

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080222- -00003-0000

Fecha 2010-04-27 11:36:41 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios. 30

FORMULARIO Solicitud de Oposición

①

OPOSICIÓN A:

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

②

Numero del expediente: 09 080.222

Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER

SOLICITUD
PUBLICADA

Apoderado: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

Título de la nueva creación o denominación del signo: NUEVO
PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE AGOMELATINA

Gaceta: 612

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

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

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN.

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

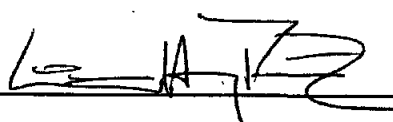
⑤ Comprobante de pago No. _____ Fecha _____

⑥ ANEXOS

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

⑦

NOMBRE: CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

FIRMA: 

C.C. 51.940.252

TP. 82701



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia	: Expediente N° 09 080222
Asunto	: Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada "NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA"
Solicitante	: LES LABORATOIRES SERVIER
Opositora	: GYNOPHARM S.A.

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

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



1. INTERÉS PARA ACTUAR

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

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 31 de julio de 2009 reivindicando prioridad bajo la solicitud FR20080004463 del 2008-08-05, publicada en Colombia en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 612 del 29 de enero de 2010.
- 2.2. La solicitud colombiana 09 080222 objeto de la presente oposición, se refiere a un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I): caracterizado porque se pone a reaccionar (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo de fórmula (II): que se somete a una reducción por hidrógeno en presencia de Níquel de Raney en un medio que contiene anhídrido acético en un medio prótico polar, para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido, donde la reacción



se realiza bajo una presión comprendida entre 10 bares y 50 bares de hidrógeno, y donde la reacción se realiza entre 25°C y 90°C.

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

- D1: EP1564202 publicada el 17 de agosto de 2005.

2.4. Ahora bien, con base en el documento D1, también se revelan métodos de síntesis de N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide, particularmente en los ejemplos 1 y 2 y reivindicaciones 1, 12 a 16. Según el ejemplo 1, en el paso C, en el reactor se introducen 80,0 kg del compuesto 2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)ethanamine, chlorhydrate obtenido en la etapa B y 24,0 kg de níquel Raney en etanol y 170 l de amoniaco, donde la mezcla se agita y se coloca bajo una presión de hidrógeno de 30 bar y luego se aumenta la temperatura a 40 ° C; de manera que cuando todo el material de partida ha desaparecido, el solvente se evapora y el residuo obtenido se redissuelve en acetato de etilo y 41,5 l de una solución de ácido clorhídrico a 11 N se agregan, después de la filtración, el precipitado obtenido se lava con acetato de etilo, luego se secan en un horno para dar el producto del título con un rendimiento del 95,3% y una pureza química superior al 99,5%. En el párrafo 0027 de dicha anterioridad D1, se define que la reacción de transformación del compuesto de fórmula (VII) al compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo entre el

20 y 40 ° C y más preferiblemente entre 30 y 40 °C y 40 °C aún más preferiblemente; y, en el párrafo 0029 se define que la hidrogenación del compuesto de fórmula (VII) en presencia de níquel Raney en medio amoniacal de etanol se describe (J. Med. Chem., 1994, 37 (20), 3.231-3.239), donde la reacción se lleva a cabo a 60 ° C durante 15 horas, y la producción total es inferior al 90%, y en el paso de amidificación es realizado en alcoholes y en especial con etanol de manera que se puede aislar el compuesto de fórmula (I) muy fácilmente con un rendimiento cuantitativo, de manera que en esta anterioridad D1 se define que este resultado es del todo sorprendente ya que este tipo de reacción es muy compatible con el disolvente. Así las cosas, a partir de la materia revela en el documento D1, por técnicas conocidas por una persona versada que llevaría a cabo, puede llegar a reaccionar (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo de fórmula (II): que se somete a una reducción por hidrógeno en presencia de Níquel de Raney en un medio que contiene anhídrido acético en un medio prótico polar, para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido, donde la reacción se realiza bajo una presión comprendida entre 10 bares y 50 bares de hidrógeno, y donde la reacción se realiza entre 25°C y 90°C., por lo que no implica actividad inventiva. En conclusión, a partir de lo que evidencia dicho documento D1 del estado de la técnica, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera obvia a dicho proceso, por lo que la presente solicitud carece de ALTURA o NIVEL INVENTIVO.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 09 080222 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.6.1. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."* A la fecha de prioridad, 5 de agosto de 2008, a partir de los documento D1, es posible llegar de manera evidente al proceso de síntesis de la agomelatina, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

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

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

3. PRUEBAS



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

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

- DI: EP1564202 publicada el 17 de agosto de 2005.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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

5. ANEXOS

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

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



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080222- -00003-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: 2010-04-27 11:36:41 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios 30

NIT: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 32,643
FECHA : ABRIL 27 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175496042	12/04/2010	295,000.00
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175496053	12/04/2010	295,000.00
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175496915	12/04/2010	295,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 82701 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para presentar ante ese Despacho una remisión de información a la solicitud de patente No. **09 080.222**, titulada **"NUEVO PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE LA AGOMELATINA"**, cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER**, publicada en la gaceta No. 612 del 29 de enero de 2010.

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

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

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

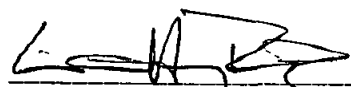
GYNOPHARM S.A.

Cédula de Extranjería No. 319788.

NIT: 802.006.2792

Representante Legal

Acepto:



CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

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





DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Compareció ante el Notario 18 del Circulo de Bogotá.

US PALACIO
ARON

NOTARIA DIECIOCHO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. LA HUELLA SE AUTENTICA POR SOLICITUD DEL INTERESADO

quien exhibió la C.E. *319788*

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

09 ABR 2010

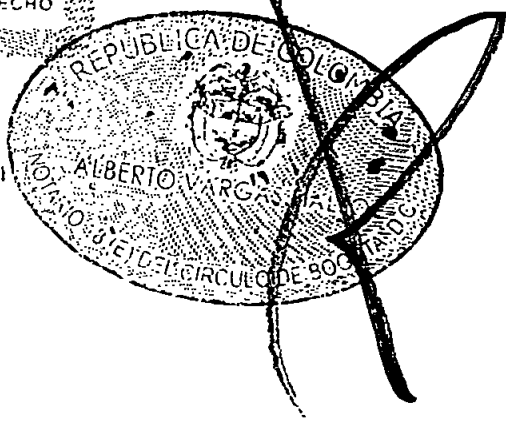
BOGOTA, D.C.

[Signature]
FIRMA



HUELLA DEL INDICE DERECHO

EL NOTARIO





01



90735028

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 10/09/99

HORA: 15:58:36

OPERACION: 0100.010305

PAGINA: 1

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

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE RELEGIÓ CUARTA DIRECTIVA DE LA CAMARA DE COMERCIO. LAS DISPOSICIONES DE CANDIDATURA DEBEN HACESE EN LA PRIMERA QUINCENA DE JUNIO. PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O CONSULTAR AL CENTRO TELEFONO: 260713-203116.

EL SUSCRITO COMITÉ DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS DISPOSICIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

CERTIFICADO

Que por Escritura Pública No. 3,554 del 12 de Diciembre de 1997, otorgada en la Notaría del de Barranquilla, inscrita en esta cámara de comercio, del 12 de Diciembre de 1997 bajo el No. 12,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----
anterior denominada SIGORHAM S.A.

CERTIFICADO

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

Humana escritura de Notaría No. Insc. o Reg. 1999-01-13
502-1049-03-25 Notaría del de Barranquilla No. 373 1999-01-13

CERTIFICADO

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

DESIGNACION Y RAZON SOCIAL:

SIGORHAM S.A.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla

NIT No. 807.068.199-1.

DOMICILIO MERCANTIL: 125, 130.

CERTIFICADO

Para todo para a información adicional:

del 10 de Agosto de 1999.

de la ciudad de Barranquilla.

Atentamente:

mzenegac@jrmc.harm.com.co

Primer Voto:

CERTIFICADO

El presente es un extracto de la información de la sociedad se firmó hasta el

del presente.

CERTIFICADO NACIONAL

CANARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/08

HORA: 15:58:36

OPERACION: 01JES0408255

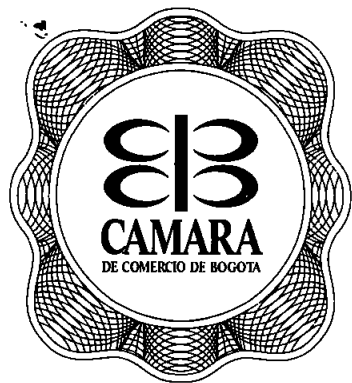
PAGINA: 2

16 de Dic/bre de 2047.

C E R T I F I C A

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

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL

CÁMARA DE COMERCIO DE BOGOTÁ

EE BX: 1010 04701

HORA: 15:56:36

PERIODO: 01/01/08155

PAGINA: 3

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

CAPITAL PAGADO

CAPITAL	Valor Asignado	Valor Aporte
Autorizado		
*****4,000,000,000*****	4,000,000,000	1,000
Subscrito		
*****2,000,000,000*****	2,000,000,000	1,000
Pagado		
*****2,000,000,000*****	2,000,000,000	1,000

CAPITAL PAGADO

ADMINISTRACION: Son funciones de la junta directiva, entre otras: autorizar cualquier contrato cuya cuantía sea superior al equivalente en pesos colombianos a cien mil dólares de los Estados Unidos de América (100,000,000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente al día en que se surta la aprobación; para otorgar o gravar bienes inmuebles y demás activos fijos de la sociedad, cualquiera que sea la cuantía de la transacción; las demás que le sean propias o le estén atribuidas a otro órgano social, siempre que le correspondan en virtud de la ley. La sociedad tendrá un Gerente General, quien ejercerá la administración y representación legal de la sociedad y tendrá las siguientes atribuciones, entre otras: Ejercer la representación legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los estatutos de la sociedad; probar y defender en nombre de la sociedad todos los actos o contratos cuya cuantía sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a cien mil dólares de los Estados Unidos.

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/08

HORA: 15:58:36

OPERACION: 01JES0408255

PAGINA: 4

dos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la aprobación o celebración del acto. Para enajenar, a cualquier título, bienes inmuebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, deberá obtener la aprobación de la junta directiva, cualquiera que sea la cuantía de la transacción; o las demás funciones que le correspondan como representante legal por disposición de la ley, de estos estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendrá un suplente, designado por la junta directiva, quien lo reemplazará con idénticas facultades en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 15 del 18 de Febrero de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Bogotá, de la sociedad:

GYNOPHARM S.A.

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 25 de Febrero de 2008 bajo el No. 137,919 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Llobet Poal Manuel
2. Zanatta Reheman Leonardo Andres
3. Munoz Marroquin Diego
4. Montealegre Gonzalez Andres Leonardo

CC. *****14,679,196
CC. *****2,760,271
CC. *****7,688,292
CC. *****79,950,262

Suplentes

1. Agudelo Pelaez Luis Hernando
2. Aroca Almanza Arleth Ayelina
3. Penaranda Urbina Adriana Paola
4. tovar Vasquez Ruth

CC. *****14,238,997
CC. *****36,718,415
CC. *****53,120,683
CC. *****52,175,756

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo,

*** CONTINUA ***



01



90735030

14

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE PARRAQUILLA

FECHA: 2010-01-08

HORA: 15:58:36

REFERENCIA: 0100-0408155

PAGINA: 5

Fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargos/Nombre

Identificación

Gerente General

Designado: Andres Luis Obando

CE.*****319,788

C E R T I F I C A D O

que según Acta del 19 del 01 de Mayo de 2009 correspondiente a la Junta Directiva de Parranquilla, de la sociedad: GIROPHARM S.A. cuyo parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 11 de Mayo de 2009 bajo el No. 118,311 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargos/Nombre

Identificación

Suplente del Gerente

Designado: Contreras Pedro, Fernando

CE.*****351,289

C E R T I F I C A D O

que según Acta del 19 del 01 de Mayo de 2009 correspondiente a la Asamblea de Accionistas de Parranquilla, de la sociedad: GIROPHARM S.A. cuyo parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 17 de Mayo de 2009 bajo el No. 119,311 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargos/Nombre

Identificación

Presidente

Designado: SUAREZ PEDRO ANTONIO S.A.

HI.*****860,095,635

C E R T I F I C A D O

que según Documento Privado del 11 de Mayo de 2009, otorgado en Bogotá por Eduardo Contreras y Asociados S.A. inscrito en esta Cámara de Comercio, el 11 de Mayo de 2009 bajo el No. 119,315 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargos/Nombre

Identificación

Designado: PERILLA FLORENTINO

Designado: PERILLA FLORENTINO

CC.*****860,095,798

Designado: PERILLA FLORENTINO

Designado: PERILLA FLORENTINO

CC.*****50,544,226

C E R T I F I C A D O

que según Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2009, inscrito en esta Cámara de Comercio el 11 de Noviembre del 2009 bajo el No. 119,315 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargos/Nombre

Identificación

Gerente General

Designado: PERILLA FLORENTINO

CC.*****860,095,798

C E R T I F I C A D O

Gerente General

Designado: PERILLA FLORENTINO

CC.*****860,095,798

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/08

HORA: 15:58:36

OPERACION: 01JES0408255

PAGINA: 6

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

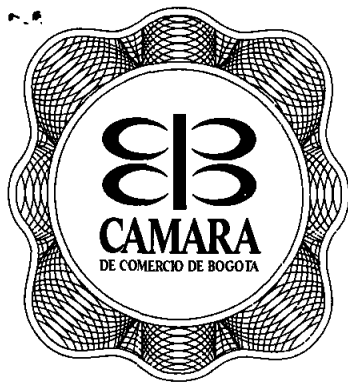
C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,404 del 28 de Mayo de 2009, otorgada en la Notaria la. de Bogota cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 02 de Julio de 2009 bajo el No. 3,948 del libro respectivo,-----
consta que el señor LUIS ALBERTO PALACIOS ARAGON con CE No.319/88, en su calidad de Representante Legal de GYNOPHARM S.A., manifestó que confiere poder general, amplio y suficiente a la Doctora -----
CAROLINA MARIA ROMERO CERON, identificada con cedula de ciudadanía numero 52.352.190, para que en nombre de la sociedad GYNOPHARM -----
S.A., promueva y defienda los intereses de la sociedad judicial y extrajudicialmente, en toda especie de gestiones y actuaciones ante las autooridades administrativas o jurisdiccionales en especial ----
para: a) Recibir notificaciones de cualesquiera tipo de actos -----
emanados de las autoridades administrativas o judiciales. b) -----

*** CONTINUA ***



01



* 9 0 7 3 5 0 3 1 *

OFICINA NACIONAL

CAMARA DEL MUNICIPIO DE PARRANQUELLA

FECHA: 2010-01-06

HORA: 15:58:26

OPERACION: 01000108015

PAGINA: 7

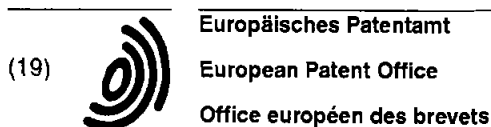
Presentar recursos por la vía administrativa o judicial, renunciar a terminos, solicitar conciliación, transigir y modificar. c) Elevar peticiones y solicitar información a las autoridades administrativas o judiciales. d) Presentar demandas ante las autoridades administrativas o judiciales.

que en esta Cámara de Comercio no operen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la empresada sociedad.

que en última renovación fue el 31 de Marzo de 2010. La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de censales sujetos a registro, en Certificados Especiales.

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

m. g. g.



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

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:
17.08.2005 Bulletin 2005/33

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

(21) Numéro de dépôt: **05290308.5**

(22) Date de dépôt: **11.02.2005**

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

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

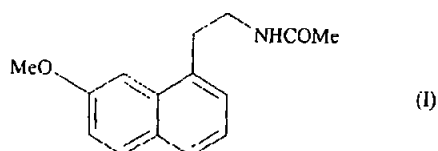
(30) Priorité **13.02.2004 FR 0401439**

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

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

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

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

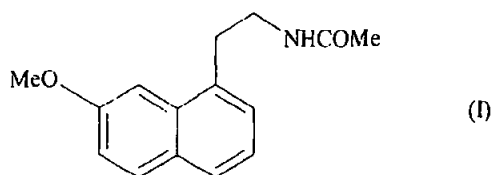


Médicaments

EP 1 564 202 A1

Description

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

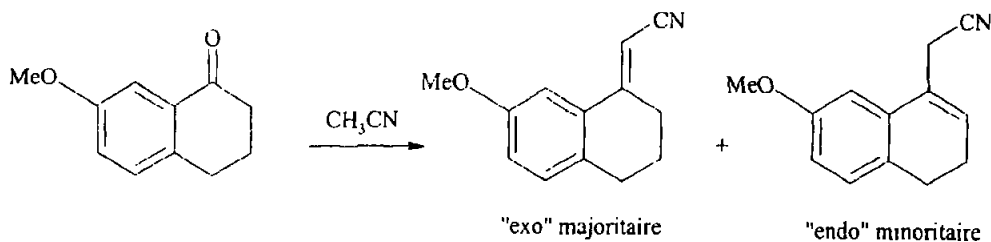
[0014] Il est apparu que le (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile constituerait un intermédiaire de synthèse idéal répondant aux exigences requises de synthèse directe à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone et serait un excellent substrat pour l'étape d'aromatisation

EP 1 564 202 A1

[0015] Des condensations directes de tétralones avec l'acétonitrile ou des dérivés d'acétonitrile sont décrites dans la littérature. En particulier, le brevet US 3.992 403 décrit la condensation de cyanométhylphosphonate sur la 6-fluoro-1-tétralone, et le brevet US 3.931.188 décrit la condensation de l'acétonitrile sur la tétralone conduisant à l'intermédiaire cyané qui est directement engagé dans la réaction suivante

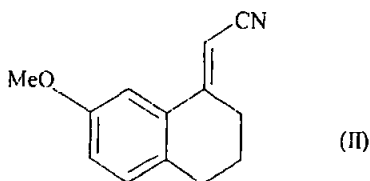
Appliqué à la 7-méthoxy-1-tétralone, la condensation de l'acétonitrile conduit à un mélange d'isomères « exo » majoritaire et « endo » minoritaire selon la figure 1 :

Figure 1



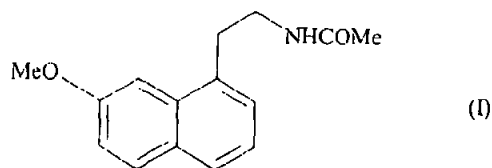
ce mélange nécessitant des conditions ultérieures d'aromatisation drastiques non compatibles avec les exigences industrielles pour poursuivre la synthèse de l'agomélatine.

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



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

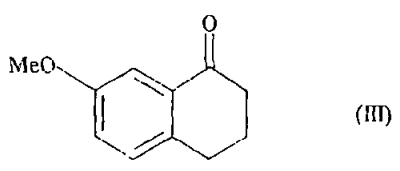
[0017] Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :



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

EP 1 564 202 A1

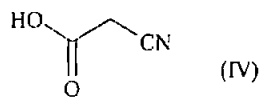
5



10

avec l'acide cyanoacétique de formule (IV) .

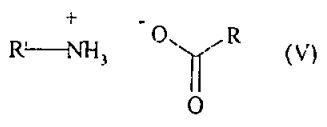
15



20

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

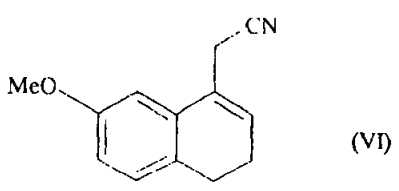
25



30

dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire ou ramifié, un groupement aryle non substitué ou substitué, ou un groupement arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué.
pour conduire après filtration et lavage par une solution basique au (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile de formule (VI) :

35

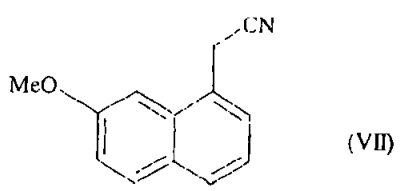


40

45

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

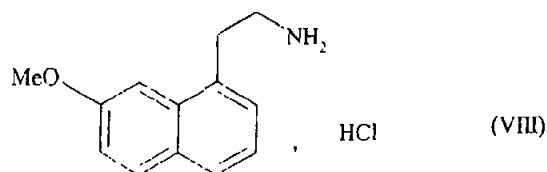
50



55

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

EP 1 564 202 A1



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

- 15
- par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle,
 - le terme « substitué » affecté aux expressions « aryle » et « arylalkyle » signifie que la partie aromatique de ces groupements peut être substituée par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy et alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
 - par « dérivé allylique » on entend toute molécule contenant 3 à 10 atomes de carbone et pouvant contenir en plus 1 à 5 atomes d'oxygène, et contenant au moins un motif-CH₂-CH=CH₂.
- 20

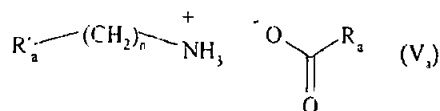
[0018] Plus particulièrement, dans la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI), l'eau formée est éliminée par distillation. On utilise préférentiellement un solvant de réaction ayant une température d'ébullition supérieure ou égale à celle de l'eau et encore plus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

25

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

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

30



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

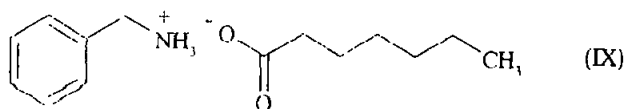
[0020] Très avantagusement, R'_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué et plus particulièrement un groupement phényle non substitué.

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

[0022] La valeur préférée de n est 1.

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

50



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

EP 1 564 202 A1

d'hydroxyde de sodium

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

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

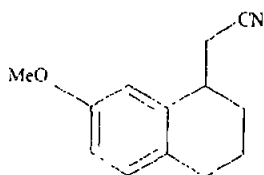
[0027] L'accepteur d'hydrogène utilisé préférentiellement dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est un dérivé allylique et plus particulièrement un acrylate d'allyle ou un allylglycidyléther. L'acrylate d'allyle préféré du procédé selon l'invention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

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

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

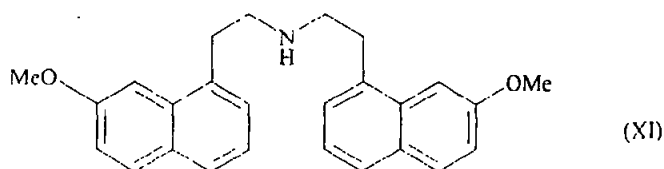
[0029] Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

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



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

EP 1 564 202 A1



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EP 1 564 202 A1

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

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

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

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

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

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

[0042] Dans un réacteur de 570 l sont introduits 85,0 kg de 7-méthoxy-1-tétralone, 60,3 kg d'acide cyanoacétique et 15,6 kg d'acide heptanoïque dans du toluène en présence de 12,7 kg de benzylamine. Le milieu est porté à reflux. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, la solution est refroidie et filtrée. Le précipité obtenu est lavé par du toluène puis le filtrat obtenu est lavé par une solution de soude 2N puis par de l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation du solvant, le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (80/20) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 90% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 48-50° C

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

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

Point de fusion : 83° C

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

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

Point de fusion : 243° C

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

[0045] Dans un réacteur de 1600 l sont introduits 173 kg du composé obtenu au stade C et 66 kg d'acétate de sodium dans de l'éthanol. Le milieu est agité puis 79 kg d'anhydride acétique sont additionnés. Le milieu réactionnel est porté à reflux et 600 l d'eau sont ajoutés. La réaction est laissée revenir à l'ambiante et le précipité obtenu est filtré, lavé par un mélange éthanol/eau 35/65 pour conduire au produit du titre avec un rendement de 92,5% et une pureté chimique supérieure à 99%.

EP 1 564 202 A1

Point de fusion : 108°C

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

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

[0046] Dans un reacteur de 570 l sont introduits 85,0 kg de 7-méthoxy-1-tétalone, 60,3 kg d'acide cyanoacétique et 15,6 kg d'acide heptanoïque dans du toluène en présence de 11,0 kg d'aniline. Le milieu est porté à reflux. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, la solution est refroidie et filtrée. Le précipité obtenu est lavé par du toluène puis le filtrat obtenu est lavé par une solution de soude 2N, puis par de l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation du solvant, le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (80/20) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 87% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 48-50°C

15

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

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

20 Point de fusion : 83°C

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

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

25

Point de fusion : 243°C

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

30 [0049] On procède comme dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 108°C

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

35

[0050] L'enregistrement des données a été effectué sur le diffractomètre haute résolution D8 de Bruker AXS avec les paramètres suivants : un domaine angulaire 3°-90° en 2 θ , 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 ($\lambda_{CuK_{\alpha 1}} = 1,54056 \text{ \AA}$). Le montage comporte un monochromateur avant (cristal de Ge(111)) et un détecteur solide résolu en énergie (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

40

Le composé est bien cristallisé ; la largeur des raies à mi-hauteur est de l'ordre de 0,07° en 2 θ .

[0051] 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 : $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.

50

Exemple 4 : Composition pharmaceutique

[0052]

55

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

EP 1 564 202 A1

(suite)

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

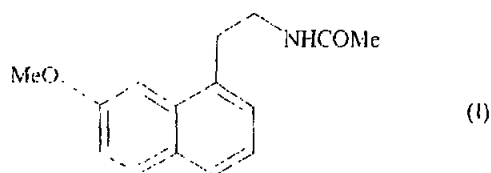
Exemple 5 : Composition pharmaceutique

[0053]

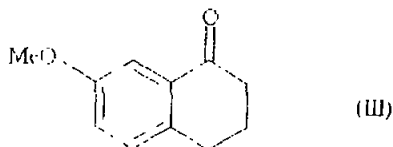
Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg	
Composé de l'exemple 3	25 g
Lactose monohydrate	62 g
Stéarate de Magnesium	1,3 g
Povidone	9 g
Silice colloïdale anhydre	0,3 g
Cellulose sodium glycolate	30 g
Acide stéarique	2,6 g

Revendications

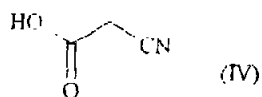
1. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I)



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



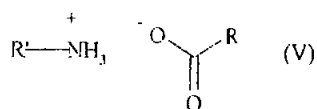
avec l'acide cyanoacétique de formule (IV)



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

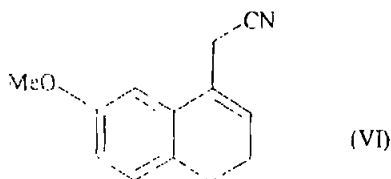
EP 1 564 202 A1

(V).

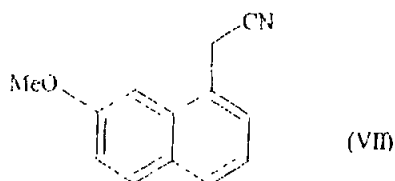


dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire ou ramifié, un groupement aryle non substitué ou substitué, ou un groupement arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué.

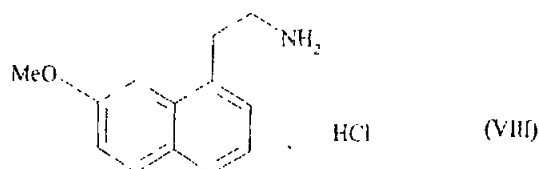
pour conduire après filtration et lavage par une solution basique au (7-methoxy-3,4-dihydro-1-naphtaleny)acéto-nitrile de formule (VI)



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



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



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

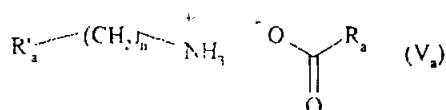
- par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphenyle,
- le terme « substitué » affecté aux expressions « aryle » et « arylalkyle » signifie que la partie aromatique de ces groupements peut être substituée par 1 à 3 groupements, identiques ou différents choisis parmi alkyle

EP 1 564 202 A1

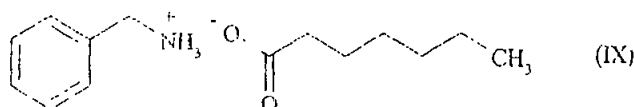
(C₁-C₆) linéaire ou ramifié hydroxy, et alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié

- par « dérive allylique » on entend toute molécule contenant 3 à 10 atomes de carbone et pouvant contenir en plus 1 à 5 atomes d'oxygène, et contenant au moins un motif-CH₂-CH=CH₂

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



- 25 dans laquelle R'_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, n vaut 0 ou 1, et R_a représente un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire
6. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le catalyseur utilisé pour la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est l'heptanoate de benzylammonium de formule (IX)
- 30



- 40 7. Composé de formule (VI) qui est le (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphthalényl)acétonitrile, utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine.
8. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 **caractérisé en ce que** la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est réalisée au reflux du toluène.
- 45 9. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le catalyseur d'hydrogénation utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est le palladium
- 50 10. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le catalyseur d'hydrogénation utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est le palladium sur charbon à 5%.
- 55 11. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la quantité de catalyseur d'hydrogénation utilisée dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est de 5% en poids de catalyseur par rapport au poids de substrat
12. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la réaction de

EP 1 564 202 A1

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

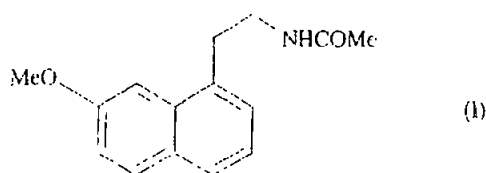
13. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la réaction de transformation du composé de formule (VIII) en composé de formule (I) est réalisée dans l'éthanol

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

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

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

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



caractérisée par les paramètres suivants : obtenus à partir du diagramme de poudre effectué sur le diffractomètre haute résolution DB de Bruker AXS avec un domaine angulaire 3°-90° en 2 θ , un pas de 0,01° et 30 s par pas :

- maille cristalline monoclinique,
- paramètres de maille : a = 20,0903 Å, b = 9,3194 Å, c = 15,4796 Å, β = 108,667°
- groupe d'espace : P2₁/n
- nombre de molécules dans la maille : 8
- volume de la maille : V_{maille} = 2746,742 Å³
- densité : d = 1,13 g/cm³.

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

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

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

EP 1 564 202 A1

Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 05 29 0308

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
D,A	US 3 931 188 A (DOUGLAS JAMES L ET AL) 6 janvier 1976 (1976-01-06) * exemple 1 *	1-16	C07C233/18 C07C253/30
D,A	US 3 992 403 A (ROESKE HEIDE) 16 novembre 1976 (1976-11-16) * colonne 3 - colonne 4 *	1-16	
D,A	EP 0 447 235 A (ADIR) 18 septembre 1991 (1991-09-18) * page 7, ligne 1 - ligne 20 *	15,16	
A	DEPREUX P ET AL: "SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF NOVEL NAPHTHALENIC AND BIOTOSTERIC AMIDIC DERIVATIVES AS MELATONIN RECEPTOR LIGANDS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 37, no. 20, 30 septembre 1994 (1994-09-30), pages 3231-3239, XP002016146 ISSN: 0022-2623 *schéma 1: 4-->5A-->7*	15,16	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7) C07C
D,A	TINANT, BERNARD ET AL: "N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamid e, a potent melatonin analog" ACTA CRYSTALLOGRAPHICA, SECTION C: CRYSTAL STRUCTURE COMMUNICATIONS, C50(6), 907-10 CODEN: ACSCH2, ISSN: 0108-2701, 1994, XP009047983 * le document en entier *	17-20	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche		Date d'envoi de la recherche	Examineur
Munich		20 mai 2005	Österle, C
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
☒ particulièrement pertinent à lui seul ☐ particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie ☐ état de l'art technologique ☐ divulgation non écrite ☐ document intercalaire		T: thèse ou principe à la base de l'invention E: document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D: offre dans la demande L: cite pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EP 1 564 202 A1

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 05 29 0308

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets

20-05-2005

Document brevet cité du rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 3931188	A	06-01-1976	GB 1473971 A	18-05-1977
			JP 1245132 C	25-12-1984
			JP 50154265 A	12-12-1975
			JP 59019096 B	02-05-1984
US 3992403	A	16-11-1976	AU 1432676 A	01-12-1977
			DE 2623377 A1	09-12-1976
			DK 229376 A	01-12-1976
			ES 448213 A1	01-11-1977
			FR 2312244 A1	24-12-1976
			JP 51143668 A	10-12-1976
			LU 75035 A1	15-02-1977
			NL 7605609 A	02-12-1976
			SE 7605958 A	01-12-1976
			US 4065569 A	27-12-1977
EP 0447285	A	13-09-1991	FR 2658818 A1	30-08-1991
			AT 69263 T	15-05-1993
			AU 634350 B2	18-02-1993
			DE 7157591 A	29-08-1991
			CA 2036876 A1	28-08-1991
			DE 69100079 D1	17-06-1993
			DE 69100079 T2	09-12-1993
			DK 447285 T3	16-08-1993
			EP 0447285 A1	18-09-1991
			ES 2059069 T3	01-11-1994
			HK 57197 A	09-05-1997
			IL 910640 A1	28-08-1991
			JP 2624901 B2	25-06-1997
			JP 7048331 A	21-02-1995
			CA 9482 A	15-11-1992
			PT 96890 A ,B	31-10-1991
			US 5194614 A	16-03-1993
			US 5225442 A	06-07-1993
			US 5318994 A	07-06-1994
			CA 9101403 A	27-11-1991

Pour tout renseignement concernant cette annexe voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No 12/52

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Julio César Ramírez Piña
Apoderado

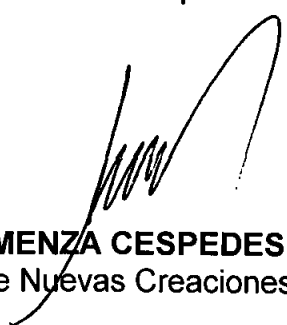
Oficio N°: 009162

ASUNTO:	Radicación	N°	09-80222
	Trámite		002
	Evento		001
	Actuación		440
	Folios		008

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

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

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


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

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, 22 JUL. 2010.

202021

Bogotá D.C., Octubre 14 de 2010

Señora Jefe

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080222- -00004-0000

Fecha: 2010-10-15 14:17:14 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
Act 449 RESPUESOPOSICI Folios: 18

Expediente No.: 09 080222

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

Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER

Opositor: GYNOPHARM S.A.

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

1. PETICIONES

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

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

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

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

2. HECHOS

1. La sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, solicitó la patente "nuevo procedimiento de síntesis de la Agomelatina".
2. El día 31 de julio de 2009 se radicó el memorial solicitando el estudio de patentabilidad, cumpliendo con lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.
3. El extracto de dicha solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial número 612 del 31 de enero de 2010.
4. Ante dicha solicitud la sociedad GYNOPHARM S.A., el 27 de abril de 2010 por intermedio de apoderado formuló oposición al registro argumentando que carece de los requisitos para que se conceda la patente.

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

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

Básicamente, el oponente objeta el nivel inventivo de la presente invención fundamentándose en D1: EP1564202, que se cita en la descripción de la solicitud (véase el renglón 1, página 2).

Se cita como destructor del carácter inventivo de nuestra solicitud de patente, el documento **EP1564202** debido a algunas similitudes del proceso, específicamente los pasos que suponen la transformación del compuesto acetonitrilo (II) en agomelatina.

De forma más general, esta técnica anterior describe el acceso a la agomelatina en los cuatro pasos a partir de 7-metoxi-1-tetralona. Ese proceso incluye un paso de formación de (7-Metoxi-1-naftil)acetonitrilo, que se aísla y posteriormente se transforma en cloruro 2-(7-Metoxi-1-naftil)etanamino (paso de reducción) y dicho último compuesto se convierte posteriormente en agomelatina.

En la presente solicitud de patente, hace posible obtener agomelatina a escala industrial en un solo paso, a partir de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo, en rendimiento excelentes superiores a 85%.

En conclusión, este nuevo proceso permite la producción de agomelatina en solo 3 pasos que comienzan a partir de 7-metoxi-tetralona.

La presente invención es inventiva porque permite ahorrar un paso del proceso de industrial de síntesis de agomelatina, en tanto que conserva en forma reproducible las características de la forma cristalina descrita en la especificación de Patente No. EP 1564202 y minimiza la formación de impurezas de tal forma que el compuesto resultante de fórmula (I) puede utilizarse como medicamento. Dichas ventajas permiten ahorrar tiempo, incrementar el rendimiento y, por consiguiente, reducir los costos finales de síntesis de la agomelatina.

En consecuencia, nuestra presente solicitud es de carácter indiscutiblemente inventivo con respecto a dicha técnica anterior citada.

A la luz de dichos argumentos, rechazamos categóricamente las objeciones de GYNOPHARM relacionadas con esta solicitud.

4. NOTIFICACIONES

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

De la Señora Jefe,



MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO
CC No. 51.810. 220 de Bogotá
T. P. No. 54845 del C. S. de la J.



REPUBLICA DE COLOMBIA
BOGOTÁ D.C.

NOTARIA

11

DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.

Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO

COPIA NUMERO 4

DE LA ESCRITURA NUMERO: 15431213
FECHA: 15/06/2010

ACTO DE DONACION

PROTOCOLIZADA EN

OTORGANTE:

NARIA VICTORIA FIEBRE LOZANO

Calle 85 No. 10 - 74 - El Retiro • PBX: 257 6232 • FAX: 257 6230
e-mail: notaria11chavezc@hotmail.com

NOTARIA



NOTAS IMPORTANTES ACERCA DEL REGISTRO

Señor Usuario:

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

COMO TRAMITAR EL REGISTRO?

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

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

LAS COPIAS

Cuando usted se dirija a estas oficinas de Registro, lleve todas las copias de la escritura pública que se le ha entregado en la 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

NOTARIA 11

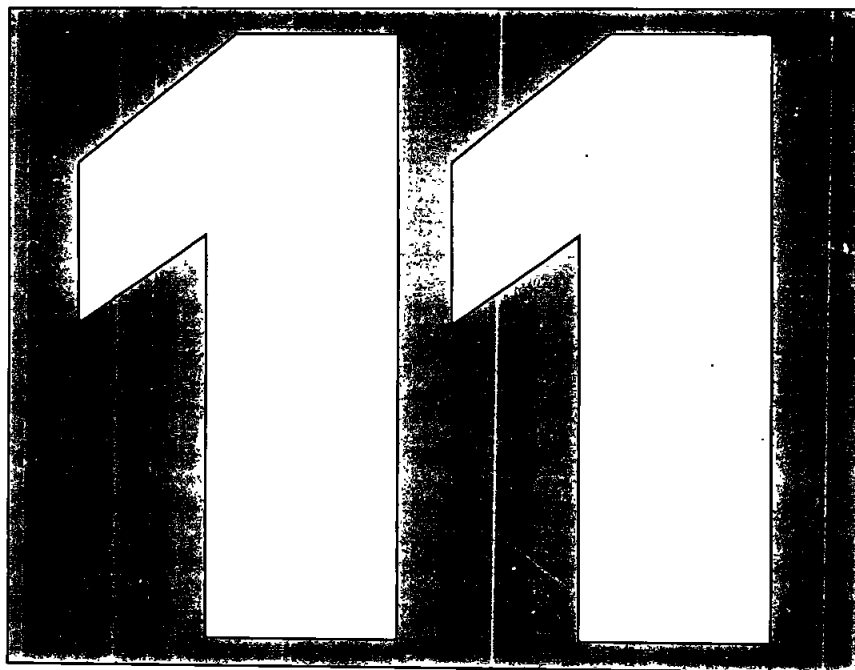
Calle 85 No. 10 - 74 - El Retiro • PBX: 257 6232 • FAX: 257 6230

Documentos y Diligencias Notariales

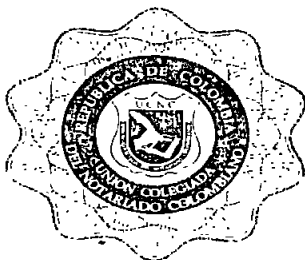
- ☐ • Escrituras
- ☐ • Matrimonios
- ☐ • Autenticaciones
- ☐ • Registro Civil Matrimonio
- ☐ • Registro Civil de Defunción
- ☐ • Registro Civil de Nacimiento
- ☐ • Protocolo
- ☐ • Conciliaciones
- ☐ • Testamentos
- ☐ • Declaraciones Extrajuicio
- ☐ • Reconocimiento de Hijo
- ☐ • Divorcio
- ☐ • Sucesiones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



NOTARIA



DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.



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

TRES MIL OCHOCIENTOS NOVENTA Y TRES -----

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

OTORGADO EN LA NOTARÍA ONCE (11) DEL CIRCULO

DE BOGOTÁ D.C. -----

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

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

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

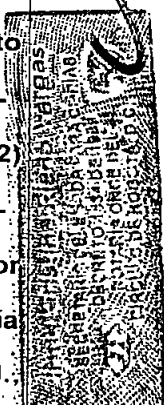
Compareció: **MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO**, mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.819.220 de Bogotá, y Tarjeta Profesional número 54.845 del C. S. de la J., quien obra en este acto en nombre propio, y manifestó: -----

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

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

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

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



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

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

IVA \$ 26.476 -----

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

7 700067 104002.-----

ESCRITURACIÓN- RESPONSABLES

Rev / Legal Sanchez Radicó LUZ MARY Cerró Emy Castille
 Digitó Pi J 2 Liquidó A Facturó KARIN DIAZ Identif / Huellas -----

Firman,


 MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO

C.C. No. 51.819.220

DIRECCION: Cw. 11 N° 86-32 OF. 101

TELEFONO: 342 0191


 GUILLERMO CHAVEZ CRISTANCHO

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

NO

1585

AA

29817665

7093



03 MAYO 2007

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1585

MIL QUINIENTOS OCHENTA Y CINCO

FECHA: TRES (03) DE MAYO

DE DOS MIL SIETE (2.007).

I. Acto.

PROTOCOLIZACIÓN DE PODER Y

SUSTITUCIÓN.

II.- Otorgante:

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

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

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

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

I.- PROTOCOLIZACIÓN PODER.

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

PRIMERO: Que presenta para su guarda y custodia

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.- SUSTTUCIÓN 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 París –, por el presente sustituyo el poder a mi conferido a favor de: **JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.875.670 expedida en Bogotá, D.C., y **ANDRÉS FELIPE ZAPATA OCAMPO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.598.546 expedida en Bogotá, D.C., para que en su nombre y representación ejecute y celebre, los actos y contratos, relacionados en el poder general otorgado a ella por **LES LABORATOIRES SERVIER**. ----

EL COMPARECIENTE HACE CONSTAR QUE: -----

1.- Ha verificado cuidadosamente sus nombres y apellidos, estado civil, el número de su documento de identificación y aprueba este instrumento sin

PODER GENERAL

Yo firmado, _____
do como _____
ada en _____

GENERAL POWER OF ATTORNEY

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

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

hereby grant to CLAUDETTE VERNOT, tpa 57 111, GUSTAVO PALACIO, tpa 82082, domiciled at Carrera 11 No 84-42 Interior (9), Bogotá, Colombia, Power of Attorney to (1) administer the assets of the grantor, receive its products and enter into all kind of contracts relating to its administration; (2) request, collect or receive any monies or goods due to the grantor giving the necessary receipts and cancellations, (3) pay the creditors of the grantor and agree with them the terms of payment of their respective credit; (4) request and receive bonds, real or personal, in order to assure the credits recognized or to be recognized to the grantor, (5) to receive on account of recognized credits in favour of the grantor other different goods than those to which the obligation refer, and to make a forced sale of them in Court; (6) to request accounts from those obliged to render them to the grantor, to approve or disapprove them, pay or receive the balance according to case and to give the quitance thereof; (7) to sell for a consideration the assets of the grantor, whether movables or real estate, either those already in its possession or those to be acquired in the future; (8) to guarantee the obligations of the grantor or those taken on its name with chattel mortgage of its movables; (9) to settle the suits, doubts or differences occurring with respect to rights and obligations of the grantor, (10) to receive money loans for the grantor stipulating the interest thereof, being them at term or as an exigible credit, (11) represent the grantor in corporations or other companies where the grantor is shareholder or partner; to form corporations or companies of any kind, or transform them, to represent and vote in the corresponding shareholders meetings, and to pay the installments and receive the dividends or profits of the grantor; (12) to represent the grantor before any corporations, officials or employees of the Courts or the administration in any suits and proceedings or acts where the grantor has to intervene as plaintiff or defendant or as adjuvant of any party, be it to institute or follow up with those suits or proceedings or acts (13) in general, to represent the grantor whenever it is considered convenient so as to assure that the grantor would not remain unrepresented in the matters of its interest, and (14) to obtain the protection of the grantor in your matters, which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative administrative contentious and judicial, and (15) that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit of the facts of the case, desist, cancel, receive and renounce

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

by Cantexoil

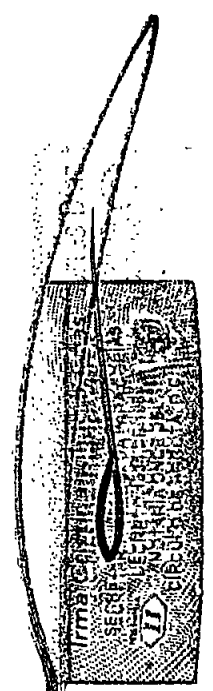
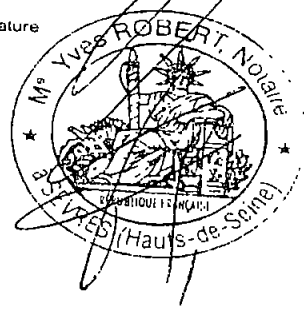
by _____

Odile OSTERMANN proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

Signature _____

certification

notre de
nature de Pro OSTERMANN
notre ci-contre



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. PAYS: COLOMBIE
2. LIEU: public
3. ARS: De YVES ROBERT
4. est revêtu du sceau de NOTAIRE A SEVRES

Atteste

5. VERSAILLES

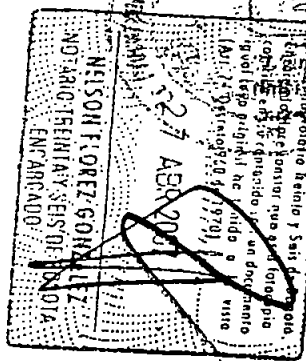
6. le 2 AVR. 2007

7. par le notaire près la Cour d'Appel de Versailles

8. 7823/07

9. Sceau

10. Signature



La présente attestation ne certifie que l'authenticité de la signature, du sceau ou du contenu du document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est exact ou que la République française approuve son contenu.

3893

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

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

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C , 25 de abril de 2007


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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
597589
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 ABR 27 P 2:39
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



EL SUJETO NOTARIO FRENTE Y SELLO DE BOGOTÁ.
Entregado Hacer constar que esta fotocopia
corresponde a su contenido con un documento
cuyo original ha leído o ha visto.
(Ley 74 Decreto 950 de 1970)
27 ABR 2007
NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO REINTEGRADO
BOGOTÁ D.C.

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)

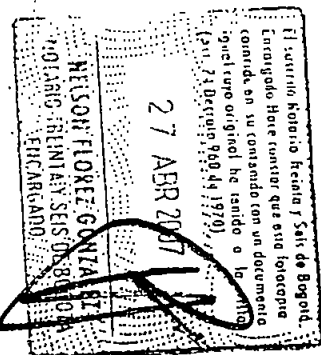
Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

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 - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINISTERIO DE JUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
597589
GERMAN FONSECA
CHAPARRO
DOCUMENTO DESEMPLEA
CONDICIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 ABR 27 P 2:39
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



10

01 Juin 1988

30 Septembre

Au Greffe du Tribunal de Commerce de ORLEANS le 28 Janvier 1949
LES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS du 29 Janvier 1949

ORLEANS

Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE le 03 Novembre
1995 sous le numéro 25805

Journal Gazette du palais du 24 Octobre 1995

(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)

6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex

Forme juridique Société par actions simplifiée

représentée par

Monsieur SERVIER JACQUES

né(e).le 09/02/1922 à VATAN 36150

de nationalité Française

- DEMEURANT : 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY
SUR SEINE

Monsieur LE RIDANT ALAIN VICTOR LUCIEN HENRI
né(e) le 31/10/1925 à ERNAU-VALENTIN

né(e) le 31/10/1935 à EPINAY SUR ORGE 91360
de nationalité F.

de nationalité Française

demeurant 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Neuilly

Madame BAZZET-MARIE-NOELLE

né(e) le 20/12/1951 à COURBEVOIE 92400

de nationalité Française

demeurant 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres

Page 1

Cet extrait est sans valeur. L'original délivré par le greffe du tribunal de commerce au siège de la société est seul valable.



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 14 Février 2007

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

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

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

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

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

Origine du fonds : Création d'un fonds de commerce

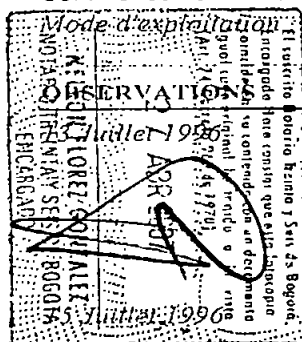
Activité : Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou
pharmaceutiques

Nom commercial : SERVIER ARDIX EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL

Adresse de l'établissement principal : 22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine

Commencement d'activité le : 01 Décembre 1948

Mode d'exploitation : Exploitation directe



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 922
Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 542 073 499 et Euthérapie 27
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 Nantu
à compter du : 29-06-2000--

numéro 73636 : Fusion absorption de la société Adir et compagnie (329 211 650
Nanterre) à compter du 31 août 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse : 192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine

Extrait Kbis

№ 3893

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 14 Février 2007

Commercial :
Société :
Commencement d'activité le :
Fonds de commerce :
Fond exploitant :
Nature de créances :

SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques
29 Juin 2000
Fonds de commerce acquis par apport
ORIL
n° identification B582080172

Nature d'exploitation :
Forme :
Commercial :
Société :
Commencement d'activité le :
Fonds de commerce :
Nature d'exploitation :

Au greffe de NANTERRE
Exploitation directe
12 Place De La Défense 92400 Courbevoie
SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES
17 Mai 2002
Création d'un fonds de commerce
Exploitation directe

Forme :
Société :
Commencement d'activité le :
Fonds de commerce :
Nature d'exploitation :

6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex
Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires pharmaceutiques.
01 Septembre 2006
Création d'un fonds de commerce
Exploitation directe

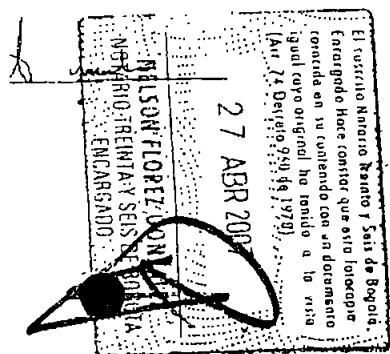
LISSSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Le ORLEANS (4502)
Lieu Secondaire

Numéro de gestion 1996 B 00646

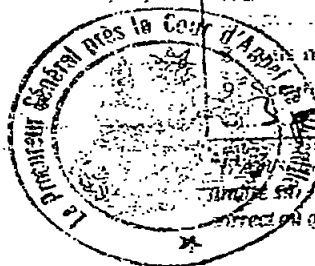
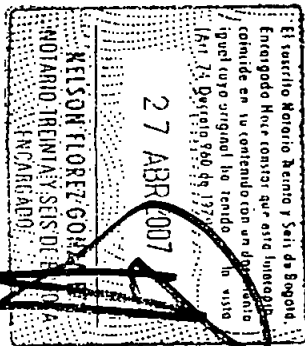
Délivré à NANTERRE, le 15 février 2007 sur 3 page(s)

Par,



Fin de l'extrait

Le présent extrait est sans valeur. L'original délivré par le greffe du tribunal de commerce est établi.



APOSTILLE
Convention de La Haye du 5 octobre 1961

COLOMBIE

NOM: **GREFFIER**
Prénoms: **FRANCOIS**
Fonction: **CONSEILLER DE SANT'EAR**

Attesté
VERSAILLES
le **2 AVR. 2007**

N° **7890/07**

10

Attestation de l'authenticité de la signature, de son identité et du document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est exact ou que la République française approuve son contenu.

12 3893

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

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

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

Extracto Kbis

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

IDENTIFICACIÓN

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

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA PERSONA

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

Constitución-Depósito
del acto constitutivo:

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

LES PETITES AFFICHES DE L'ORLÉANAIS del 29 de
enero de 1949
ORLÉANS

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



Diario Gazette du Palais del 24 de octubre de 1995

GERMAN FONSECA GILBARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPANOL - FRANCES - ESPANOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

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

4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

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

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

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES

Extracto del 14 de Febrero de 2007

IDENTIFICACIÓN

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

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA PERSONA

Forma jurídica: sociedad simplificada por acciones
Con un capital de: 34. 590. 852,00 Euros
Acción 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 ORLÉANS el 28 de enero de 1949
Publicación: LES PETITES AFFICHES DE L'ORLÉANAIS del 29 de enero de 1949
Transferencia desde: ORLÉANS
Depósito del libro: En la Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE el 3 de noviembre de 1995 bajo el número 25805

Publicación de la nueva

Diario Gazette du Palais del 24 de octubre de 1995

GERMAN FONSECA CHARRRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

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

Extracto Kbis

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

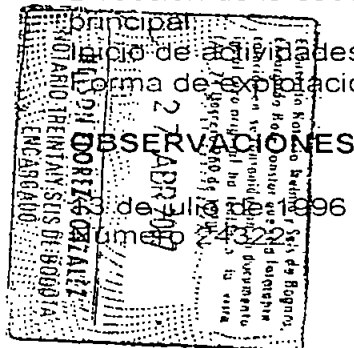
Farmaceuta responsable: Señor LE RIDANT ALAIN
nacido el 31/10/1935 en ÉPINAY SUR ORGE 91360
de nacionalidad Francesa
domiciliado en 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200
NEUILLY SUR SEINE

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 b 318 109 907
laboratoires Biopharmaceutiques de France

GERMAN FONSECA CHAPARRO

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

ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

Nº 3893

Nº 1585

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

17 de octubre de 2001
Número 73636

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

Sigla: Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -

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

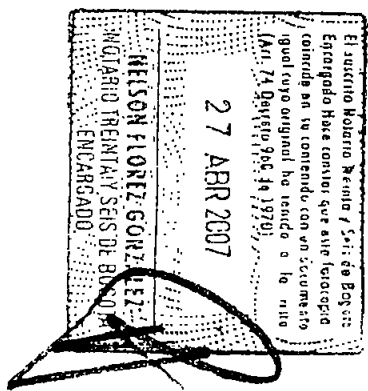
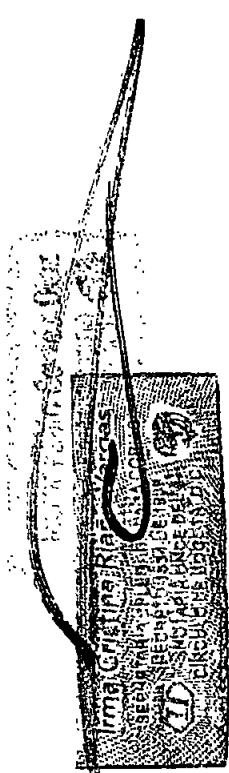
Fusión absorción de la sociedad Adir y compañía (329
211 650 Rcs Nanterre) a partir del 31 de agosto de
2001

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



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

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

(Sello)
Tribunal de Comercio-Secretaría

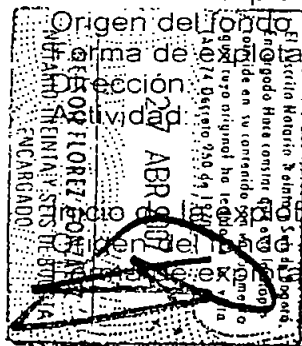
Extracto Kbis

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

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

Declaración de acreencias:

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



GERMAIN FONSECA CHAPARRO

ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

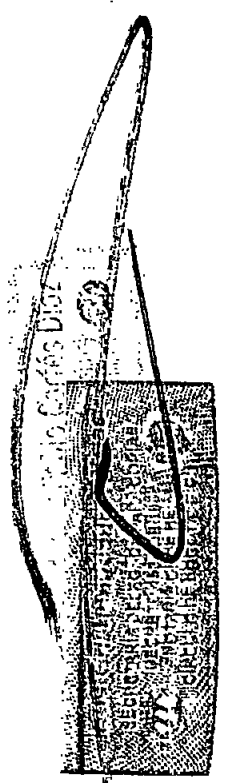
Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

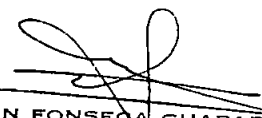
3893

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por ilegible; actuando en calidad de Secretario; con el sello del Tribunal de Comercio de Nanterre; certificado en Versailles; el 2 de Abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles; bajo el número 7820/07; firma (ilegible); en 3 páginas.
La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la stampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

Sello)
Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles

certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 25 de abril de 2007.




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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

597594

Germán Fonseca
Firma Aparente en el
Ministerio de Relaciones Exteriores

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 ABR 27 P 2:41

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

El sistema de validación de firmas y sellos de la Bogotá.
Empleando este control que está integrado
contiene en su contenido con un documento
igual cuyo original ha tenido a su sitio
(Art. 74, Ley 950 de 2005)
27 ABR 2007
NELSON FLOREZ GONZALEZ

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

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

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No. 2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 25 de abril de 2007.


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

12 DE DICIEMBRE DE 2003

DOCUMENTO DESENTEN-
CIADO EN LA
CASA DE LA JUSTICIA

Germán Fonseca

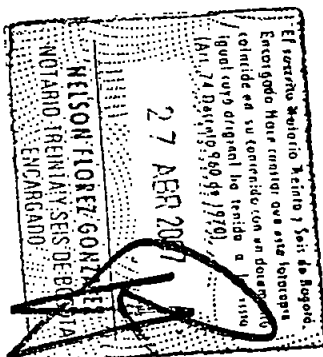
591594

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 FEB 27 P 2:41

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



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



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

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

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

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

\$38.110.00 -----

Se emplearon las hojas de papel notarial números: AA

29817665 /

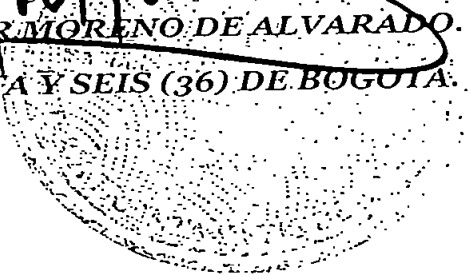
29817666 -----


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





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



Elaborada por: Juan F.



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

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

LA PRESENTE COPIA SE EXPIDE CON DESTINO A :
INTERESADO.

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



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



SUSTITUCION DE PODER

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

Atentamente,

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

Acepto,

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

3 FIEL Y CUARTA COPIA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO
193 DE FECHA 15 DE OCTUBRE DE 2010 CON DESTINO A

EL INTERESADO

15 OCT 2010

13 HOJAS BOGOTA D.C. _____

IRMA CRISTINA RIAÑO VARGAS
SECRETARIA DELEGADA PARA COPIAS

