



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Organización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-80222

1. EXPEDIENTE No.

4. TÍTULO

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C²³¹/₀₆; C07B⁶¹/₀₀, A61K³¹/₁₆

1. SOLICITANTE

LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO

COURBEVOIE, CEDEX, FRANCIA

4. APODERADO

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

2. BOGOTÁ, D. C.,

JULIO DE 2009

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-080222- -0000C-0000
Fec. 1a 2009-07-31 18 15 24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 2 PATENTES Eje 1 REGDEPOSITO
Act 11 PRESENTACION Folios 81

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER		IDENTIFICACION
	Dirección: 12 place de La Défense, 92415 COURBEVOIE		C.C. ☐ NIT ☐
	Nacionalidad o domicilio: COURBEVOIE, Cedex, Francia		C.E. ☐ Otro ☐
	Lugar de constitución: Francia		Cual _____
	Teléfono: 01.55.72.60.00 Fax: 01.55.72.72.13		Número _____
E-mail: _____			
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO		IDENTIFICACION
	Dirección: Carrera 11 No. 86 – 32 (Oficina 101) Bogotá		C.C. ☒ NIT ☐
	Teléfono: 7420191 Fax: 5300958		C.E. ☐ Otro ☐
E-Mail: estrategia@estrategiajuridica.net		Cual _____	
Número 79.875.670		TP 124953	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: 1. Pascal BONTENPELLI, 2. Xavier JALENQUES (Continúa en hoja anexa)		
	Dirección: (En hoja anexa)		
	Nacionalidad o domicilio: (En Hoja anexa)		
5 Título(54): <u>NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA</u>			
6 Clasificación Internacional (51): _____			
7 Prioridad	(33)País de Origen	(32)Fecha	(31)N° de Solicitud
	SI ☒ NO ☐ FRANCIA	5 de agosto de 2008	08/04463 75 INPI - Paris SP34
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:			
6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐ Cual _____			
9 Comprobante de Pago No.:		Fecha	

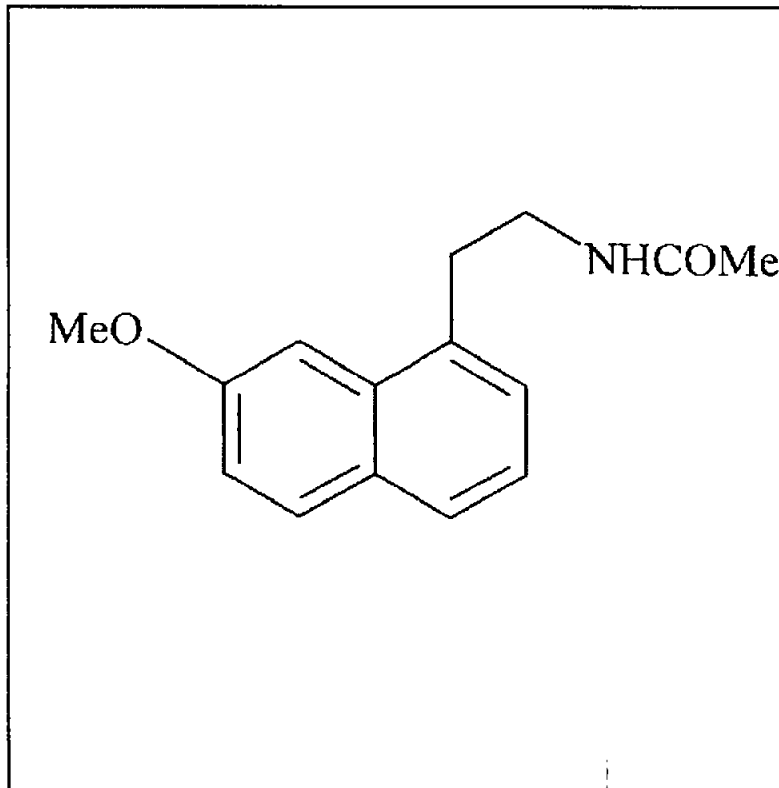
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



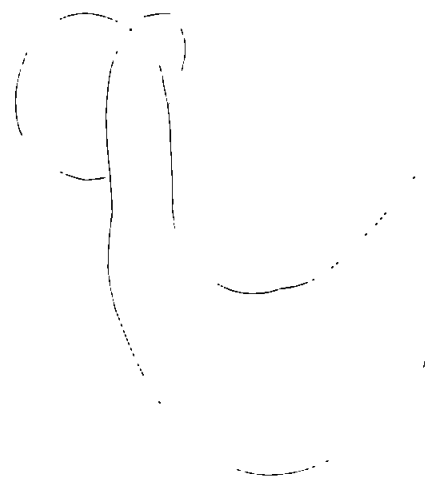
12

SOLICITO CONCESIÓN DE LA PATENTE,

NOMBRE: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO
 FIRMA:
 C.C. 79.875.670 TP. 124953

Se retiran folios 1 y 2
 Targatos archivados
 Se cubica folio 3. extracto publicación.

4



ANEXO No. 1

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN.

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

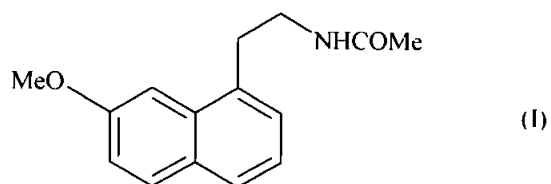
LES LABORATOIRES SERVIER

7

RESUMEN

**NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS
DE LA AGOMELATINA**

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



E

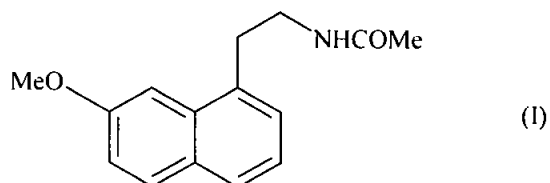
ANEXO No. 2

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

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



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

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

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

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

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

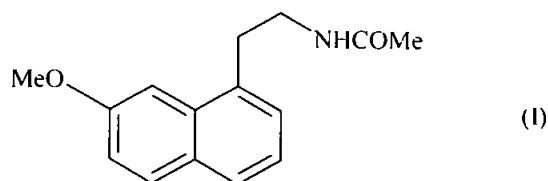
En la patente EP 1 564 202, la solicitante ha puesto a punto una nueva vía de síntesis mucho más eficiente e industrializable, solamente en cuatro etapas, y que permite obtener la agomelatina de forma muy reproducible en una forma cristalina bien definida.

La solicitante ha continuado ahora sus investigaciones y ha puesto a punto un nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina aún más eficiente que el descrito en la técnica anterior : la agomelatina se obtiene directamente a partir de (7-metoxi-1-naftil) acetonitrilo, lo que permite una síntesis completa realizable en tres etapas solamente a partir de la 7-metoxi-1-tetralona. Este nuevo procedimiento permite obtener la agomelatina de forma reproducible y sin necesitar una purificación laboriosa, con una pureza que es compatible con su utilización como principio activo farmacéutico.

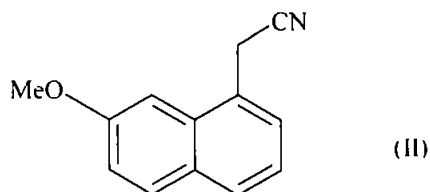
La ganancia de una o varias etapas en un procedimiento de síntesis es siempre buscada por la industria porque permite una ganancia de tiempo, de rendimiento y consecuentemente un coste final menor. Sin embargo, la reducción del número de etapas en una síntesis no es un ejercicio trivial sobre todo cuando están en juego cantidades industriales : dos etapas agrupadas en una ven aumentar el número y la cantidad de reactivos presentes, y debido a la mayor complejidad de la mezcla, la purificación del producto de la reacción se vuelve más difícil. Finalmente, la probabilidad de ver aparecer productos secundarios debido al mayor número de reactivos presentes al mismo tiempo es mayor.

La solicitante ha puesto a punto actualmente un procedimiento industrial que permite obtener la agomelatina directamente a partir de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo.

Más específicamente, la presente invención 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.

El compuesto de fórmula (II) se obtiene por reacciones clásicas de la química orgánica. El compuesto de fórmula (II) puede obtenerse por ejemplo por condensación del ácido cianoacético sobre la 7-metoxi-tetralona y oxidación del producto de condensación, así como se describe en las patentes EP1564204 y EP1564205.

De forma preferente, la transformación del compuesto de fórmula (II) en compuesto de fórmula (I) según la invención se realiza bajo una presión mínima de 5 bares, y más preferentemente se realiza con una presión comprendida entre 10 bares y 50 bares de hidrógeno.

Ventajosamente la transformación del compuesto de fórmula (II) en compuesto de fórmula (I) según la invención se realiza entre 25°C y 90°C, y más particularmente entre 50°C y 70°C.

La cantidad de Níquel de Raney utilizada en la reacción de transformación del compuesto de fórmula (II) en compuesto de fórmula (I) es como mínimo 5% másico y más preferentemente comprendida entre 10% y 20% másico.

El medio de reacción de la reacción de transformación del compuesto de fórmula (II) en compuesto de fórmula (I) contiene preferentemente uno o varios disolventes próticos

polares como etanol, ácido acético y/o agua, y más preferentemente etanol y/o agua. El medio de reacción contiene además opcionalmente acetato de sodio.

Este procedimiento es particularmente interesante por las razones siguientes :

- permite obtener a escala industrial el compuesto de fórmula (I) en una sola etapa a partir de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo con excelentes rendimientos superiores a 85%. Este nuevo procedimiento permite así el acceso al compuesto de fórmula (I) en 3 etapas solamente a partir de la 7-metoxi-tetralona ;
- el compuesto de fórmula (I) obtenido presenta de forma reproducible las características de la forma cristalina descrita en la patente EP1564202 ;
- las condiciones de operación puestas a punto permiten minimizar la formación del producto secundario mayoritario de la reacción : *N,N*-bis[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, que proviene de la dimerización entre dos intermedios de la reacción. Era en efecto muy difícil considerar a priori la obtención directa del compuesto de fórmula (I) a partir de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo en condiciones de pureza compatibles con su utilización farmacéutica posterior, precisamente por la existencia de esta reacción secundaria cuya proporción aumenta de forma dramática cuando la reacción se realiza « one pot ». Han sido necesarios estudios largos y minuciosos de las condiciones de operación para llegar a una tasa de impureza en compuesto dimerizado aceptable para una utilización posterior del compuesto de fórmula (I) como medicamento.

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

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

Etapas A : (7-Metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo

En un reactor de 670 l se introducen 85,0 kg de 7-metoxi-1-tetralona, 60,3 kg de ácido cianoacético y 15,6 kg de ácido heptanoico en tolueno en presencia de 12,7 kg de

bencilamina (ó 11,0 kg de anilina). El medio se lleva a reflujo. Cuando todo el sustrato de partida ha desaparecido, la disolución se enfría y se filtra. El precipitado obtenido se lava con tolueno y el filtrado obtenido se lava con una disolución de sosa 2N, y con agua hasta la neutralidad. Después de evaporar el disolvente, el sólido obtenido se recrystaliza en una mezcla etanol/agua (80/20) para dar lugar al producto del título con un rendimiento de 90% y una pureza química superior a 99%.

Punto de fusión : 48-50°C

Etapas B : (7-Metoxi-1-naftil)acetonitrilo

En un reactor de 670 l se introducen 12,6 kg de paladio sobre carbón al 5% en tolueno y se llevan a reflujo, y se añaden 96,1 kg de (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil) acetonitrilo en disolución en tolueno así como 63,7 kg de metacrilato de alilo. La reacción se continúa a reflujo y se sigue con cromatografía en fase vapor. Cuando todo el sustrato de partida ha desaparecido, el medio de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Después de evaporar el tolueno, el resto sólido obtenido se recrystaliza en una mezcla etanol/agua (80/20) para dar lugar al producto del título con un rendimiento de 91% y una pureza química superior a 99%.

Punto de fusión : 83°C

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

En un reactor de 8 l se introducen 136 g de Níquel de Raney, 2,06 l de etanol y 0,23 l de agua. Con agitación a 70°C y bajo 30 bares de hidrógeno, se añade lentamente el compuesto obtenido en la Etapa B (0,8 kg) en disolución en anhídrido acético (2,4 l). Al final de la adición, el medio de reacción se agita 1 hora bajo hidrógeno a 30 bares, el reactor se descomprime, y los jugos se filtran. Después de concentrar el medio, se cristaliza el resto en una mezcla etanol/agua 35/65 para dar lugar al producto del título con un rendimiento de 89% y una pureza química superior a 99%.

Punto de fusión : 108°C

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

El registro de los datos se efectuó en el difractómetro de alta resolución D8 de Bruker AXS con los parámetros siguientes : un dominio angular 3° - 90° en 2θ , un paso de $0,01^{\circ}$ y 30 s por paso. El polvo de *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida obtenido en el Ejemplo 1 se depositó sobre un soporte para un montaje en transmisión. La fuente de rayos X es un tubo de cobre ($\lambda_{\text{CuK}\alpha 1} = 1,54056 \text{ \AA}$). El montaje contiene un monocromador por delante (cristal de Ge(111)) y un detector sólido resuelto en energía (MXP-D1, Moxtec-SEPH). El compuesto se cristaliza bien : el ancho de las rayas a media altura es del orden de $0,07^{\circ}$ en 2θ .

Los parámetros siguientes se determinaron así :

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

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

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

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

ANEXO No. 3

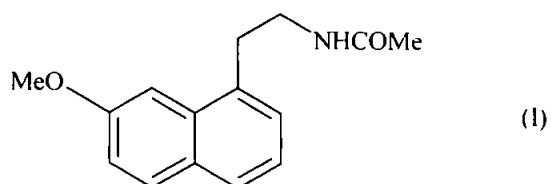
REIVINDICACIONES

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

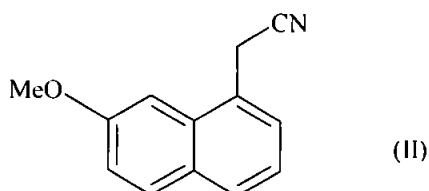
LES LABORATOIRES SERVIER

REIVINDICACIONES

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



5 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.

- 10 2. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se realiza bajo una presión comprendida entre 10 bares y 50 bares de hidrógeno.
3. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se realiza entre 25°C y 90°C.

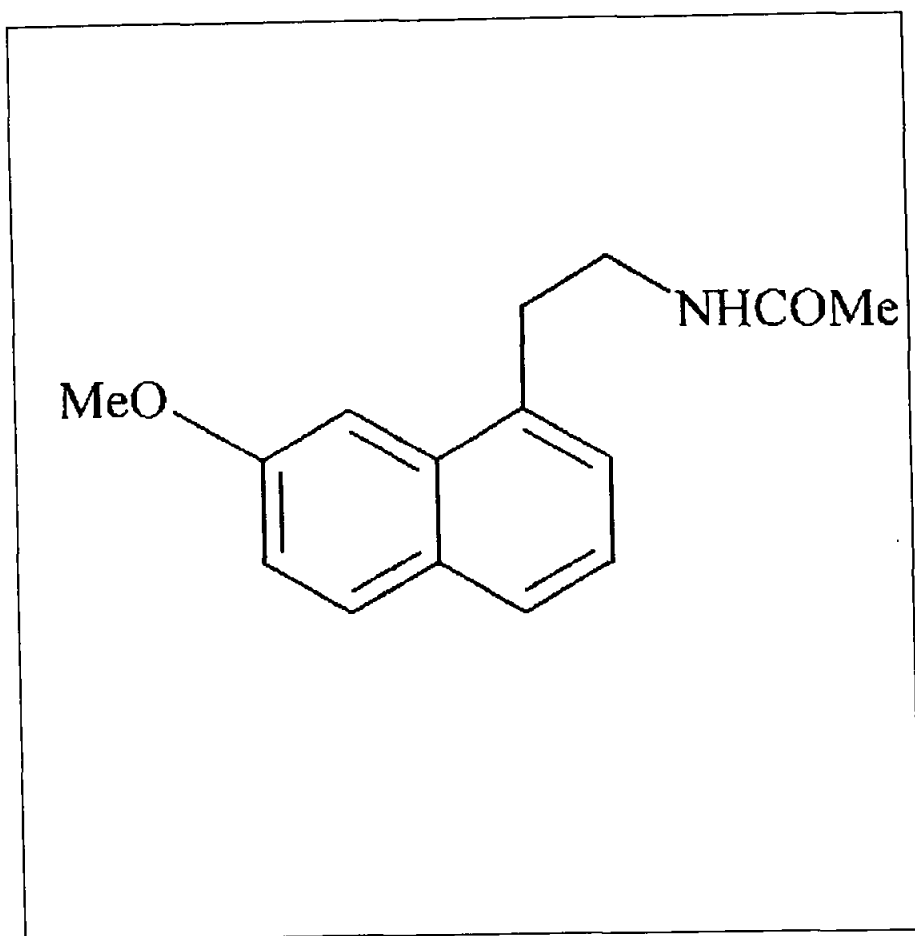
4. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de Níquel de Raney utilizada en la reacción está comprendida entre 10% y 20% másico.
5. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el medio de reacción en la reacción contiene etanol y/o agua.

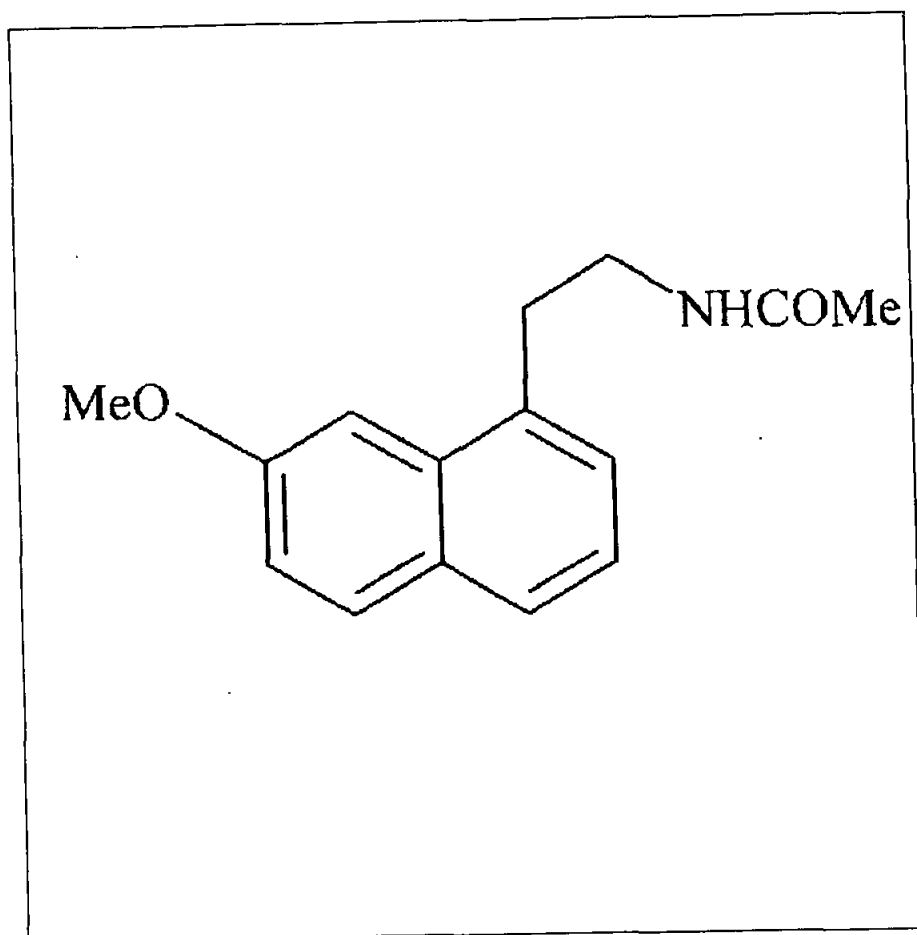
ANEXO No. 4

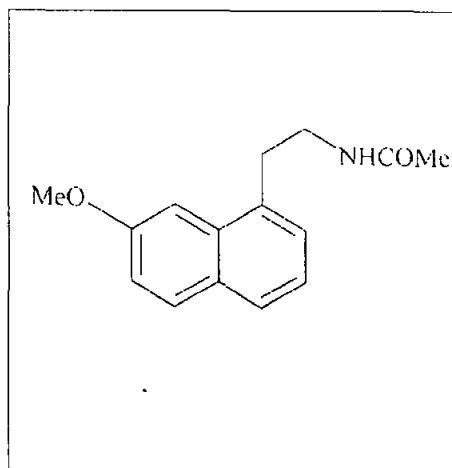
ARTE FINAL 12X12 Y 6X6 CM.

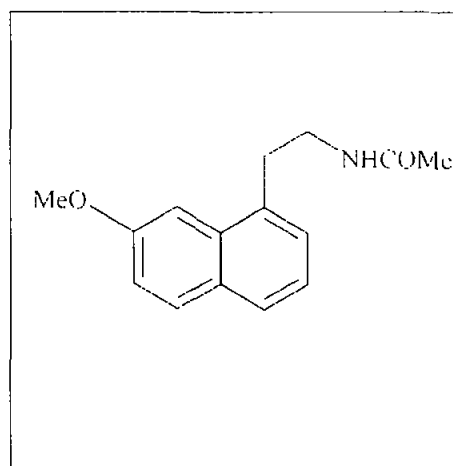
NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER









ANEXO No. 5

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

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

110. 09-080222- -00000-0000

Fecha 2: 09-07-31 18 15 24 Dep 2: 20 NUECREACION

1ra 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO

cl 411 REPRESENTACION Folio 81

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

IBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 56,737

HA : JULIO 31 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

I. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

IBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

26

ANEXO No. 6

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

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

27

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080222-0000(-0000)

Fec: 2009-07-31 18 15 24 Dep 2020 NUECREACION
Tra: PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios 81

NIT: 800176089-2

IBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 56,738
HA : JULIO 31 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

1. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	B2 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	151,000.00
	TOTAL :	\$ 151,000.00

: CIENTO CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

IBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

28



REPÚBLICA FRANCESA



Patente

de invención

Certificado de utilidad

COPIA OFICIAL

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

28 ABRIL 2009

Hecho en París, el _____

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

Martine PLANCHE



INSTITUTO
NACIONAL DE
LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL
de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

INPI DIRECT
3825 83 85 87

1 53 04 52 65

PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la Propiedad Intelectual-Libro VI



PETICIÓN DE CONCESIÓN

página 1/2

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra DB 540 @ W / 010905

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS

05/08/2008

75 INPI - Paris SP34

INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
POR EL INPI **08/04463**

PRESENTACIÓN
A POR EL INPI **5 AGOSTO 2008**

Referencias para este expediente:
a) 20098-P6

1 NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO
A QUIEN DEBE DIRIGIRSE LA CORRESPONDENCIA

LES LABORATOIRES SERVIER
Direction Brevets
12 place de La Défense
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCIA

Entrega de una presentación por fax

☐ N° otorgado por el INPI al fax

PO DE SOLICITUD

Marcar una de las 4 casillas siguientes

Solicitud de patente



Solicitud de certificado de utilidad



Solicitud divisional



Solicitud de patente inicial
Solicitud de certificado de utilidad inicial



N°

Fecha ____/____/____



N°

Fecha ____/____/____

Transformación de una solicitud de
patente europea Solicitud de patente
inicial



N°

Fecha ____/____/____

TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)

Nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina

DECLARACIÓN DE PRIORIDAD PETICIÓN DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD ANTERIOR FRANCESA

País u organización

Fecha ____/____/____

N°

País u organización

Fecha ____/____/____

N°

País u organización

Fecha ____/____/____

N°

☐ Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el impreso "Continuación"

SOLICITANTE (marcar una de las dos casillas)

☒ Persona jurídica

☐ Persona física

Apellidos o denominación social

LES LABORATOIRES SERVIER

Nombre

Forma de sociedad

N° SIREN

CÓDIGO APE-NAF

Dirección

Calle

12 place de La Défense

Código postal y ciudad

92415

COURBEVOIE Cedex

País

FRANCIA

Nacionalidad

FRANCESA



PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD

PETICIÓN DE CONCESIÓN

BR2

página 2/2

FECHA DE ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS

05/08/2008LUGAR **75 INPI - Paris SP34**Nº DE REGISTRO NACIONAL **08/04463**

OTORGADO POR EL INPI

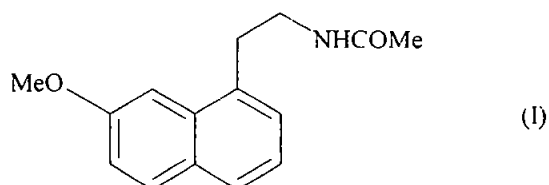
DB 540 @ W /010905

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

1^{er} depósito

- 1 -

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



5

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

10

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

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

15

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

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

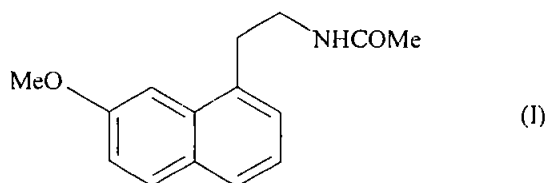
En la patente EP 1 564 202, la solicitante ha puesto a punto una nueva vía de síntesis mucho más eficiente e industrializable, solamente en cuatro etapas, y que permite obtener la agomelatina de forma muy reproducible en una forma cristalina bien definida.

La solicitante ha continuado ahora sus investigaciones y ha puesto a punto un nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina aún más eficiente que el descrito en la técnica anterior : la agomelatina se obtiene directamente a partir de (7-metoxi-1-naftil) acetonitrilo, lo que permite una síntesis completa realizable en tres etapas solamente a partir de la 7-metoxi-1-tetralona. Este nuevo procedimiento permite obtener la agomelatina de forma reproducible y sin necesitar una purificación laboriosa, con una pureza que es compatible con su utilización como principio activo farmacéutico.

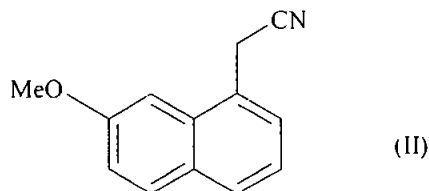
La ganancia de una o varias etapas en un procedimiento de síntesis es siempre buscada por la industria porque permite una ganancia de tiempo, de rendimiento y consecuentemente un coste final menor. Sin embargo, la reducción del número de etapas en una síntesis no es un ejercicio trivial sobre todo cuando están en juego cantidades industriales : dos etapas agrupadas en una ven a aumentar el número y la cantidad de reactivos presentes, y debido a la mayor complejidad de la mezcla, la purificación del producto de la reacción se vuelve más difícil. Finalmente, la probabilidad de ver aparecer productos secundarios debido al mayor número de reactivos presentes al mismo tiempo es mayor.

La solicitante ha puesto a punto actualmente un procedimiento industrial que permite obtener la agomelatina directamente a partir de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo.

Más específicamente, la presente invención 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.

El compuesto de fórmula (II) se obtiene por reacciones clásicas de la química orgánica. El compuesto de fórmula (II) puede obtenerse por ejemplo por condensación del ácido cianoacético sobre la 7-metoxi-tetralona y oxidación del producto de condensación, así como se describe en las patentes EP1564204 y EP1564205.

De forma preferente, la transformación del compuesto de fórmula (II) en compuesto de fórmula (I) según la invención se realiza bajo una presión mínima de 5 bares, y más preferentemente se realiza con una presión comprendida entre 10 bares y 50 bares de hidrógeno.

Ventajosamente la transformación del compuesto de fórmula (II) en compuesto de fórmula (I) según la invención se realiza entre 25°C y 90°C, y más particularmente entre 50°C y 70°C.

La cantidad de Níquel de Raney utilizada en la reacción de transformación del compuesto de fórmula (II) en compuesto de fórmula (I) es como mínimo 5% másico y más preferentemente comprendida entre 10% y 20% másico.

El medio de reacción de la reacción de transformación del compuesto de fórmula (II) en compuesto de fórmula (I) contiene preferentemente uno o varios disolventes próticos

polares como etanol, ácido acético o agua. El medio de reacción contiene además opcionalmente acetato de sodio.

Este procedimiento es particularmente interesante por las razones siguientes :

- 5 - permite obtener a escala industrial el compuesto de fórmula (I) en una sola etapa a partir de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo con excelentes rendimientos superiores a 85%. Este nuevo procedimiento permite así el acceso al compuesto de fórmula (I) en 3 etapas solamente a partir de la 7-metoxi-tetralona ;
- el compuesto de fórmula (I) obtenido presenta de forma reproducible las características de la forma cristalina descrita en la patente EP1564202 ;
- 10 - las condiciones de operación puestas a punto permiten minimizar la formación del producto secundario mayoritario de la reacción : *N,N*-bis[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, que proviene de la dimerización entre dos intermedios de la reacción. Era en efecto muy difícil considerar a priori la obtención directa del compuesto de fórmula (I) a partir de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo en condiciones
- 15 de pureza compatibles con su utilización farmacéutica posterior, precisamente por la existencia de esta reacción secundaria cuya proporción aumenta de forma dramática cuando la reacción se realiza « one pot ». Han sido necesarios estudios largos y minuciosos de las condiciones de operación para llegar a una tasa de impureza en compuesto dimerizado aceptable para una utilización posterior del
- 20 compuesto de fórmula (I) como medicamento.

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

Ejemplo 1 : N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida**Etapa A : (7-Metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo**

En un reactor de 670 l se introducen 85,0 kg de 7-metoxi-1-tetralona, 60,3 kg de ácido cianoacético y 15,6 kg de ácido heptanoico en tolueno en presencia de 12,7 kg de bencilamina ó 11,0 kg de anilina. El medio se lleva a reflujo. Cuando todo el sustrato de partida ha desaparecido, la disolución se enfría y se filtra. El precipitado obtenido se lava con tolueno y el filtrado obtenido se lava con una disolución de sosa 2N, y con agua hasta la neutralidad. Después de evaporar el disolvente, el sólido obtenido se recrystaliza en una mezcla etanol/agua (80/20) para dar lugar al producto del título con un rendimiento de 90% y una pureza química superior a 99%.

Punto de fusión : 48-50°C

Etapa B : (7-Metoxi-1-naftil)acetonitrilo

En un reactor de 670 l se introducen 12,6 kg de paladio sobre carbón al 5% en tolueno y se llevan a reflujo, y se añaden 96,1 kg de (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil) acetonitrilo en disolución en tolueno así como 63,7 kg de metacrilato de alilo. La reacción se continúa a reflujo y se sigue con cromatografía en fase vapor. Cuando todo el sustrato de partida ha desaparecido, el medio de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Después de evaporar el tolueno, el resto sólido obtenido se recrystaliza en una mezcla etanol/agua (80/20) para dar lugar al producto del título con un rendimiento de 91% y una pureza química superior a 99%.

Punto de fusión : 83°C

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

En un reactor de 8 l se introducen 136 g de Níquel de Raney, 2,06 l de etanol y 0,23 l de agua. Con agitación a 70°C y bajo 30 bares de hidrógeno, se añade lentamente el compuesto obtenido en la Etapa B (0,8 kg) en disolución en anhídrido acético (2,4 l). Al final de la adición, el medio de reacción se agita 1 hora bajo hidrógeno a 30 bares, el reactor se descomprime, y los jugos se filtran. Después de concentrar el medio, se cristaliza el resto en

36

1^{er} depósito

- 6 -

una mezcla etanol/agua 35/65 para dar lugar al producto del título con un rendimiento de 89% y una pureza química superior a 99%.

Punto de fusión : 108°C

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

El registro de los datos se efectuó en el difractómetro de alta resolución D8 de Bruker AXS con los parámetros siguientes : un dominio angular 3°-90° en 2θ, un paso de 0,01° y 30 s por paso. El polvo de *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida obtenido en el Ejemplo 1 se depositó sobre un soporte para un montaje en transmisión. La fuente de rayos X es un tubo de cobre ($\lambda_{CuK_{\alpha 1}} = 1,54056 \text{ \AA}$). El montaje contiene un monocromador por delante (cristal de Ge(111)) y un detector sólido resuelto en energía (MXP-D1, Moxtec-SEPH). El compuesto se cristaliza bien : el ancho de las rayas a media altura es del orden de 0,07° en 2θ.

Los parámetros siguientes se determinaron así :

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

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

La forma cristalina del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se caracteriza por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Siemens D5005

37

1^{er} depósito

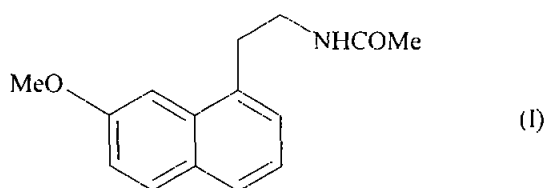
- 7 -

Bragg 2 theta, y de intensidad relativa (expresada en porcentaje respecto a la raya más intensa) :

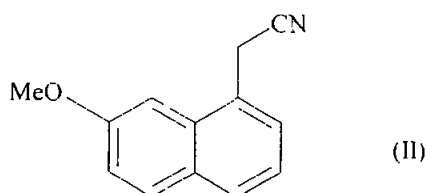
Ángulo 2 theta (°)	Distancia d inter-reticular (Å)	Intensidad (%)
9,26	9,544	23
10,50	8,419	13
15,34	5,771	24
17,15	5,165	100

REIVINDICACIONES

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



5 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.

- 10 2. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se realiza bajo una presión comprendida entre 10 bares y 50 bares de hidrógeno.
3. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se realiza entre 25°C y 90°C.

1^{er} depósito

- 9 -

4. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de Níquel de Raney utilizada en la reacción está comprendida entre 10% y 20% másico.
5. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el medio de reacción en la reacción contiene etanol, ácido acético o agua.



DEPARTAMENTO DE PATENTES

PATENTE DE INVENCION CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI



N° 11235*02

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES) Página N° 1/2

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

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Teléfono. 01 53 04 53 04 Telecopia. 01 42 93 59 30

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W / 260899

Sus referencias para este expediente (optativo)		20098-P6	
N° DE REGISTRO NACIONAL		0804463	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)			
Nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina			
EL(LOS) SOLICITANTE(S):			
LES LABORATOIRES SERVIER: 12, place de La Défense F-92415 COURBEVOIE Cedex Francia			
DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES): (Indicar arriba a la derecha << Página No. 1/1 >> Si hay mas de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		BONTEMPELLI	
Nombre		Pascal	
Dirección	Calle.	221, route du Nid de Jay	
	Código postal y ciudad	76210	BEUZEVILLE-LA-GRENIER (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		JALENQUES	
Nombre		Xavier	
Dirección	Calle	Le Clos Antoinette / Rue Ernest Caron	
	Código postal y ciudad	76170	LILLEBONNE (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		STARCK	
Nombre		Jérôme-Benoît	
Dirección	Calle	2-A, rue de la Sarre	
	Código postal y ciudad	57800	FREYMING-MERLEBACH (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)			
Courbevoie, 5 de Agosto de 2008			
Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingeniero de Patentes			



DEPARTAMENTO DE PATENTES

PATENTE DE INVENCION CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI



N° 11235*02

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES) Página N° 2/2

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

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Teléfono 01 53 04 53 04 Telecopia. 01 42 93 59 30

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W / 260999

Sus referencias para este expediente (optativo)		20098-P6	
N° DE REGISTRO NACIONAL		0804463	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)			
Nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina			
EL(LOS) SOLICITANTE(S):			
LES LABORATOIRES SERVIER: 12, place de La Défense F-92415 COURBEVOIE Cedex Francia			
DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES): (Indicar arriba a la derecha << Página No. 1/1 >> Si hay mas de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		SERY	
Nombre		Jean-Pierre	
Dirección	Calle	146, avenue du Manoir	
	Código postal y ciudad	76360	PISSY-POUILLE (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido			
Nombre			
Dirección	Calle		
	Código postal y ciudad		
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido			
Nombre			
Dirección	Calle		
	Código postal y ciudad		
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)			
Courbevoie, 5 de Agosto de 2008			
Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingeniero de Patentes			

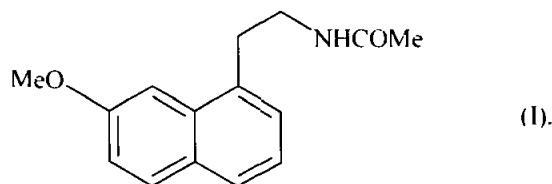
**NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS
OF AGOMELATINE**

LES LABORATOIRES SERVIER

**35, rue de Verdun
92284 SURESNES Cedex
FRANCE**

**INVENTORS : Pascal BONTEMPELLI
Xavier JALENQUES
Jérôme-Benoît STARCK
Jean-Pierre SERY**

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



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

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

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

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

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

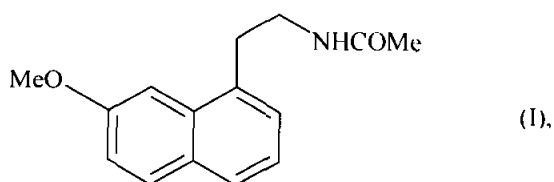
In Patent specification EP 1 564 202, the Applicant developed a new, much more effective and industrialisable synthesis route in only four steps that makes it possible to obtain agomelatine in highly reproducible manner in a well-defined crystalline form.

The Applicant has now continued his investigations and developed a new process for the synthesis of agomelatine that is even more effective than that described in the prior art: agomelatine is obtained directly starting from (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile, which makes it possible to achieve complete synthesis in only three steps starting from 7-methoxy-1-tetralone. This new process makes it possible to obtain agomelatine in reproducible manner and without requiring laborious purification, with a purity that is compatible with its use as a pharmaceutical active ingredient.

Saving one or more steps in a synthesis process is always desirable to industry because it allows a time saving, a gain in yield and, consequently, a lower final cost. However, reducing the number of steps in a synthesis procedure is not a trivial exercise, especially when industrial quantities are involved: two steps combined into one involve an increase in the number and amounts of reagents present and, owing to the increased complexity of the mixture, purification of the reaction product becomes more difficult. Finally, the probability of secondary products appearing because of the greater number of reagents that are present at the same time is very high.

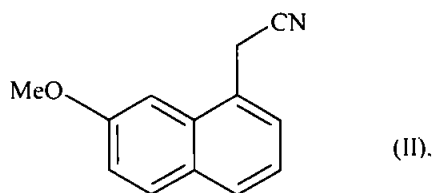
The Applicant has now developed an industrial process which makes it possible to obtain agomelatine directly, starting from (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile.

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



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

- 3 -



which is subjected to reduction by hydrogen in the presence of Raney nickel in a medium comprising acetic anhydride in a polar protic medium to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

- 5 The compound of formula (II) is obtained by customary reactions of organic chemistry. The compound of formula (II) can, for example, be obtained by condensation of cyanoacetic acid with 7-methoxy-tetralone followed by oxidation of the condensation product, as described in Patent specifications EP1564204 and EP1564205.

- 10 Preferably, conversion of the compound of formula (II) into the compound of formula (I) according to the invention is carried out under a minimum pressure of 5 bars and, more preferably, is carried out using a pressure of from 10 bars to 50 bars of hydrogen.

Advantageously, conversion of the compound of formula (II) into the compound of formula (I) according to the invention is carried out at from 25°C to 90°C and, more especially, from 50°C to 70°C.

- 15 The amount of Raney nickel used in the reaction converting the compound of formula (II) into the compound of formula (I) is at least 5 % by weight and, more preferably, from 10 % to 20 % by weight.

- 20 The reaction medium for the reaction converting the compound of formula (II) into the compound of formula (I) preferably comprises one or more polar protic solvents such as ethanol, acetic acid and/or water, and more preferably ethanol and/or water. Optionally, the reaction medium additionally contains sodium acetate.

This process is especially valuable for the following reasons:

- it makes it possible to obtain the compound of formula (I) on an industrial scale in a single step, starting from (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile, in excellent yields of more than 85 %; this new process accordingly allows the compound of formula (I) to be produced in only 3 steps starting from 7-methoxy-tetralone;
- the compound of formula (I) obtained has, in reproducible manner, the characteristics of the crystalline form described in Patent specification EP1564202;
- the operating conditions that have been developed make it possible to minimise formation of the major secondary product of the reaction: *N,N*-bis[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, which originates from dimerisation between two reaction intermediates; *a priori* it was in fact very difficult - in view of the very existence of this secondary reaction which dramatically increases in magnitude when the reaction is carried out as a "one-pot" reaction - to envisage directly obtaining the compound of formula (I) starting from (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile under purity conditions that are compatible with its subsequent pharmaceutical use; lengthy and highly detailed studies of the operating conditions were necessary in order to arrive at an impurity level for the dimerised compound that is acceptable for subsequent use of the compound of formula (I) as a medicament.

The Examples hereinbelow illustrate the invention but do not limit it in any way.

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

Step A: (7-Methoxy-3,4-dihydro-1-naphthyl)acetonitrile

There are introduced into a 670 litre reactor 85.0 kg of 7-methoxy-1-tetralone, 60.3 kg of cyanoacetic acid and 15.6 kg of heptanoic acid in toluene in the presence of 12.7 kg of benzylamine (or 11.0 kg of aniline). The mixture is heated at reflux. When all the starting

washed with toluene and then the filtrate obtained is washed with 2N sodium hydroxide solution and then with water until neutrality. After evaporating off the solvent, the solid obtained is recrystallised from an ethanol/water (80/20) mixture to yield the title product in a yield of 90 % and with a chemical purity of more than 99 %.

5 Melting point: 48-50°C

Step B: (7-Methoxy-1-naphthyl)acetonitrile

10 There are introduced into a 670 litre reactor 12.6 kg of 5 % palladium-on-carbon in toluene, which is heated at reflux; then 96.1 kg of (7-methoxy-3,4-dihydro-1-naphthyl)acetonitrile dissolved in toluene are added and also 63.7 kg of allyl methacrylate. The reaction is continued at reflux and is monitored by vapour phase chromatography. When all the starting substrate has disappeared, the reaction mixture is cooled to ambient temperature and then filtered. After evaporating off the toluene, the solid residue obtained is recrystallised from an ethanol/water (80/20) mixture to yield the title product in a yield of 91 % and with a chemical purity of more than 99 %.

15 Melting point: 83°C

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

20 There are introduced into an 8 litre reactor 136 g of Raney nickel, 2.06 litres of ethanol and 0.23 litre of water. Whilst stirring at 70°C and under 30 bars of hydrogen, the compound obtained in Step B (0.8 kg), dissolved in acetic anhydride (2.4 litres), is added slowly. At the end of the addition, the reaction mixture is stirred for 1 hour under hydrogen at 30 bars; the reactor is then subjected to decompression and the liquors are filtered. After concentrating the mixture, the residue is crystallised from an ethanol/water 35/65 mixture to yield the title product in a yield of 89 % and with a chemical purity of more than 99 %.

Melting point: 108°C

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

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

The following parameters were accordingly determined:

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

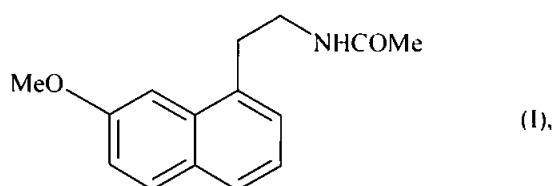
Example 3 : Determination, by means of the X-ray powder diffraction diagram, of the crystalline form of the *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide compound obtained in Example 1

The crystalline form of the compound obtained in Example 1 is characterised by the following X-ray powder diffraction diagram, measured using a Siemens D5005 diffractometer (copper anticathode) and expressed in terms of interplanar distance d , Bragg's angle 2θ , and relative intensity (expressed as a percentage in relation to the most intense line):

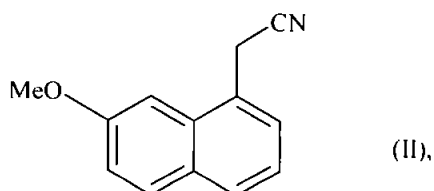
Angle 2 theta (°)	Interplanar distance d (Å)	Intensity (%)
9.26	9.544	23
10.50	8.419	13
15.34	5.771	24
17.15	5.165	100

CLAIMS

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



characterised in that there is reacted (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile of
5 formula (II):



which is subjected to reduction by hydrogen in the presence of Raney nickel in a medium comprising acetic anhydride in a polar protic medium to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

- 10 2. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the reaction is carried out under a pressure of from 10 bars to 50 bars of hydrogen.
3. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the reaction is carried out at from 25°C to 90°C.

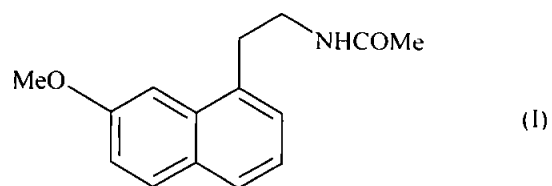
4. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the amount of Raney nickel used in the reaction is from 10 % to 20 % by weight.
- 5 5. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the reaction medium for the reaction comprises ethanol and/or water.

52

ABSTRACT

**NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS
OF AGOMELATINE**

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



53

ANEXO No. 7

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

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER



SA

d'invention

Certificat d'utilité

COPIE OFFICIELLE

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

Fait à Paris, le 28 AVR. 2009

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

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

Martine PLANCHE



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

Pour vous informer : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*05

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

BR1

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

REMISE DE LA REQUÊTE DATE 05/08/2008 LIEU 75 INPI - Paris SP34 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI 08/04463 DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 05 AOUT 2008		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12 place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 20098-P6			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE Demande de brevet Demande de certificat d'utilité Demande divisionnaire <i>Demande de brevet mutuelle</i> <i>ou demande de certificat d'utilité mutuelle</i> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		Cochez l'une des 4 cases suivantes ☒ ☐ ☐ ☐ N° _____ Date _____ N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveau procédé de synthèse de l'agomélatine.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ ☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		☒ Personne morale ☐ Personne physique	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF Domicile ou siège Nationalité N° de téléphone (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		LES LABORATOIRES SERVIER _____ 12 place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE FRANÇAISE 01.55.72.60.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13 ☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

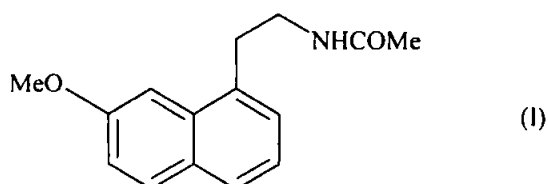
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DE 05/08/2008 DATE 75 INPI - Paris SP34 LIEU N° D'ENREGISTREMENT 08/04463 NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI		Reserve à l'INPI	DB 540 @W/010905
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom Prénom Cabinet ou Société Nationalité N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		KUEHM-CAUBERE Catherine LES LABORATOIRES SERVIER FRANCAISE 12 Place de La Défense 92 415 COURBEVOIE Cedex FRANCE 01.55.72.60.00 01.55.72.72.13	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques ☐ Oui ☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) ☒ Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8) ☐	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES (cf. Notice explicative Rubrique 9)		☐ Personne(s) physique(s) ☐ PME ☐ Organisme à but non lucratif dans le domaine de l'enseignement ou de la recherche	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences ☐ ☐	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE DE L'INPI	

- 1 -

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



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

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

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

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

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

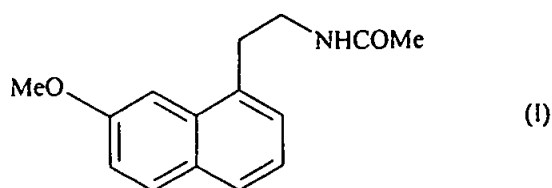
Dans le brevet EP 1 564 202, la demanderesse a mis au point une nouvelle voie de synthèse beaucoup plus performante et industrialisable, en seulement quatre étapes, et permettant d'obtenir l'agomélatine de façon très reproductible sous une forme cristalline bien définie.

- 5 La demanderesse a maintenant poursuivi ses investigations et mis au point un nouveau procédé de synthèse de l'agomélatine encore plus performant que celui décrit dans l'art antérieur : l'agomélatine est obtenu directement à partir du (7-méthoxy-1-naphtyl) acétonitrile, ce qui permet une synthèse complète réalisable en trois étapes seulement à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone. Ce nouveau procédé permet d'obtenir l'agomélatine de
- 10 façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, avec une pureté qui est compatible avec son utilisation comme principe actif pharmaceutique.

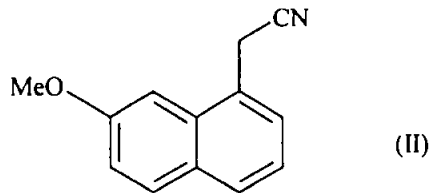
- Le gain d'une ou plusieurs étapes dans un procédé de synthèse est toujours recherché par l'industriel puisqu'il permet un gain de temps, de rendement et par conséquent un coût final moindre. Cependant, la réduction du nombre d'étapes dans une synthèse n'est pas un
- 15 exercice trivial surtout lorsque des quantités industrielles sont en jeu : deux étapes rassemblées en une voient le nombre et la quantité de réactifs en présence augmenter, et du fait de la complexification du mélange, la purification du produit de la réaction devient plus difficile. Enfin, la probabilité de voir apparaître des produits secondaires du fait du plus grand nombre de réactifs en présence en même temps est très forte.

- 20 La demanderesse a présentement mis au point procédé industriel permettant d'obtenir l'agomélatine directement à partir du (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile.

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



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



5 que l'on soumet à une réduction par l'hydrogène en présence de Nickel de Raney dans un milieu contenant de l'anhydride acétique dans un milieu protique polaire, pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

Le composé de formule (II) est obtenu par des réactions classiques de la chimie organique. Le composé de formule (II) peut être par exemple obtenu par condensation de l'acide cyanoacétique sur la 7-méthoxy-tétralone puis oxydation du produit de condensation, ainsi
10 que décrit dans les brevets EP1564204 et EP1564205.

De façon préférentielle, la transformation du composé de formule (II) en composé de formule (I) selon l'invention est réalisée sous une pression minimum de 5 bars, et plus préférentiellement réalisée avec une pression comprise entre 10 bars et 50 bars d'hydrogène.

15 Avantageusement la transformation du composé de formule (II) en composé de formule (I) selon l'invention est réalisée entre 25°C et 90°C, et plus particulièrement entre 50°C et 70°C.

La quantité de Nickel de Raney utilisée dans la réaction de transformation du composé de formule (II) en composé de formule (I) est au minimum de 5% massique et plus
20 préférentiellement comprise entre 10% et 20% massique.

Le milieu réactionnel de la réaction de transformation du composé de formule (II) en composé de formule (I) contient préférentiellement un ou plusieurs solvants protiques polaires comme l'éthanol, l'acide acétique ou l'eau. Le milieu réactionnel contient en outre optionnellement de l'acétate de sodium.

5 Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

- il permet d'obtenir à l'échelle industrielle le composé de formule (I) en une seule étape à partir du (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile avec d'excellents rendements supérieurs à 85%. Ce nouveau procédé permet ainsi l'accès au composé de formule (I) en 3 étapes seulement à partir de la 7-méthoxy-tétralone ;
- 10 - le composé de formule (I) obtenu présente de façon reproductible les caractéristiques de la forme cristalline décrite dans le brevet EP1564202 ;
- les conditions opératoires mises au point permettent de minimiser la formation du produit secondaire majoritaire de la réaction : le *N,N*-bis[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide, qui provient de la dimérisation entre deux intermédiaires réactionnels. Il était en effet a priori très difficile d'envisager l'obtention directe du
15 composé de formule (I) à partir du (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile dans des conditions de pureté compatibles avec son utilisation ultérieure pharmaceutique, du fait même de l'existence de cette réaction secondaire dont la proportion augmente de façon dramatique lorsque la réaction est réalisée « one pot ». Des études longues
20 et minutieuses des conditions opératoires ont été nécessaires pour arriver à un taux d'impureté en composé dimérisé acceptable pour une utilisation ultérieure du composé de formule (I) en tant que médicament.

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

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

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

- 5 -

Dans un réacteur de 670 l sont introduits 85,0 kg de 7-méthoxy-1-tétralone, 60,3 kg d'acide cyanoacétique et 15,6 kg d'acide heptanoïque dans du toluène en présence de 12,7 kg de benzylamine ou 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 90% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 48-50°C

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

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

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

Dans un réacteur de 8 l sont introduits 136 g de Nickel de Raney, 2,06 l d'éthanol et 0,23 l d'eau. Sous agitation à 70°C et sous 30 bars d'hydrogène, le composé obtenu au Stade B (0,8 kg) en solution dans l'anhydride acétique (2,4 l) est ajouté lentement. A la fin de l'addition, le milieu réactionnel est agité 1 heure sous hydrogène à 30 bars, puis le réacteur est décompressé, et les jus sont filtrés. Après concentration du milieu, on cristallise le résidu dans un mélange éthanol/eau 35/65 pour conduire au produit du titre avec un rendement de 89% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 108°C

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

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

Le composé est bien cristallisé : la largeur des raies à mi-hauteur est de l'ordre de 0,07° en 2θ. Les paramètres suivants ont ainsi été déterminés :

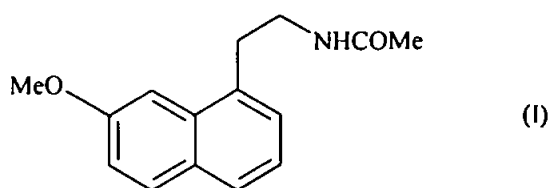
- maille cristalline monoclinique,
- paramètres de maille : $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$, $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^\circ$
- groupe d'espace : $P2_1/n$
- nombre de molécules dans la maille : 8
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$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

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

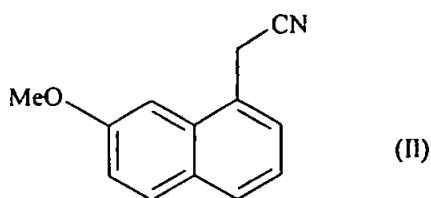
La forme cristalline du composé obtenu dans l'Exemple 1 est caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d , d'angle de Bragg 2 θ, et d'intensité relative (exprimée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

- 7 -

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

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

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



que l'on soumet à une réduction par l'hydrogène en présence de Nickel de Raney dans
un milieu contenant de l'anhydride acétique dans un milieu protique polaire, pour
conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

- 0
- 2.** Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en
ce que la réaction est réalisée sous une pression comprise entre 10 bars et 50 bars
d'hydrogène.
- 3.** Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en
ce que la réaction est réalisée entre 25°C et 90°C.

- 9 -

4. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la quantité de Nickel de Raney utilisée dans la réaction est comprise entre 10% et 20% massique.
5. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le milieu réactionnel de la réaction contient de l'éthanol, de l'acide acétique ou de l'eau.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

15, rue de Saint Pétersbourg
90000 Paris Cedex 08
téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.

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

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DE 113*W / 260899

Des références pour ce dossier

(facultatif)

20098-P6

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

080/463

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveau procédé de synthèse de l'agomélatine.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

LES LABORATOIRES SERVIER : 12, place de La Défense F-92415 COURBEVOIE Cedex France

DESIGNER(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		BONTEMPELLI	
Prénoms		Pascal	
Adresse	Rue	221, route du Nid de Jay	
	Code postal et ville	76210	BEUZEVILLE-LA-GRENIER (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		JALENQUES	
Prénoms		Xavier	
Adresse	Rue	Le Clos Antoinette / Rue Ernest Caron	
	Code postal et ville	76170	LILLEBONNE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		STARCK	
Prénoms		Jérôme-Benoît	
Adresse	Rue	2-A, rue de la Sarre	
	Code postal et ville	57800	FREYMING-MERLEBACH (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE Nom et qualité du signataire Courbevoie, Le 5 Août 2008 Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			

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



BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
 Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
 N° 11 235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

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

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.

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

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

os références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	20098-P6
° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0804463

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveau procédé de synthèse de l'agomélatine.

E(S) DEMANDEUR(S) :

LES LABORATOIRES SERVIER : 12, place de La Défense F-92415 COURBEVOIE Cedex France

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		SERY	
Prénoms		Jean-Pierre	
Adresse	Rue	146, avenue du Manoir	
	Code postal et ville	76360	PISSY-POUILLE (France)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Courbevoie, Le 5 août 2008 Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			

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

ANEXO No. 8

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

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

ASSIGNMENT OF RIGHTS

Witnesseth hereby, the Assignment of Rights Agreement entered into by and between **Pascal BONTEMPELLI**, **Xavier JALENQUES**, **Jérôme-Benoît STARCK**, **Jean-Pierre SERY** domiciled for these purposes in France on the one hand and on the other hand, **LES LABORATOIRES SERVIER**, domiciled for these purposes in France, duly represented by **Christine BRUNEL** in the following terms and conditions:

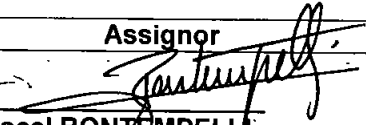
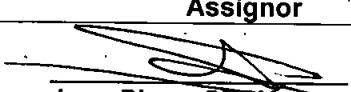
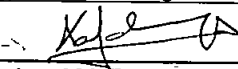
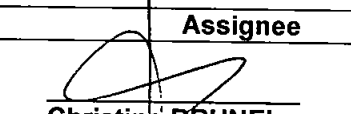
PREAMBLE

1. **Pascal BONTEMPELLI**, **Xavier JALENQUES**, **Jérôme-Benoît STARCK**, **Jean-Pierre SERY** are the authors of the patent
"NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF AGOMELATINE"
2. **Pascal BONTEMPELLI**, **Xavier JALENQUES**, **Jérôme-Benoît STARCK**, **Jean-Pierre SERY** have decided to assign all their rights over the patent referred in the above-mentioned clause.
3. **LES LABORATOIRES SERVIER**, wishes to acquire the rights for the economic exploitation of the design referred to in clause 1).

AGREEMENTS

1. **Pascal BONTEMPELLI**, **Xavier JALENQUES**, **Jérôme-Benoît STARCK**, **Jean-Pierre SERY** assign in favor of **LES LABORATOIRES SERVIER**, without reserve and limitation whatsoever, all their rights over the patent referred to in clause 1) of the Preamble.
2. The assignment is made on gratuitous basis.
3. Both parties agree that **ESTRATEGIA JURIDICA** can file the application for registration of the patent referred to in clause 1) of the Preamble, before the Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

In witness whereof, this document is executed at **Suresnes**, On **June 19**, 2009.

Assignor 1.  Pascal BONTEMPELLI F-76210 BEUZEVILLE-LA-GRENIER FRANCE	Assignor 4.  Jean-Pierre SERY F-76360-PISSY-POVILLE FRANCE
Assignor 2.  Xavier JALENQUES F-76190 SAINT AUBIN DE CRETOT FRANCE	Assignor
Assignor 3.  Jérôme-Benoît STARCK F-92500 RUEIL-MALMAISON FRANCE	
Assignor	Assignee 1.  Christine BRUNEL proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

Vu pour la certification

matérielle de

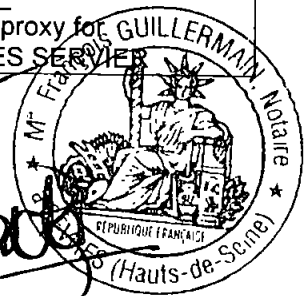
la signature de **P. BONTEMPELLI**

apposée ci-contre **X. JALENQUES**

J. B. STARCK

J. P. SERY

C. BRUNEL



APOSTILLE *Colombie*

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. à été signé par *M. F. GUILLERDAIN*

3. agissant en qualité de *Notaire*

4. est revêtu du sceau/timbre de *son étude*

A. SEVRES

Attesté

5. à *VERSAILLES*

6. le *18 JUIN 2005*

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

8. sous le n° *19 651/08*

9. sceau :

10. Signature : *[Signature]*



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

CESIÓN DE DERECHOS

Por la presente se deja constancia de la Cesión de Derechos celebrada por y entre **Pascal BOMPTELLI; Xavier PALENQUES, Jérôme-Benoît STARCK, Jean-Pierre SERY**, domiciliados a efectos del presente documento en Francia, por una parte, y **LES LABORATOIRES SERVIER**, domiciliados a efectos del presente documento en Francia y debidamente representados por **Christine BRUNEL**, en los siguientes términos y condiciones:

PREÁMBULO

- 1. **Pascal BOMPTELLI; Xavier PALENQUES, Jérôme-Benoît STARCK, Jean-Pierre SERY** son los autores de la patente **“NUEVO PROCESO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA”**.
- 2. **Pascal BOMPTELLI; Xavier PALENQUES, Jérôme-Benoît STARCK, Jean-Pierre SERY** han decidido ceder todos sus derechos en la patente a la que se refiere la cláusula anterior.
- 3. **LES LABORATOIRES SERVIER** desea adquirir los derechos de explotación económica del diseño al que se refiere la cláusula 1).

ACUERDOS

- 1. **Pascal BOMPTELLI; Xavier PALENQUES, Jérôme-Benoît STARCK, Jean-Pierre SERY** ceden a favor de **LES LABORATOIRES SERVIER**, sin reservas ni limitaciones de ninguna índole, todos sus derechos en la patente a la que se refiere la cláusula 1) del Preámbulo.
- 2. La cesión se hace a título gratuito.
- 3. Ambas partes acuerdan que **ESTRATEGIA JURÍDICA** podrá presentar la solicitud de registro de la patente a la que se refiere la cláusula 1) del preámbulo ante la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

En constancia, el presente documento se celebra en *Suresnes* el *19 de junio de 2009*.

Cedente	Cedente
1. <i>[Firmado]</i> Pascal BOMPTELLI F-76210 BEUZEVILLE-LA-GRENIER FRANCIA	4. <i>[Firmado]</i> Jean-Pierre SERY F-76360 PISSY-POVILLE FRANCIA
Cedente	
2. <i>[Firmado]</i> Xavier PALENQUES F-76190 SAINT AUBIN DE CRETOT FRANCIA	
Cedente	
3. <i>[Firmado]</i> Jérôme-Benoît STARCK F-92500 RUEIL-MALMAISON FRANCIA	
Cedente	Cesionario
	1. <i>[Firmado]</i> Christine BRUNEL , Apoderada de LES LABORATOIRES SERVIER

Firma y Sello de M^{re}. François GUILLERMAIN, Notario de SÈVRES (Hauts-de-Seine), República Francesa

Esto para la certificación material de las firmas de los Sres. P. BOMPTELLI, X. PALENQUES, J. B. TACK, J. P. SERY, C. BRUNEL, estampadas en este documento.

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

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

65

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado François Guillermain; actuando en calidad de Notario; con el sello de la oficina del Notario en Sèvres; certificado en Versailles; el 18 de junio de 2009; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles; 1 página; bajo el número 13661/2009; firma (ilegible).

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

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 27 de julio de 2009.


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

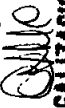
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

944114

Germán Fonseca
LOTA FOLIA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 JUL 30 A 747


JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

ЗМУА 32 01
ОАУЛІІА2НО923Н
ОТХАТ 13Н

30 013121НМ
23НОІРІТХ3 23НОІСАІ3Н

111111

ГМ F A ОЕ JUL 1905

13 НЗ 32301... 1А100
АКЕРМ3230 ОІН3МНОСН
2А0А.101НІ 23НОІСНУ12А

23НОІСАІ1А03130 333В
..3.0 А1020В

68

ANEXO No. 9

INFORMACIÓN DE LOS INVENTORES.

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

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

Inventor / cedente	Domicilio
Pascal BONTEMPELLI	221, route du Nid de Jay 76210 Beuzeville-La-Grenier (Francia)
Xavier JALENQUES	1202, rue Brémare 76190 Saint Aubin de Cretot (Francia)
Jerôme-Benoît STARCK	35, rue des Chailles 92500 Rueil- Malmaison (Francia)
Jean-Pierre SERY	146, avenue du Manoir 76360 Pissy- Poville (Francia)

ANEXO No. 10

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

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

68

REPÚBLICA DE COLOMBIA

36 NOTARIA

DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

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

Calle 85 No. 10 - 74

E-mail: notaria36@gmail.com

COPIA NUMERO 48

DE LA ESCRITURA NUMERO: 15615

FECHA: 03 DE MAYO DEL AÑO 2007

ACTO O CONTRATO:

PROTOCOLIZACION Y SUSTITUCION DE PODER
OTORGANTES:

VERNOI HERNANDEZ CLAUDETTE MONIQUE y otros
GOMEZ OBREGON JOSE ALEJANDRO y otros



Certificado No. SC4403-1



Ma. del Pilar Moreno de Alvarado
NOTARIA

No

1585

AA

29817665



03 MAYO 2007

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1585

MIL QUINIENTOS OCHENTA Y CINCO ---

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

DE DOS MIL SIETE (2.007). -----

I. Acto. -----

PROTOCOLIZACIÓN DE PODER Y

SUSTITUCIÓN. -----

II.- Otorgante: -----

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

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

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

En la Ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca República de Colombia, a los tres (03) días del mes Mayo de dos mil siete (2.007), ante el Despacho de la Notaria Treinta y seis (36) del 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

Junio 20/08
30/21/22/23
24/25/26/27
28/29/30/31
en mayo

13/14/15/16/17/18/19/20/21/22/23/24/25/26/27/28/29/30/31
en mayo

Mayo 11/07
10/11/12/13/14/15/16/17/18/19/20/21/22/23/24/25/26/27/28/29/30/31
en mayo

69
Mayo 9/07
10/07
11/07
12/07
13/07
14/07
15/07
16/07
17/07
18/07
19/07
20/07
21/07
22/07
23/07
24/07
25/07
26/07
27/07
28/07
29/07
30/07
31/07
en mayo

los siguientes documentos: -----

- 1.- Poder General otorgado por la sociedad LES LABORATORIES SERVIER, a CLAUDETTE VERNOT y GUSTAVO PALACIO el cual obra en 1 folio, debidamente diligenciado y apostillado en fotocopia auténtica. -----
2. Inscripción en el Registro de Comercio y de Sociedad – Extracto del 14 de Febrero de 2.007, debidamente traducido y apostillado en fotocopias auténticas, el cual obra en ocho (8) folios útiles. -----

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

II.- SUSTITUCIÓN DE PODER.

Compareció (nuevamente): **CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ**, mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.722.517 expedida en Bogotá, y T.P. Número 57.111 DEL C.S.J., de estado civil casada con sociedad conyugal vigente, quien obra en nombre propio, obrando en mi calidad de Representante Legal de LES LABORATORIES SERVIER, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia y con domicilio en 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 reserva alguna, en la forma como quedó redactado. -----

PODER GENERAL

Yo, abajo firmado, _____
Actuando como _____
de _____
domiciliada en _____

GENERAL POWER OF ATTORNEY

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

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

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 adjutant of any party, be it to institute or follow up with those suits or proceedings or acts, (13) in general, to represent the grantor whenever it is considered convenient so as to assure that the grantor would not remain unrepresented in the matters of its interest, and (14) to obtain the protection of the grantor in your matters, which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, and (15) that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit of the facts of the case, desist, cancel, receive and renounce

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

in Cartagena
by _____

Odile OSTERMANN proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

Signature

Certification

Intervente de

Signature de Mr OSTERMANN

aprobado ci-contre

NOTARIO FLORENT GONZALEZ
ENCARGADO
7 ABR 2002
NOTARIO FLORENT GONZALEZ
ENCARGADO



Notaire
S
S
S
S
S



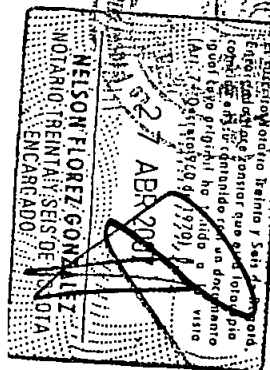
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République Française **COLOMBIE**
2. Nom du titulaire du document **YVES ROBERT**
3. Qualité du titulaire du document **NOTAIRE A**
4. Lieu de résidence du titulaire du document **SEVRES**

Attesté

VERSAILLES

5. le **2 AVR. 2007**
6. Lieu de délivrance de l'apostille **VERSAILLES**
7. Numéro de l'apostille **7823/07**
8. Signature du titulaire du document
9. Signature du notaire
10. Signature du notaire



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

71

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

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

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

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


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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
591589
FONSECA
DOCUMENTO DESPECHA
FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.
2007 ABR 27 P 2:39

El suscrito Notario Treinta y Seis de Bogotá.
Encargado. Hace constar que este facotipio
conforme en su contenido con un documento
cuyo original, ha tenido a la
vista. 24. Doy fe. 24. 1990.
27 ABR 2007
NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTÁ
ENCARGADO.

Extrait Kbis

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

IDENTIFICATION

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

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

Forme juridique : Société par actions simplifiée
Au capital de : 34 590 852,00 Euros
Adresse du siège : 22 Rue Garfield 92200 Neuilly Sur Seine
Durée de la société : Jusqu'au 30 NOVEMBRE 2047
Date d'arrêt des comptes : 30 Septembre
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif : Au Greffe du Tribunal de Commerce de ORLEANS le 28 Janvier 1949
Publication : LES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS du 29 Janvier 1949
Transfert de : ORLEANS
Dépôt de l'acte : Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE le 03 Novembre 1995 sous le numéro 25805
Publication au Greffe du nouveau siège : Journal Gazette du palais du 24 Octobre 1995

ADMINISTRATION

Président

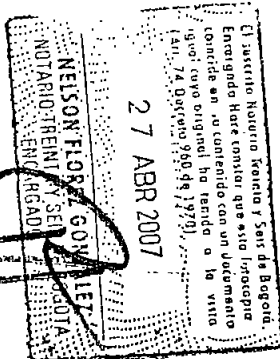
SERVIER SAS
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex
Forme juridique Société par actions simplifiée
représentée par
Monsieur SERVIER JACQUES
né(e) le 09/02/1922 à VATAN 36150
de nationalité Française
- DEMEURANT : 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY
SUR SEINE

Vice président

Monsieur LE RIDANT ALAIN VICTOR LUCIEN HENRI
né(e) le 31/10/1935 à EPINAY SUR ORGE 91360
de nationalité Française
demeurant 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Neuilly

Vice président

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





Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES 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 Seine

Commissaire aux comptes titulaire

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

Commissaire aux comptes suppléant

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

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

Origine de la société :

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

Origine du fonds :

Activité :

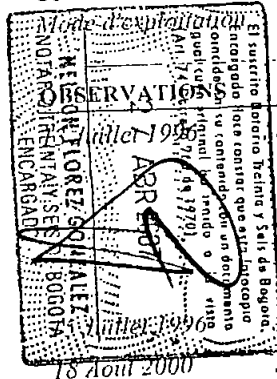
Création d'un fonds de commerce
Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques

Nom commercial :

Adresse de l'établissement principal :

Commencement d'activité le :

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



numéro 24322

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

numéro 24348

Sigle : Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -

numéro 56121

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

17 Octobre 2001

numéro 73636

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

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse :

192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine

Nom con
Activité

Commer
Origine
Précède

Déclara

Mode d'
Adresse
Nom co
Activité

Comme
Origine
de d
Adresse
Activité

Comme
Origine
Mode d

ETABL
Greffé
Etablis

Extrait

Le Greff

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 14 Février 2007

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

Déclaration de créances :

Au greffe de NANTERRE

Mode d'exploitation :

Exploitation directe

Adresse :

12 Place De La Defense 92400 Courbevoie

Nom commercial :

SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL

Activité :

EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES

Commencement d'activité le :

17 Mai 2002

Origine du fonds de commerce :

Création d'un fonds de commerce

Mode d'exploitation :

Exploitation directe

Adresse :

6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex

Activité :

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

Commencement d'activité le :

01 Septembre 2006

Origine du fonds de commerce :

Création d'un fonds de commerce

Mode d'exploitation :

Exploitation directe

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

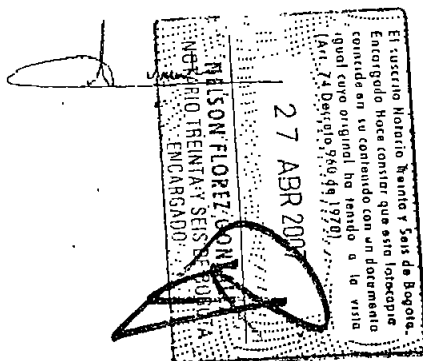
Greffe de ORLEANS (4502)

Numéro de gestion 1996 B 00646

Etablissement Secondaire

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

Le Greffier,



Fin de l'extrait



El suscrito Notario Teodoro y Sain de Bogota,
Encargado Notario suscritor que este instrumento
colocado en su contenido con un documento
igual cuyo original ha tenido
Art. 74 Decreto 960 de 1974
27 ABR 2007
NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO TRENTERA SEDES DE BOGOTA
ENCARGADO

APOSTILLE
Convention de La Haye du 5 octobre 1961
TERRITOIRE: **COLOMBIE**
NOM: **NEANT**
FONCTION: **GREFFIER**
NOM: **CONNORCE DE NANTERRE**
Attesté
VERSAILLES
le 2 AVR. 2007
7820/97
10. 8. 2007
Le Procureur General près la Cour d'Appel de Paris
confirme seulement l'authenticite de la signature, du sceau ou
du timbre du document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
correct ou que la République française approuve son contenu."

74
1585

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

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

GERMAN FONSECA CHARRRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

75

ADMINISTRACIÓN

Presidente.

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

Vicepresidente

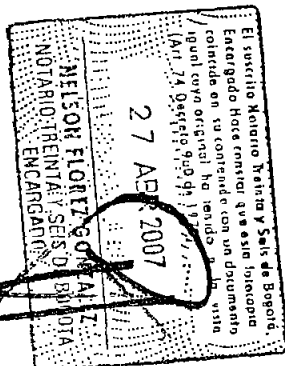
Señor LE RIDANT ALAIN VICTOR LUCIEN HENRI
nacido el 31/10/1935 en ÉPINAY SUR ORGE 91360
de nacionalidad Francesa
domiciliado en 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200
NEUILLY

Vicepresidente

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

Notario de la Corte de Apelación de París
NOTARIO ENCARGADO DE BOGOTA


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



76

Extracto Kbis

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

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

Comisario titular
de cuentas

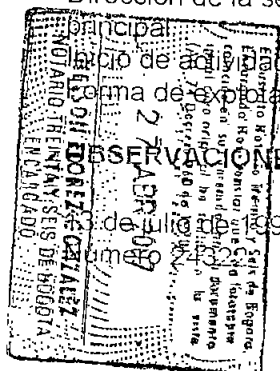
Señor DUVERNOIS STÉPHANE
nacido el 13/07/1953 en PARIS 75
111 Rue Cardinet 75017 Paris
de nacionalidad francesa
domiciliado en 111 Rue Cardinet 75017 Paris

Comisario suplente
de cuentas

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

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA ACTIVIDAD COMERCIAL

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



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

Fusión con las sociedades: Ardix 1 rue Carle Hebert
92400 Courbevoie Rcs Nanterre 318 109 907
laboratoires Biopharmaceutiques de France

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

GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINISTERIAL NO 1114

27

NO 1585

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

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

Sigla: Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -

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

17 de octubre de 2001
Número 73636

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

ESTABLECIMIENTOS DE COMPETENCIA DE LA SECRETARÍA

Dirección: 192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine


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

RECEIVED
SECRETARÍA DE BOGOTÁ
19 OCT 2003
C. J. MONTAÑA

El suscrito Notario Publico y Secretario de Bogota
Escribiendo Hace constar que este instrumento
concuerda en su contenido con el documento
igual cuyo original ha tenido a la vista
(Act. 74, 98996, 985, 35, 1990) /
27 ABR 2007
NELSON FLORES GONZALEZ
NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTÁ
VENDARGADO

78

1585

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

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

(Sello)
Tribunal de Comercio-Secretaría

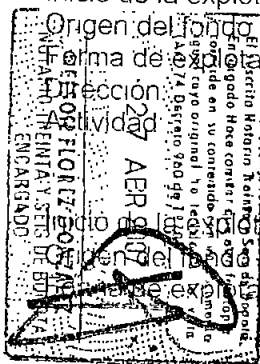
Extracto Kbis

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

Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad: Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación: 29 de junio de 2000
Origen del fondo comercial: Fondo de comercio adquirido por aporte
Anterior explotador: ORIL
n° de identificación B582080172

Declaración de acreencias:

En la Secretaría de NANTERRE
Forma de explotación: Explotación directa
Dirección: 12 Place De la Défense 92400 Courbevoie
Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad: EXPLORACIÓN 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



79

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 Nanteno; certificado en Versalles; el 2 de Abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles; bajo el número 7820/07; firma (ilegible); en 3 páginas.

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

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

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


GERMAN FONSECA CHAPARRO

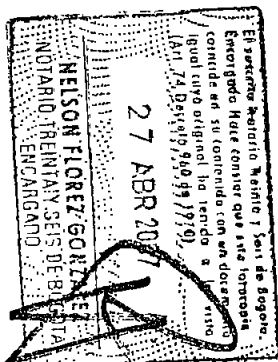
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL

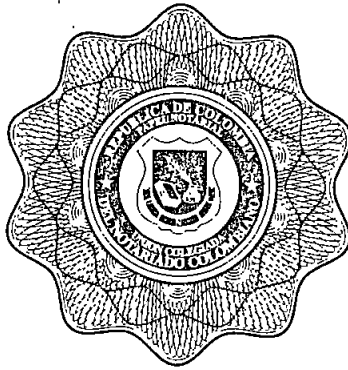
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

12 DE DICIEMBRE DE 2003

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
597594
FOLIO 1119
DOCUMENTO DESEMPENADO
FOLIOS INDICADOS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 ABR 27 P 2:41
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



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

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

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

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

\$38.110.00 -----

Se emplearon las hojas de papel notarial números: AA

29817666 -----

29817665/

Claudette Vernet
CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ

C.C.No. 51.722.517 de Bogotá

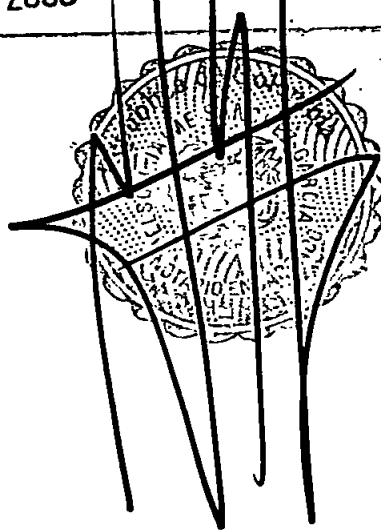
TEL.: 5310652



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

Elaborada por: Juan F.

Escritura Pública No. 1585 de fecha 3 junio 2007
ES FIEL Y Certificado yado COPIA TOMADA DE SU
ORIGINAL EN Boce / B HOJAS CON DESTINO A
Superior
EXPEDIDA EN BOGOTÁ 16 SEP 2008





NOTAS IMPORTANTES ACERCA DEL REGISTRO

Señor Usuario:

La Notaría 36 del Círculo de Bogotá D.C., Lo orienta para que usted proceda a la correspondiente inscripción en la oficina de Registro de manera rápida y dentro del término legal, evitando así, multa por extemporaneidad o improcedencia de inscripción por vencimiento de término perentorio.

COMO TRAMITAR EL REGISTRO?

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

2. Si la escritura pública se refiere a constitución de sociedad, venta o cesión de cuotas de interés social, aumento de capital o 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 casos 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 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 10
Centro: Cra. 9 No. 16-21	Tel.: 560 02
Norte: Cra. 15 No.93A-10	Tel.: 610 95
Cedritos: Av. 19 No. 140-29	Tel.: 592 70
Salitre: Calle 26 No. 68D-35	Tel.: 383 06
Cazucá: Autop. Sur No. 12-92	Tel.: 780 10
Corferias: Cra. 40 No. 22C-67	Tel.: 344 54
Paloquemao: Cra. 27 No. 15-10	Tel.: 360 35
Restrepo: Calle 16 Sur No. 16-85	Tel.: 366 11
Chapinero: Cra. 13 No. 52-30	Tel.: 211 40

Cualquier inquietud consúltela, y de inmediato le atenderemos

NOTARIA 36

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 32) Fecha (33) País		LES LABORATOIRES SERVIER	
SI	08 04463 75 INPI	05 08 2008	FRANCIA
PARIS SP34		(72) Inventor(es)	
		1. PASCAL BONTEMPELLI 2. XAVIER JALENQUES	
		3. JEROME BENOIT STARCK 4. JEAN PIERRE SERY	
		(74) Aportado:	
		JUAN PABLO SERRANO CASTILLO	
(54) Título: NUOVO PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE LA ACOMELATINA			

Resumen - Reivindicación(es): **VER ANEXOS**



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha:



Nº. 09-080222-00030 0000

Fecha 2019-07-31 18:15:24 Dep: 020 NUECREACIÓN
Tra 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folio: 81

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 83

020
Bogotá D.C.,

Autor(a)
ERRANO CASTILLO JUAN MANUEL
poderado(a) y/o Representante de
LES LABORATOIRES SERVIER

REFERENCIA	Radicación No. 9 80222
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 416
	Oficio No. 8709
	Folios 1

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

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

Úmplase
en Bogotá DC,

31 AGO. 2009

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

fernand