamide**

0.12 g of 5 % Pd/C (50 % wet) is added to a solution of the compound obtained in Step A (0.5 g) in a mixture of MeOH (6.5 mL) / THF (6.5 mL). The mixture is purged with nitrogen and then with hydrogen before being heated at 50°C under atmospheric pressure during 1 hour. The suspension is then filtered over Celite and the filter is washed with a mixture of MeOH (5 mL) / THF (5 mL). The liquors are concentrated under reduced pressure to yield the title product in the form of a solid which is directly engaged in the following step without further purification.

**Step C: 2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethanamine hydrochloride**

Iodosobenzene diacetate (0.88 g) is added to a solution of water (3 mL) / acetonitrile (3 mL). After stirring for 10 minutes at 20°C, the compound obtained in Step B (500 mg) is added in portions and then the mixture is left at 20°C for 2 hours. After the starting material has been consumed, the acetonitrile is distilled off under reduced pressure. The residue is taken up  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) and then treated with concentrated HCl solution (0.4 mL). After filtration, the precipitate obtained is washed with ethyl acetate and then dried in an oven to yield the title product.

Melting point: 243°C

**Step D : N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide**

In a reactor, 5 g of the compound obtained in Step C and 2 g of sodium acetate are introduced into ethanol. The mixture is stirred, 2.3 g of acetic anhydride are then added, the

reaction mixture is heated to reflux and 20 ml of water are added. The reaction mixture is allowed to return to ambient temperature and the precipitate obtained is filtered off and washed with an ethanol/water 35/65 mixture to yield the title product.

Melting point: 108°C

**Example 3: Determination of the crystalline form of the compound *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide obtained in Examples 1 and 2**

Data recording was carried out using the D8 high-resolution diffractometer from Bruker AXS with the following parameters: an angular range of 3°-90° in terms of  $2\theta$ , a step of 0.01° and 30 s per step. The *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide powder obtained in Examples 1 and 2 was deposited on a transmission mounting support. The X-ray source is a copper tube ( $\lambda_{\text{CuK}\alpha 1} = 1.54056 \text{ \AA}$ ). The mounting includes a front monochromator (Ge(111) crystal) and an energy-resolved solid-state detector (MXP-D1, Moxtec-SEPH). The compound is well crystallised: the line width at half-height is of the order of 0.07° in terms of  $2\theta$ .

The following parameters were accordingly determined:

- crystal structure of unit cell: monoclinic,
- unit cell parameters:  $a = 20.0903 \text{ \AA}$ ,  $b = 9.3194 \text{ \AA}$ ,  $c = 15.4796 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 108.667^\circ$
- space group:  $P2_1/n$
- number of molecules in the unit cell: 8
- volume of the unit cell:  $V_{\text{unit cell}} = 2746.742 \text{ \AA}^3$
- density:  $d = 1.13 \text{ g/cm}^3$ .

**Example 4: Determination, by means of the X-ray powder diffraction diagram, of the crystalline form of the *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide compound obtained in Examples 1 and 2**

The crystalline form of the compound obtained in Examples 1 and 2 is characterised by the following X-ray powder diffraction diagram, measured using a Siemens D5005 diffractometer (copper anticathode) and expressed in terms of interplanar distance  $d$ ,

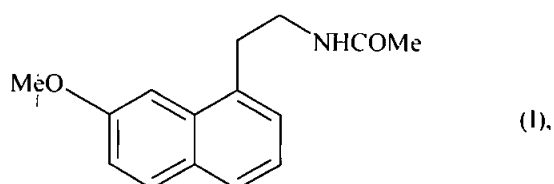
Bragg's angle  $2\theta$ , and relative intensity (expressed as a percentage in relation to the most intense line):

| Angle $2\theta$ ( $^{\circ}$ ) | Interplanar distance $d$ ( $\text{\AA}$ ) | Intensity (%) |
|--------------------------------|-------------------------------------------|---------------|
| 9.26                           | 9.544                                     | 23            |
| 10.50                          | 8.419                                     | 13            |
| 15.34                          | 5.771                                     | 24            |
| 17.15                          | 5.165                                     | 100           |

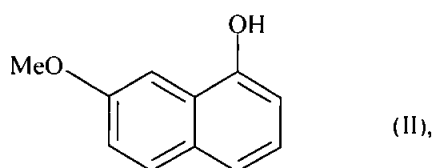
63

## CLAIMS

### 1. Process for the industrial synthesis of the compound of formula (I)



which process is characterised in that there is reacted 7-methoxy-1-naphthol of formula (II):



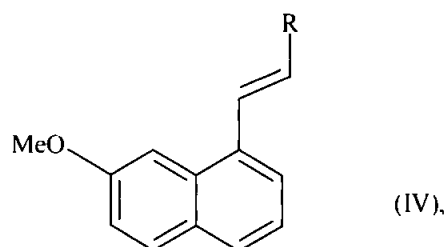
5

with which there is condensed, in the presence of palladium, after converting the hydroxy function into a leaving group such as a halogen, tosylate or trifluoromethanesulphonate group, the compound of formula (III):  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}$  (III),

wherein R represents the group  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$  or  $-\text{N}(\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{R}')(\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{R}'')$ ,

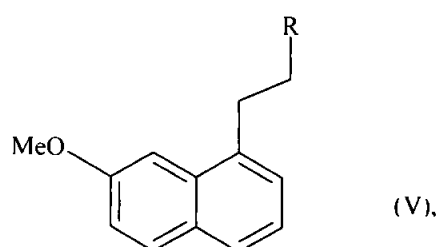
10

wherein R' and R'', which may be the same or different, each represent a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group or R' and R'' together form a (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene chain and the ring formed may be fused with a phenyl group, to yield the compound of formula (IV):



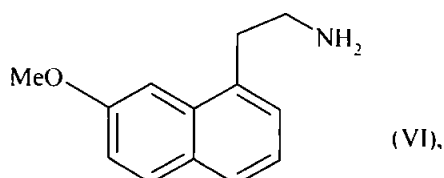
wherein R is as defined hereinbefore,

which is subjected to catalytic hydrogenation to yield the compound of formula (V):



5 wherein R is as defined hereinbefore,

which is subjected to base or acid hydrolysis or to a binary reducing agent/acid system to yield the compound of formula (VI) or its hydrochloride salt:



10 which is successively subjected to the action of sodium acetate and then acetic anhydride to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

2. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the compound of formula (III) is *N*-vinylphthalimide.

15 3. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the compound of formula (III) is acrylamide.

65

4. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the condensation of compound of formula (III) to obtain the compound of formula (IV) is carried out using palladium tetrakis(triphenylphosphine).

5 5. Compound of formula (IV) according to claim 1 for use as intermediates in the synthesis of agomelatine.

6. Use of the compound of formula (IV) according to claim 5 in the synthesis of agomelatine.

10 7. Use of the compound of formula (II) according to claim 1 in the synthesis of agomelatine.

15 8. Use of the compound of formula (V) according to claim 1 in the synthesis of agomelatine.

9. Process for the synthesis of agomelatine according to claim 1 starting from a compound of formula (IV) characterised in that compound of formula (IV) is obtained by the synthesis process according to any one of claims 1 to 4.

20 10. Process for the synthesis of agomelatine according to claim 1 starting from a compound of formula (V) characterised in that compound of formula (V) is obtained by the synthesis process according to any one of claims 1 to 4.

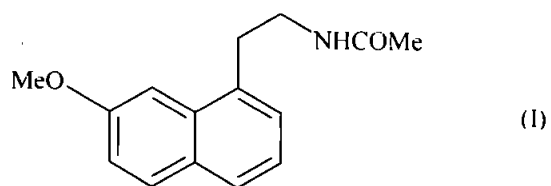
25 11. Process for the synthesis of agomelatine according to claim 1 starting from a compound of formula (VI) characterised in that compound of formula (VI) is obtained by the synthesis process according to any one of claims 1 to 4.

66

**ABSTRACT**

**NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS  
OF AGOMELATINE**

Process for the industrial synthesis of the compound of formula (I)



67

## **ANEXO No. 8**

---

### **CONTRATO DE CESIÓN** **(En español e inglés, debidamente legalizado)**

**NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA**

**LES LABORATOIRES SERVIER**

---

**ASSIGNMENT OF RIGHTS**

Witnesseth hereby, the Assignment of Rights Agreement entered into by and between 1/Christophe HARDOUIN ; 2/ Jean-Pierre LECOUBE ; 3/ Nicolas BRAGNIER domiciled for these purposes in France on the one hand and on the other hand, LES LABORATOIRES SERVIER, domiciled for these purposes in France, duly represented by Christine BRUNEL in the following terms and conditions:

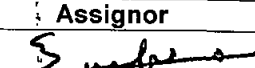
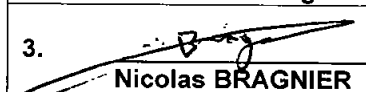
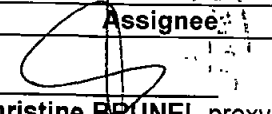
**PREAMBLE**

- 1/Christophe HARDOUIN ; 2/ Jean-Pierre LECOUBE ; 3/ Nicolas BRAGNIER are the authors of the patent  
**"New process for the synthesis of agomelatine."**
- 1/Christophe HARDOUIN ; 2/ Jean-Pierre LECOUBE ; 3/ Nicolas BRAGNIER have decided to assign all their rights over the patent referred in the above-mentioned clause.
- LES LABORATOIRES SERVIER, wishes to acquire the rights for the economic exploitation of the design referred to in clause 1).

**AGREEMENTS**

- 1/Christophe HARDOUIN ; 2/ Jean-Pierre LECOUBE ; 3/ Nicolas BRAGNIER assign in favor of LES LABORATOIRES SERVIER, without reserve and limitation whatsoever, all their rights over the patent referred to in clause 1) of the Preamble.
- The assignment is made on gratuitous basis.
- Both parties agree that ESTRATEGIA JURIDICA can file the application for registration of the patent referred to in clause 1) of the Preamble, before the Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

In witness whereof, this document is executed at Surinam On June 12, 2009.

|                                                                                                                                                |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Assignor                                                                                                                                       |  |
| 1. <br>Christophe HARDOUIN<br>F-76600 LE HAVRE<br>FRANCE    |  |
| Assignor                                                                                                                                       |  |
| 2. <br>Jean-Pierre LECOUBE<br>F-76600 LE HAVRE<br>FRANCE    |  |
| Assignor                                                                                                                                       |  |
| 3. <br>Nicolas BRAGNIER<br>F-76000 ROUEN<br>FRANCE          |  |
| Assignée                                                                                                                                       |  |
| <br>Christine BRUNEL proxy for<br>LES LABORATOIRES SERVIER |  |

ur la certification

elle de

nature de C. HARDOUIN  
JP. LECOUBE  
ée ci-contre N. BRAGNIER  
C. BRUNEL



# APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

Cobweb

2. à été signé par Maître François Goussier

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de SEVRES

Attesté

5. à VERSAILLES

6. le 6 JUIN 2009

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

2 pages

8. sous le n° B344/2009

9. sceau :

10. Signature :

huy



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

## 69

Por la presente se deja constancia de la Cesión de Derechos celebrada por y entre 1/Christophe **BARDOUIN**; 2/ Jean-Pierre **LECOUVE**; 3/Nicolas **BRAGNIER**, domiciliados a efectos del presente documento en Francia, por una parte, y LES LABORATOIRES SERVIER, domiciliados a efectos del presente documento en Francia y debidamente representados por Christine BRUNEL, en los siguientes términos y condiciones:

## PREÁMBULO

1/Christophe HARDOUIN; 2/ Jean-Pierre LECOUE; 3/Nicolas BRAGNIER son los autores de la patente

## “NUEVO PROCESO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA”.

2. **1/Christophe HARDOUIN; 2/ Jean-Pierre LÉCOUVE; 3/Nicolas BRAGNIER** han decidido ceder todos sus derechos en la patente a la que se refiere la cláusula anterior.

1). **LES LABORATOIRES SERVIER** desea adquirir los derechos de explotación económica del diseño al que se refiere la cláusula 1).

## ACUERDOS

1/Christophe HARDOUIN; 2/ Jean-Pierre LECOUE; 3/Nicolas BRAGNIER, ceden a favor de LES LABORATOIRES SERVIER, sin reservas ni limitaciones de ninguna índole, todos sus derechos en la patente a la que se refiere la cláusula 1) del Preámbulo.

2. La cesión se hace a título gratuito.

1). Ambas partes acuerdan que **ESTRATEGIA JURÍDICA** podrá presentar la solicitud de registro de la patente a la que se refiere la cláusula 1) del preámbulo ante la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

En constancia, el presente documento se celebra en Suresnes el 12 de junio de 2009.

| Cedente                                                                   | Cedente                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 1. <i>[Firmado]</i><br>Christophe HARDOUIN<br>F-76600 LE HAVRE<br>FRANCIA |                                                                                   |
| Cedente                                                                   |                                                                                   |
| 2. <i>[Firmado]</i><br>Jean-Pierre LECOUBE<br>F-76600 LE HAVRE<br>FRANCIA |                                                                                   |
| Cedente                                                                   |                                                                                   |
| 3. <i>[Firmado]</i><br>Nicolas BRAGNIER<br>F-76600 LE HAVRE<br>FRANCIA    |                                                                                   |
| Cedente                                                                   | Cesionario                                                                        |
|                                                                           | 1. <i>[Firmado]</i><br>Christine BRUNEL, Apoderada de<br>LES LABORATOIRES SERVIER |

Firma y Sello de M<sup>e</sup>. François GUILLERMAIN, Notario de SÈVRES (Hauts-de-Seine), República Francesa

visto para la certificación material de las firmas de los Sres. C. HARDOUN; J. P. LECOUEVE; N. BRAGNIER; C. BRUNEL, estampadas en este documento.

*El documento lleva adjunta una apostilla y sellos en francés, con la correspondiente traducción).*

JORGE E. CASTILLA VIANA  
Traductor Oficial  
Res Minjusticia  
No 2789 de Nov 14 de 1986

20

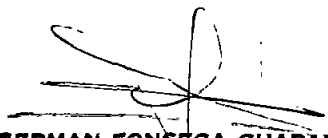
Traducción oficial de una **Apostilla n Franc's**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado François Guillermain; actuando en calidad de Notario; con el sello de Sèvres; certificado en Versailles; el 16 de junio de 2009; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles; 2 páginas; bajo el número 13314/2009; 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., 27 de julio de 2009.

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

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

944115

*Germán Fonseca*  
CITA FIRMAR APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
ASFUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

2009 JUL 30 A 7 47

*[Signature]*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

ЗНАУКА 32 ОИ  
ОАМЛНННННННННН  
ОТХЭТ 13М

30 ОИЭТЭННН  
ЭННОИТХЭ ЭННОИЭАЭЭ

211444

ГМФ А ОЕ JUL 1967

13 НН 30ЭТ...  
АННННННННННН  
ЭАОАЭОИЭЭЭЭЭЭЭЭ

ЭННОИЭАЭЭЭЭЭЭЭ  
3.0 АТОЭЭ

## ANEXO No. 9

---

### INFORMACIÓN DE LOS INVENTORES.

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

---

Los inventores son los siguientes, tal y como obra en el contrato de cesión:

| Inventor / cedente  | Domicilio                                                 |
|---------------------|-----------------------------------------------------------|
| Christophe HARDOUIN | 1, rue Auguste Constant Guerrier 76600 Le Havre (Francia) |
| Jean-Pierre LECOUBE | 93, rue du Docteur Vigné 76600 Le Havre (Francia)         |
| Nicolas BRAGNIER    | 24, rue Camille Saint-Saënz 76600 Le Havre (Francia)      |

72

## **ANEXO No. 10**

---

### **PODER Y CERTIFICADO NOTARIAL (CONTENIDO EN LA ESCRITURA PÚBLICA)**

**NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA**

**LES LABORATOIRES SERVIER**

---

73

REPÚBLICA DE COLOMBIA

# 36 NOTARIA

DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Teléfonos: PBX: (57-1) 257 6232 - FAX: (57-1) 257 6230

Calle 85 No. 10 - 74

E-mail: notaria36@gmail.com

COPIA NUMERO 44

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1544  
FECHA: 03 DE MAYO DEL AÑO 2007

ACTO O CONTRATO:  
PROTOCOLIZACION Y SUSTITUCION DEL PODER  
OTORGANTES:  
VERNON HERNANDEZ CLAUDETTE MONIQUE y otros  
GOMEZ IBREGUN JOSE ALEJANDRO y otros



Certificado No. SC4403-1



Ma. del Pilar Moreno de Alvarado



NO 1585

**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.F. 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

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 u apellidos. estado civil. el

## PODER GENERAL

Yo, abajo firmado,  
Actuando como \_\_\_\_\_  
de \_\_\_\_\_  
domiciliada en \_\_\_\_\_

## GENERAL POWER OF ATTORNEY

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

por el presente conferimos poder a CLAUDETTE VERNOT, tpa 57 111, GUSTAVO PALACIO, tpa 82082, domiciliados en la Carrera 11 No 84-42 Interior (9), Bogotá, Colombia, para (1) Administren los bienes de la poderdante, recauden sus productos y celebre toda clase de contratos relativos a la administración de ellos (2) exijan, cobren o perciban cualesquiera cantidad de dinero o de otras especies, que se adeuden a la poderdante, expidan los recibos y haga las cancelaciones correspondientes, (3) paguen a los acreedores de la poderdante y hagan con ellos los arreglos sobre los términos de pago de sus respectivas acreencias, (4) exijan y admitan cauciones, reales o personales, para asegurar los créditos reconocidos, o que se reconozcan a favor de la poderdante, (5) por cuenta de los créditos reconocidos o que se reconozcan a la poderdante, admitan a los deudores en pago bienes distintos de los que estén obligados a dar, y para que rematen tales bienes en juicio, (6) exijan cuentas a quienes tienen obligación de rendirlas a la poderdante, apropiarlas o impropiarlas, pagar o percibir, según el caso, el saldo respectivo, y otorgar el finiquito correspondiente; (7) enajenen a título oneroso los bienes muebles o inmuebles de la poderdante y que estos tengan ya adquiridos o adquieran en lo futuro, (8) aseguren las obligaciones contraídas por la poderdante o que se contraigan en su nombre con prenda de sus bienes muebles, (9) transijan los pleitos, dudas o diferencias que ocurran relativos a los derechos y a las obligaciones de la poderdante, (10) tomen para la poderdante dinero en mutuo y estipulen la tasa de interés, ya a plazo fijo, ya como crédito flotante, (11) representen a la poderdante en las sociedades anónimas o de otra clase de que la poderdante sea accionista, para que constituyan sociedades de cualquier clase o las transformen, para que lleve la voz y emita el voto en las respectivas asambleas o juntas de accionistas, y para que paguen los instalamentos y reciban los dividendos o utilidades que correspondan a la poderdante, (12) representen a la poderdante ante cualquier corporación, funcionarios o empleados del orden judicial o del administrativo en cualesquiera juicios y actuaciones, actos, diligencias o gestiones en que la poderdante tenga que intervenir directa o indirectamente, sea como demandante, o como demandada, o como coadyuvante de cualquiera de las partes, sea para iniciar o seguir tales juicios, actuaciones, actos diligencias o gestiones, (13) en general asuman la personería de la poderdante siempre que lo estimen conveniente de manera que en ningún tiempo quede sin representación en asuntos que le interesan, y (14) para obtener la protección de la poderdante en sus asuntos, a cuyo efecto autorizamos a la dicha apoderada para que nos represente ante cualquier autoridad, tribunales o personas, ejerzan o no sus funciones, en el orden judicial, (15) y para que en todos los juicios arriba mencionados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir o desistirse de los hechos del proceso, desistir, cancelar, y repeler cualquier recurso o excepción que se oponga.

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 instalments 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 ajuvant 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

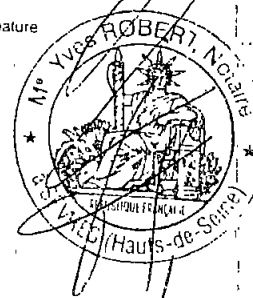
Vu \_\_\_\_\_ Certification

Signature de

Signature de Mre OSTERMANN

appose ci-contre

NOTARIO FLORENTINO GONZALEZ  
ENCARGADO  
7 ABR 2002  
BOGOTA



NOTARIAT  
SEVRES

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

1. République française **COLOMBIE**  
2. Nom du titulaire **YVES ROBERT**  
3. Qualité **NOTAIRE A**  
4. est revêtu du sceau de **SEVRES**

Au lieu de

5. **VERSAILLES**

6. le **2 AVR. 2007**

7. par **7823/57**

8. Cour d'Appel de **VERSAILLES**

9. Sceau

10. Signature

**NELSON FLOREZ GONZALEZ**  
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE AÑOS  
ENCARGADO

27 ABR 2007

El presente documento certifica solamente la autenticidad de la signatura, el sello o el contenido del documento. Elle ne signifie pas que le contenu du document est approuvé par la République française.

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 Versalles, el 2 de abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles; 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 Versalles

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

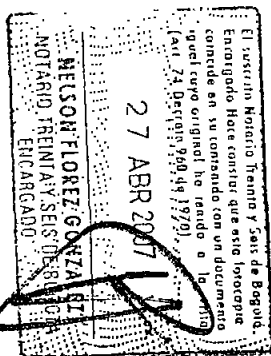
DICIEMBRE 12 DE 2003

591589  
MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES  
BOGOTÁ D.C.

2007 ABR 27 P 2:39

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTÁ D.C.



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 14 Février 2007

IDENTIFICATION

Dénomination sociale : **LES LABORATOIRES SERVIER**  
Sigle : (VOIR OBSERVATIONS)  
Numéro d'identification : 085 480 796 R.C.S. NANTERRE  
Numéro de gestion : 1988 B 02123  
Date d'immatriculation : 01 Juin 1988

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

Forme juridique : Société par actions simplifiée  
Au capital de : 34 590 852,00 Euros  
Adresse du siège : 22 Rue Garnier 92300 Neuilly Sur Seine  
Durée de la société : Jusqu'au 30 NOVEMBRE 2047  
Date d'arrêt des comptes : 30 Septembre  
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif : Au Greffe du Tribunal de Commerce de ORLEANS le 28 Janvier 1949  
Publication : LES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS du 29 Janvier 1949  
Transfert de : ORLEANS  
Dépôt de l'acte : Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE le 03 Novembre 1995 sous le numéro 25805  
Publication au Greffe du nouveau siège : Journal Gazette du palais du 24 Octobre 1995

ADMINISTRATION

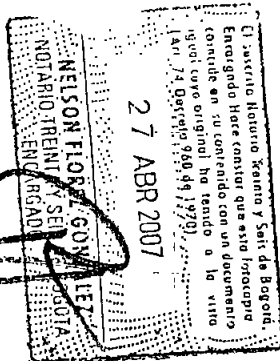
Président  
SERVIER SAS  
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)  
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex  
Forme juridique Société par actions simplifiée  
représentée par  
Monsieur SERVIER JACQUES  
né(e) le 09/02/1922 à VATAN 36150  
de nationalité Française  
- DEMEURANT : 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY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

Vice président

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

Vice président

Madame BANZET MARIE-NOELLE  
né(e) le 20/12/1951 à COURBEVOIE 92400  
de nationalité Française  
demeurant 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres





Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES.

Extrait au 14 Février 2007

Pharmacien responsable

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

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 :

Activité :

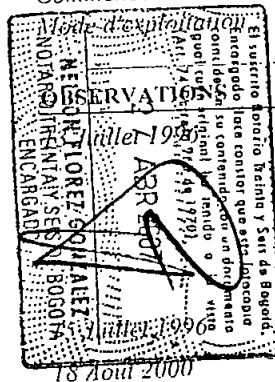
Création d'un fonds de commerce  
Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou  
pharmaceutiques

Nom commercial :

Adresse de l'établissement principal :

Commencement d'activité le :

SERVIER ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL  
22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine  
01 Décembre 1948  
Exploitation directe



numéro 24322

Fusion avec les sociétés : Ardix 1 rue Carle Hebert 92400  
Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 laboratoires  
Biopharmaceutiques de France (Biopharma) 29 rue du pont 92200  
Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 542 073 499 et Euthérapie 27.29 rue  
du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 642 020 036 à  
compter du 29 mars 1996

numéro 24348

Sigle : Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -

numéro 56121

Fusion-absorption de la société Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) -  
à compter du : 29-06-2000 -

17 Octobre 2001

numéro 73636

Fusion absorption de la société Adir et compagnie (329 211 650 Rcs  
Nanterre) à compter du 31 août 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse :

192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Extrait au 14 Février 2007

Nom commercial : SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL  
 Activité : Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques  
 Commencement d'activité le : 29 Juin 2000  
 Origine du fonds de commerce : Fonds de commerce acquis par apport  
 Précédent exploitant : ORIL  
 n° identification B582080172

Déclaration de créances :

Au greffe de NANTERRE

Mode d'exploitation :

Exploitation directe

Adresse :

12 Place De La Defense 92400 Courbevoie

Nom commercial :

SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL

Activité :

EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES

Commencement d'activité le :

17 Mai 2002

Origine du fonds de commerce :

Création d'un fonds de commerce

Mode d'exploitation :

Exploitation directe

Adresse :

6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex

Activité :

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

Commencement d'activité le :

01 Septembre 2006

Origine du fonds de commerce :

Création d'un fonds de commerce

Mode d'exploitation :

Exploitation directe

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

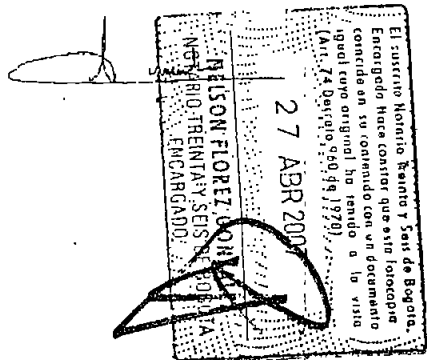
Greffe de ORLEANS (4502)

Numéro de gestion 1996 B 00646

Etablissement Secondaire

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

Le Greffier,



Fin de l'extrait

NELSON FLOREZ GONZALEZ  
 NOTARIO TREINTA Y SEIS DE AÑOS  
 ENCARGADO  
 27 ABR 2007  
 El suscrito Notario, Nelson y Sus de Bogotá,  
 Encargado Here constar que ante lo interposto  
 compare en su contenido con un documento  
 igual cuyo original me ha sido presentado  
 (Art. 74 Decreto 1900 de 1972)



**APOSTILLE**

Convenio de La Haya de 5 octubre 1961:

1. País: **COLOMBIA**  
 2. Tipo de documento: **ACTA PUBLICA**  
 3. Nombre: **NECANT**  
 4. Nombre de la Asamblea: **GOBIERNO DE**  
**CONDENACE DE SANTANDER**  
 Atesté  
**VERSAILLES**  
 2 AVR 2007  
 7820/97  
 10

La presente apostille certifica la autenticidad de la firma, del sello o  
 del documento. Elle ne signifie pas que le contenu du document est  
 vrai ou que la République française approuve son contenu.

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 Rbis

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

IDENTIFICACIÓN

Denominación social: **LES LABORATOIRES SERVER**  
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

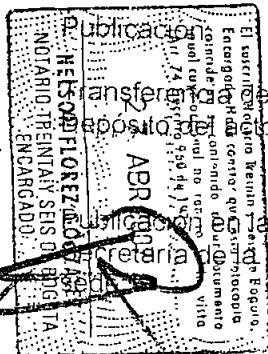
Forma jurídica: sociedad simplificada por acciones  
Con un capital de: 34 590 852,00 Euros  
Dirección de la sede: 22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine  
Duración de la sociedad: Hasta el 30 DE NOVIEMBRE de 2047  
Fecha de corte de cuentas: 30 de septiembre

Constitución-Depósito  
del acto constitutivo:

En la Secretaría del Tribunal de Comercio de  
ORLEÁNS el 28 de enero de 1949

LES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS del 29 de  
enero de 1949  
ORLEÁNS

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



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 CHAPARRO

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.

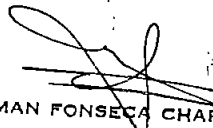
SERVIER SAS  
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)  
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex  
Forma Jurídica sociedad simplificada por acciones  
representada por  
el Señor SERVIER JACQUES  
nacido el 09/02/1922 en VATAN 36150  
de nacionalidad Francesa  
- DOMICILIADO EN: 92 RUE CHARLES LAFFITTE  
92200 NEUILLY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

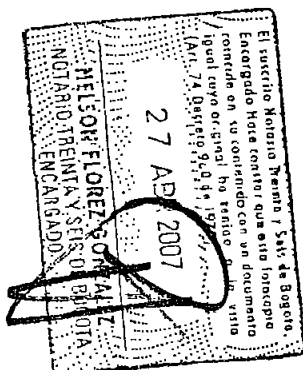
Vicepresidente

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

  
GERMAN FONSECA CHAPARRO  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL  
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2116  
DICIEMBRE 12 DE 2003



Extracto Kb

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

Farmacéuta 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 92200  
NEUILLY SUR SEINE

Comisario titular  
de cuentas.

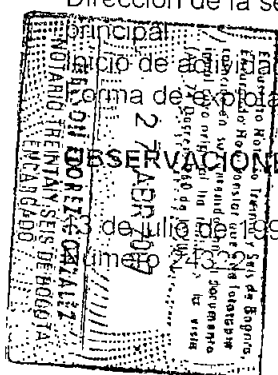
Señor DUVERNOIS STÉPHANE  
nacido el 13/07/1953 en PARIS 75  
111 Rue Cardinet 75017 Paris  
de nacionalidad francesa  
domiciliado en 111 Rue Cardinet 75017 Paris

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 principal  
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 o  
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 Hebert  
92400 Courbevoie Rcs Nanterre 318 109 907  
laboratoires Biopharmaceutiques de France

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

GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL  
RESOLUCION MINISTERIAL DE 2001

82

NO 1585

(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

15 de julio de 1996  
Número 24348  
18 de agosto de 2000  
Número 56121

Sigla: Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -

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

17 de octubre de 2001  
Número 73636

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

# ESTABLECIMIENTOS DE COMPETENCIA DE LA SECRETARÍA

Dirección: 192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine

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

NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTÁ  
NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTÁ  
NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTÁ

El suscrito Notario Reinaldo y Sarr de Bogota  
Encargado hace constar que esta fotocopia  
concuerda en su contenido con el documento  
original que se le ha visto  
(Art. 74, parágrafo 5º de la Ley 1720)  
27 ABR 2007  
NELSON FLORES GONZALEZ  
NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTÁ  
ENCARGADO

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

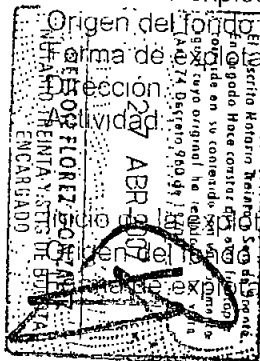
Extracto Kbis

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  
n° 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

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

ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

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 Versalles; el 2 de Abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles; 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 Versalles

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

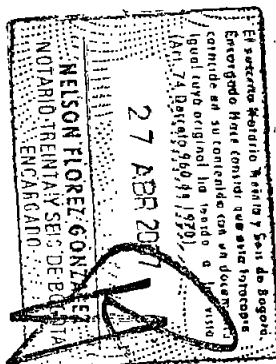
DICIEMBRE 12 DE 2003

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES  
597594  
Germán Fonseca Chaparro  
Firma Afianzada en el  
Documento de Sembrera  
de Finqueros Indígenas

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 ABR 27 P 2:41

JEFE DE TECNOLOGIAS  
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 agui se. Derechos notariales resolución número 7880 de 2006. -----

\$38.110.00 -----

Se emplearon las hojas de papel notarial números: AA

29817666 /

29817666 -----

  
**CLAUDEITE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ**

C.C.No. 51.722.517 de Bogotá

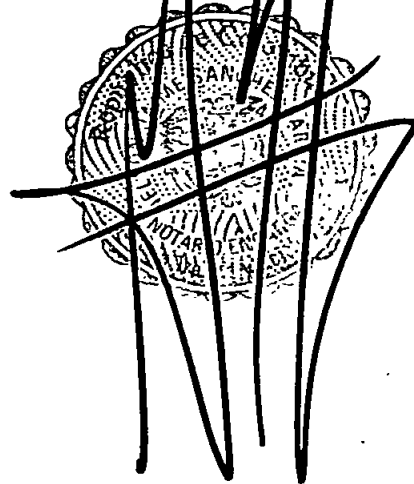
TEL.: 5310652



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

Elaborada por: Juan F.

Escritura Pública No. 1585 de fecha 3 Mayo 2007  
ES FIEL Y Quinto y Sexto COPIA TOMADA DE SU  
ORIGINAL EN 10 de 12 HOJAS CON DESTINO A  
NOTAR SEP 2008  
EXPEDIDA EN BOGOTÁ





## NOTAS IMPORTANTES ACERCA DEL REGISTRO

### Señor Usuario:

La Notaría 36 del Círculo 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 Notaría, 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 |

Cualquier inquietud consúltela, y de inmediato le atenderemos

**NOTARIA 36**

**PBX : 257 62 32 - FAX : 257 62 30 - CALLE 85 No. 10 - 74**





**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE**  
**PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- ◆ Descripción de la invención ☐
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

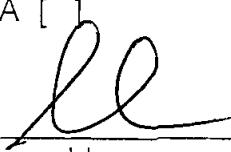
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

  
Firma Responsable

F  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
No. 09-080215-00000-0000  
Fecha 2009-07-31 18:09:26  
Fra 2

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: info@aic.gov.co

REPUBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 87

2020  
Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
SERRANO CASTILLO JUAN MANUEL  
Apoderado(a) y/o Representante de  
LES LABORATOIRES SERVIER

|            |                        |
|------------|------------------------|
| REFERENCIA | Radicación No. 9 80215 |
|            | Trámite 2              |
|            | Evento 1               |
|            | Actuación 416          |
|            | Oficio No. 8708        |
|            | Folios 1               |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Siendo manifestación expresa del interesado, la solicitud no será publicada antes de los seis (6) meses contados a partir de la fecha de presentación, por lo tanto la publicación en este caso no se hará antes del día 31 del mes de enero de 2010.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

31 AGO. 2009

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jfernand

## **DIVISIÒN DE NUEVAS CREACIONES**

**RADICACIÒN EXPEDIENTE No. 09-080215**

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÒN  
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No. 612 DE  
FECHA 29 DE ENERO DE 2010 EL TÈRMINO HÀBIL SEÑALADO POR LA LEY  
EXPIRA EL 03 DE MAYO DE 2010.**

**NOTA:** Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el artículo 44 de la Decisiòn 486/2000.

**SE PRESETARON OPOSICIONES POR PATE DE TERCEROS.**

**SI   X   -**

**NO            -**