



SEBASTIAN

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

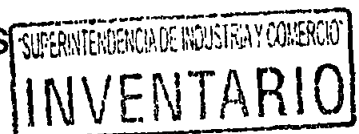


CSA673571

Organización y
Digitalización CSA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-80223

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

NOVO PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE LA AGOMELATINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C²³¹/06; C07C²⁵³/14; A61K³¹/16

71. SOLICITANTE

LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO

COURBEVOIE, CEDEX, FRANCIA

74. APODERADO

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

22. BOGOTÁ, D. C.,

JULIO DE 2009

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080223- -00000-0000

Fecha 2009-07-31 18:15:53 Dep. 2020 NUECREACION
Ira. 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios 77

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER Dirección: 12 place de La Défense, 92415 COURBEVOIE Nacionalidad o domicilio: COURBEVOIE, Cedex, Francia Lugar de constitución: Francia Teléfono: 01.55.72.60.00 Fax: 01.55.72.72.13 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO Dirección: Carrera 11 No. 86 – 32 (Oficina 101) Bogotá Teléfono: 7420191 Fax: 5300958 E-Mail: estrategia@estrategiajuridica.net		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 79.875 670 TP 124953
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: 1. Cristophe HARDOUIN 2. Jean-Pierre LECOUE. Dirección: (En hoja anexa) Nacionalidad o domicilio: (En Hoja anexa)		
5 Titulo(54): <u>NUEVO PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE LA AGOMELATINA</u>			
6 Clasificación Internacional (51): _____			
7 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>FRANCIA</u>	(32) Fecha <u>5 de agosto de 2008</u>	(31) N° de Solicitud <u>08/04464</u> 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: _____			

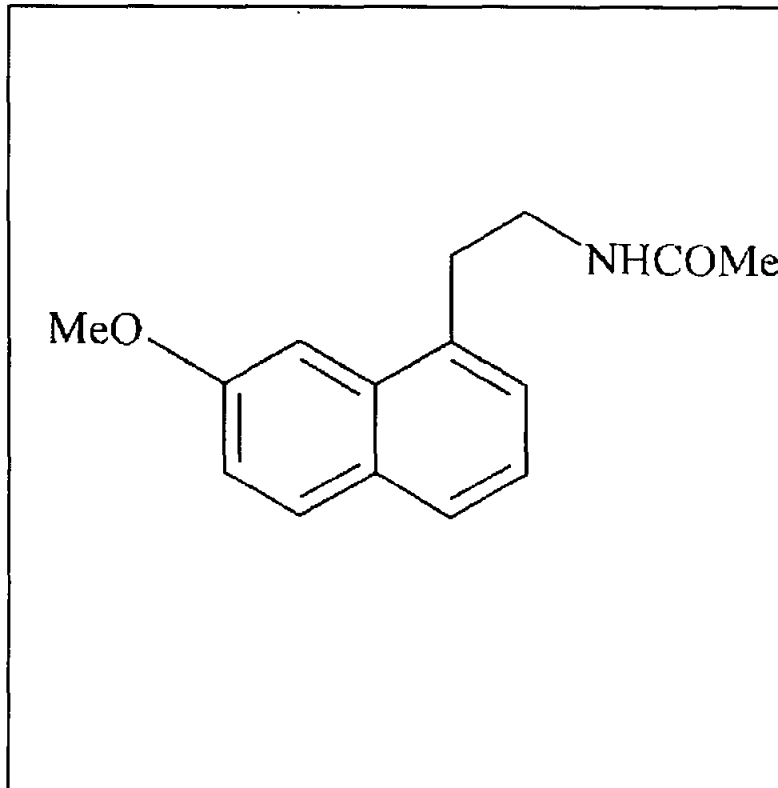
10

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 CONCESION DE LA PATENTE

NOMBRE

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

FIRMA

C.C. 19.875.670

TP. 124953

Se retornan folios 1 y 2
Tarjetas archivadas

ANEXO No. 1

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN.

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

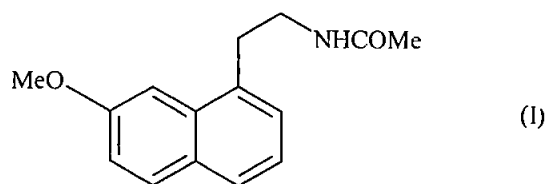
LES LABORATOIRES SERVIER

4

RESUMEN

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I)



5

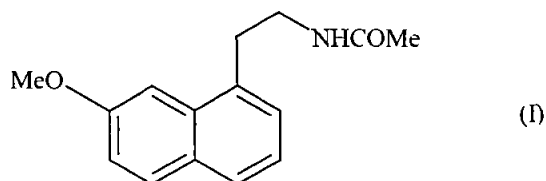
ANEXO No. 2

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SINTESIS 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 a partir de la 7-metoxi-

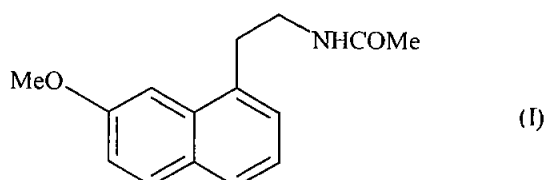
1-tetralona, y que permite obtener la agomelatina de forma muy reproducible en una forma cristalina bien definida.

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

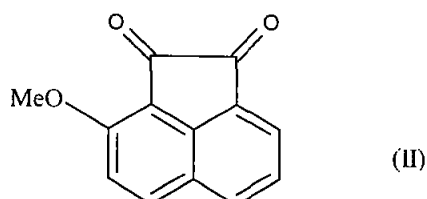
La solicitante ha continuado sus investigaciones y ha puesto a punto un nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina a partir de la 3-metoxiacenaftoquinona: esta nueva materia prima presenta la ventaja de ser simple, fácilmente accesible en grandes cantidades con costes menores. Por otra parte, la 3-metoxiacenaftoquinona presenta igualmente la ventaja de poseer en su estructura un núcleo naftaleno, lo que evita integrar en la síntesis una etapa de aromatización, etapa siempre delicada desde un punto de vista industrial.

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

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

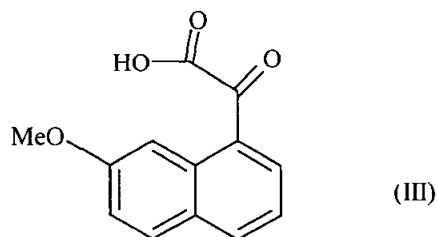


caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de una base fuerte la 3-metoxiacenaftoquinona de fórmula (II) :

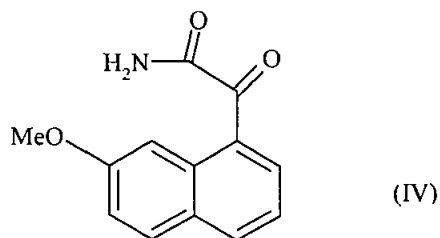


...

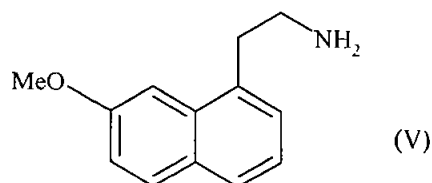
para dar lugar al compuesto de fórmula (III) :



que se pone en condiciones de aminación para dar lugar al compuesto de fórmula (IV) :



que se somete a la acción de un sistema reductor para dar lugar al compuesto de fórmula (V) :



que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y de anhídrido acético para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

El compuesto de fórmula (II) es accesible para el experto en la técnica por las reacciones químicas clásicas y/o descritas en la bibliografía.

Ventajosamente la transformación del compuesto de fórmula (II) en compuesto de fórmula (III) según la invención se realiza con NaNH_2 , $((\text{CH}_3)_3\text{-Si})_2\text{NLi}$ (LiHMDS) o $((\text{CH}_3)_3\text{-Si})_2\text{NNa}$ (NaHMDS).

La reacción de aminación se realiza preferentemente con NH_4Cl y anhídrido propilfosfónico.

9

El sistema reductor preferido durante la transformación del compuesto de fórmula (IV) en compuesto de fórmula (V) según la invención es LiAlH_4 o la pareja $\text{BH}_3\cdot\text{THF}/\text{AlCl}_3$.

Este procedimiento es particularmente interesante por las razones siguientes :

- permite obtener a escala industrial el compuesto de fórmula (I) con excelentes rendimientos a partir de una materia prima simple y poco onerosa ;
- permite evitar una reacción de aromatización porque el núcleo naftalénico está presente en el sustrato de partida ;
- finalmente, el compuesto de fórmula (I) obtenido presenta de forma reproducible las características de la forma cristalina descrita en la patente EP1564202.

El compuesto de fórmula (IV) obtenido según el procedimiento de la invención es nuevo y útil como intermedio de síntesis de la agomelatina en la que se somete a una reacción de reducción y de acoplamiento con el anhídrido acético.

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

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

Etapa A : Ácido (7-metoxi-1-naftil)(oxo)acético

En un reactor se introducen sucesivamente 4 mg de éter corona 18-crown-6 y 230 mg de NaNH_2 a una suspensión de 100 mg de 3-metoxiacenaftoquinona en 1 ml de DMSO. La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añade agua (2 ml) y una disolución de HCl 2N (3 ml). Después de dos extracciones con acetato de etilo, los disolventes se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan para dar lugar al producto del título en la forma de un sólido amarillo con un rendimiento de 88% y una pureza química superior a 94%.

Punto de fusión : 99°C

Etapa B : 2-(7-Metoxi-1-naftil)-2-oxoacetamida

En un reactor se introduce 1 g del compuesto obtenido en la Etapa A en 30 ml de acetonitrilo, se añaden 4,39 g de anhídrido propilfosfónico y 438 mg de NH_4Cl , y al final de la adición 3,8 ml de diisopropilamina a temperatura ambiente. La disolución se agita 4 horas bajo nitrógeno, los disolventes se evaporan, el resto se recoge con una disolución acuosa saturada de NaCl , y se realiza una extracción con acetato de etilo. Los disolventes se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan para dar lugar al producto del título en la forma de un sólido naranja con un rendimiento de 80% y una pureza química de 90%.

Punto de fusión : 112°C

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

En un reactor se introducen 480 mg del compuesto obtenido en la Etapa B en disolución en THF (20 ml), 2 eq de AlCl_3 , y finalmente lentamente 6 eq de la disolución $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ y el medio de reacción se agita durante 2,5 horas. Se añade agua (12 ml), 25 ml de una disolución de sosa 1N con 800 mg de sosa sólida y se realizan tres extracciones con metiltercbutiléter (20 ml). Los disolventes se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan para dar lugar al producto del título en la forma de un aceite amarillo con un rendimiento de 80% y una pureza química de 95%.

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

En un reactor se introducen 5 g del compuesto obtenido en la Etapa C y 2 g de acetato de sodio en etanol. El medio se agita, se añaden 2,3 g de anhídrido acético, el medio de reacción se lleva a reflujo y se añaden 20 ml de agua. Se deja que la reacción vuelva a temperatura ambiente y el precipitado obtenido se filtra, se lava con una mezcla etanol/agua 35/65 para dar lugar al producto del título con un rendimiento de 80% para las dos reacciones de la Etapa D 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 difractor 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 ($\lambda_{CuK_{\alpha 1}} = 1,54056 \text{ \AA}$). 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 difractor 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) :

⋮

12

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

ANEXO No. 3

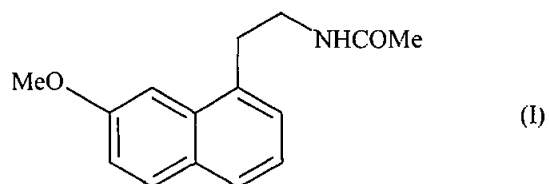
REIVINDICACIONES

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

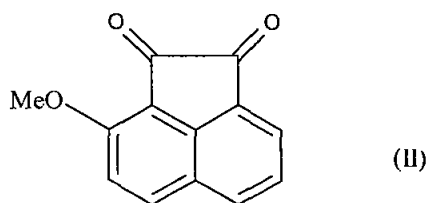
LES LABORATOIRES SERVIER

REIVINDICACIONES

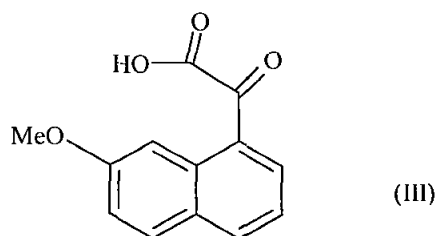
1. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I)



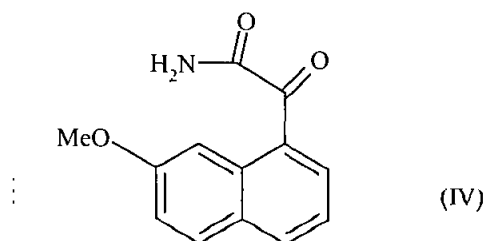
caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de una base fuerte la 3-metoxiacenaftoquinona de fórmula (II) :



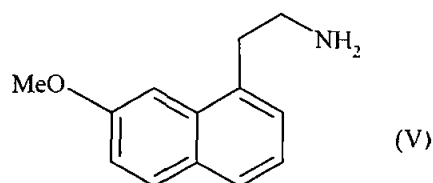
para dar lugar al compuesto de fórmula (III) :



que se pone en condiciones de aminación para dar lugar al compuesto de fórmula (IV) :



que se somete a la acción de un sistema reductor para dar lugar al compuesto de fórmula (V) :



que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y de anhídrido acético para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

2. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (II) en compuesto de fórmula (III) se realiza con NaNH_2 .
3. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 3, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (IV) en compuesto de fórmula (V) según la invención se realiza con la pareja $\text{BH}_3\cdot\text{THF}/\text{AlCl}_3$.
4. Compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 1 útil como intermedio de síntesis de la agomelatina.
5. Utilización del compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 4 para la síntesis de la agomelatina.
6. Utilización del compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 1 para la síntesis de la agomelatina.
7. Utilización del compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 1 para la síntesis de la agomelatina.

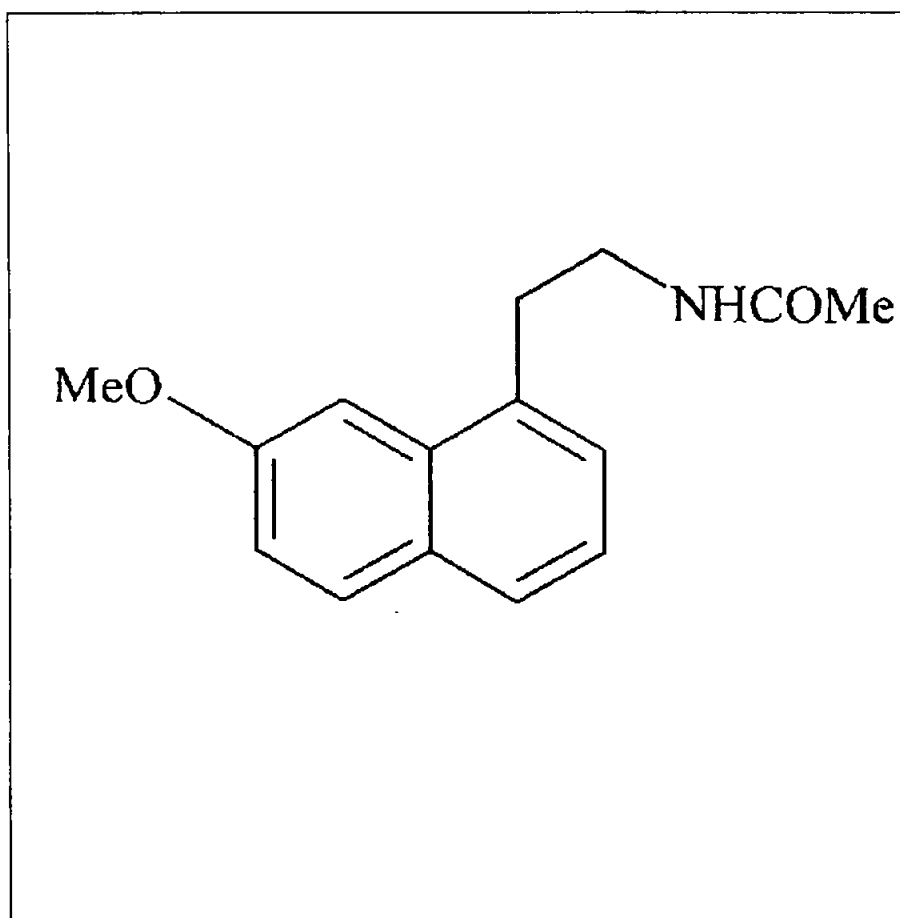
8. Procedimiento para la síntesis de la agomelatina según la reivindicación 1 empezando del compuesto de la fórmula (III) caracterizada en que el compuesto de la fórmula (III) es obtenida por medio del procedimiento de síntesis en acuerdo a cualesquiera de las reivindicaciones 1 o 2.
9. Procedimiento para la síntesis de la agomelatina según la reivindicación 1 empezando del compuesto de la fórmula (IV) caracterizada en que el compuesto de la fórmula (IV) es obtenida por medio del procedimiento de síntesis en acuerdo a cualesquiera de las reivindicaciones 1 o 2.
10. Procedimiento para la síntesis de la agomelatina según la reivindicación 1 empezando del compuesto de la fórmula (V) caracterizada en que el compuesto de la fórmula (IV) es obtenida por medio del procedimiento de síntesis en acuerdo a cualesquiera de las reivindicaciones 1 al 3.

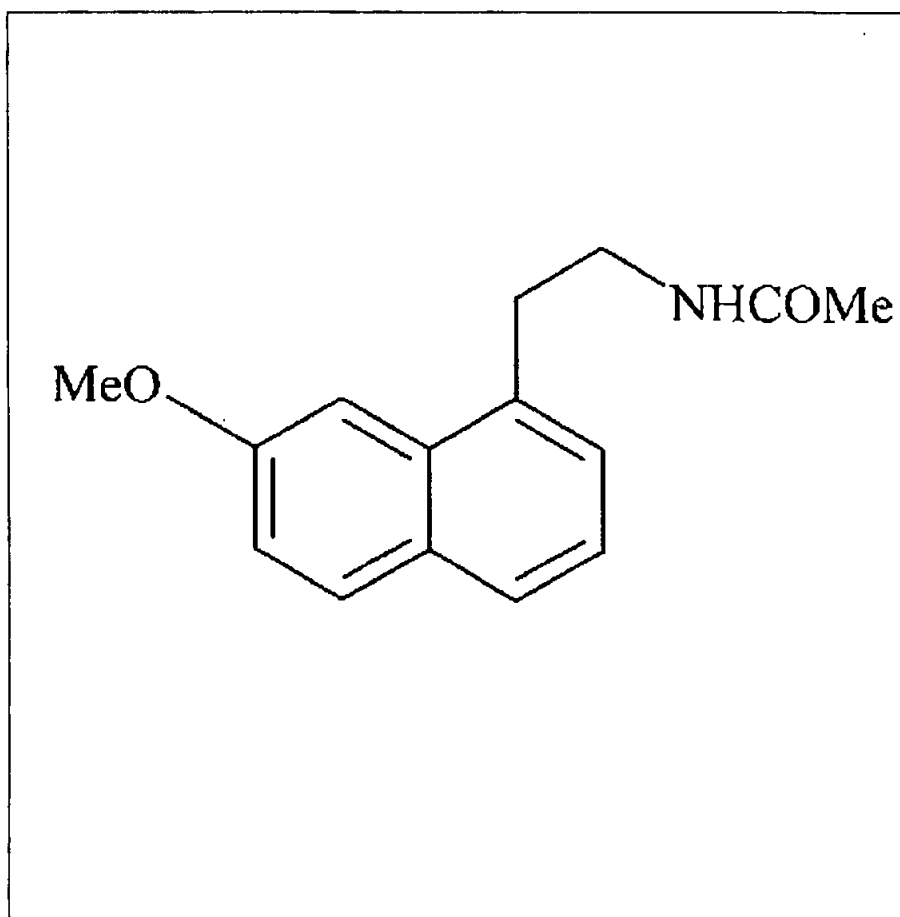
ANEXO No. 4

ARTE FINAL 12X12 Y 6X6 CM.

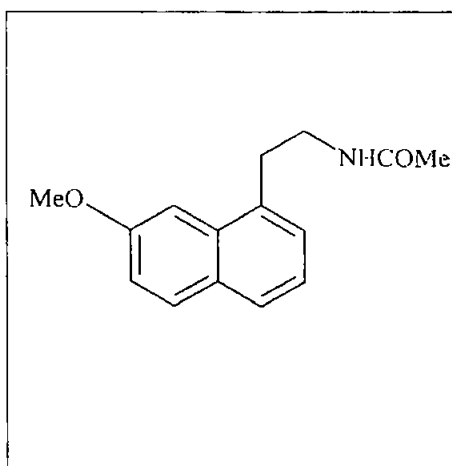
NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

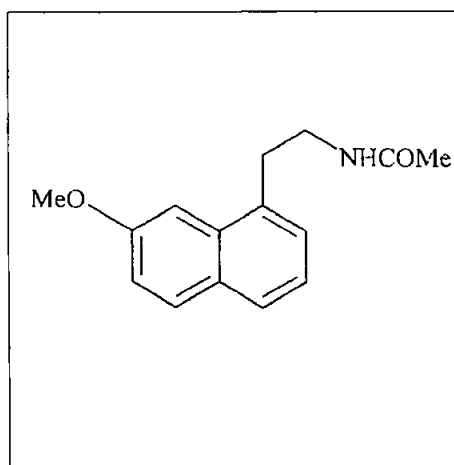
LES LABORATOIRES SERVIER





20





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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080223- -00000-0000

Fecha 2009-07-31 18 15:53 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
 Act 411 PRESENTACION Folios 77

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 56,734
 FECHA : JULIO 31 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16977516	30/07/2009	3,304,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

22

ANEXO No. 6

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

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080223- -00000-0000

Fecha 2009-07-31 18.15 53 Dep 2020 NUECREACION
Tra 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios: 77

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 56,741
FECHA : JULIO 31 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16977516	30/07/2009	3,304,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	151,000.00
	TOTAL :	\$ 151,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

23



REPÚBLICA FRANCESA

inpi

INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

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.

27 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



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

Para su información: INPI DIRECT

N° indigo. 0825 83 85 87

0,15€ TTC/mn

Fax: 33 (0) 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 DOCUMENTOSFECHA **05/08/2008**LUGAR **75 INPI - Paris SP34**N° DE REGISTRO NACIONAL **08/04464**
OTORGADO POR EL INPIFECHA DE PRESENTACIÓN **5 AGOSTO 2008**
OTORGADA POR EL INPISus referencias para este expediente:
(optativo) 20098-P8**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
Confirmación de una presentación por fax☐ N° otorgado por el INPI al fax**2 TIPO DE SOLICITUD****Marcar una de las 4 casillas siguientes**Solicitud de patente ☒Solicitud de certificado de utilidad ☐Solicitud divisional ☐Solicitud de patente inicial
o solicitud de certificado de utilidad inicial

N°

Fecha ____/____/____

N°

Fecha ____/____/____

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

N°

Fecha ____/____/____

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

Nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina.

**4 DECLARACIÓN DE PRIORIDAD
O PETICIÓN DEL BENEFICIO DE
LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE
UNA SOLICITUD ANTERIOR
FRANCESA**

País u organización

Fecha ____/____/____

N°

País u organización

Fecha ____/____/____

N°

País u organización

Fecha ____/____/____

N°

☐ Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el impreso "Continuación"**5 SOLICITANTE (marcar uno de los dos casos):**☒ **Persona jurídica**☐ **Persona física**

Nombre o denominación social

LES LABORATOIRES SERVIER

Apellidos

Forma de sociedad

N° SIREN

CÓDIGO APE-NAF

Domicilio

Calle

12 place de La Défense

o

Código postal y ciudad

92415

COURBEVOIE Cedex

sede

País

FRANCIA

Nacionalidad

FRANCESA

N° de teléfono (optativo)

01.55.72.60.00

N° de fax (optativo) 01.55.72.72.13

Correo electrónico (optativo)

☐ Si hay más de un solicitante, marcar la casilla y utilizar el impreso "Continuación"

Rellenar imperativamente la 2ª página

PATENTE DE INVENCION**CERTIFICADO DE UTILIDAD**

PETICIÓN DE CONCESIÓN

página 2/2

BR2

DB 540 @W / 010905

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS

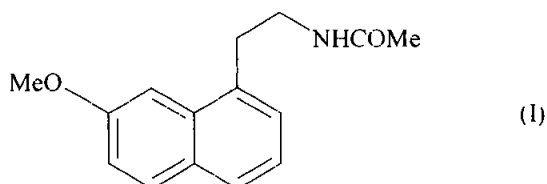
FECHA **05/08/2008**LUGAR **75 INPI - Paris SP34**Nº DE REGISTRO NACIONAL **08/04464**
OTORGADO POR EL INPI

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 vinculo 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 son los solicitantes		☐ Si ☒ No En este caso rellenar el formulario de Designación del (de los) inventor (es)	
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 (véase Nota explicativa Sección 9)		☐ 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		S. ROCHON	

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) :



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 a partir de la 7-metoxi-

1^{er} depósito

- 2 -

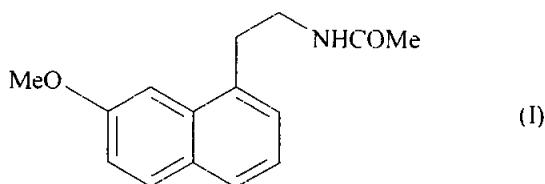
tetralona, y que permite obtener la agomelatina de forma muy reproducible en una forma cristalina bien definida.

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

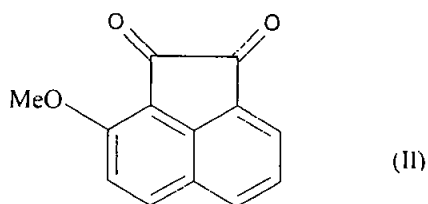
- 5 La solicitante ha continuado sus investigaciones y ha puesto a punto un nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina a partir de la 3-metoxiacenaftoquinona: esta nueva materia prima presenta la ventaja de ser simple, fácilmente accesible en grandes cantidades con costes menores. Por otra parte, la 3-metoxiacenaftoquinona presenta igualmente la ventaja de poseer en su estructura un núcleo naftaleno, lo que evita integrar
10 en la síntesis una etapa de aromatización, etapa siempre delicada desde un punto de vista industrial.

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

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



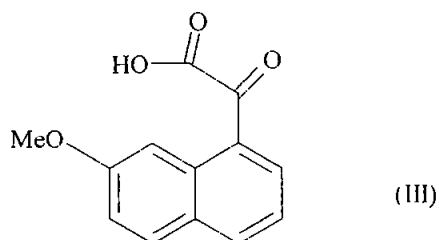
caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de una base fuerte la 3-metoxiacenaftoquinona de fórmula (II) :



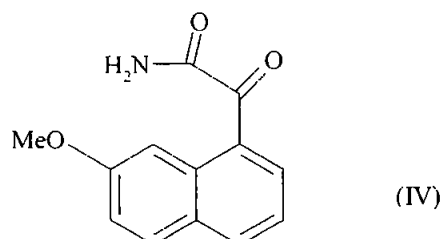
1^{er} depósito

- 3 -

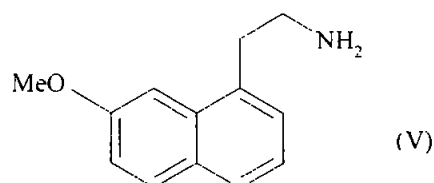
para dar lugar al compuesto de fórmula (III) :



que se pone en condiciones de aminación para dar lugar al compuesto de fórmula (IV) :



- 5 que se somete a la acción de un sistema reductor para dar lugar al compuesto de fórmula (V) :



que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y de anhídrido acético para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

- 10 Ventajosamente la transformación del compuesto de fórmula (II) en compuesto de fórmula (III) según la invención se realiza con NaNH_2 , $((\text{CH}_3)_3\text{Si})_2\text{NLi}$ (LiHMDS) o $((\text{CH}_3)_3\text{Si})_2\text{NNa}$ (NaHMDS).

La reacción de aminación se realiza preferentemente con NH_4Cl y anhídrido propilfosfónico.

El sistema reductor preferido durante la transformación del compuesto de fórmula (IV) en compuesto de fórmula (V) según la invención es LiAlH_4 o la pareja $\text{BH}_3\cdot\text{THF}/\text{AlCl}_3$.

Este procedimiento es particularmente interesante por las razones siguientes :

- permite obtener a escala industrial el compuesto de fórmula (I) con excelentes rendimientos a partir de una materia prima simple y poco onerosa ;
- permite evitar una reacción de aromatización porque el núcleo naftalénico está presente en el sustrato de partida ;
- finalmente, el compuesto de fórmula (I) obtenido presenta de forma reproducible las características de la forma cristalina descrita en la patente EP1564202.

El compuesto de fórmula (IV) obtenido según el procedimiento de la invención es nuevo y útil como intermedio de síntesis de la agomelatina en la que se somete a una reacción de reducción, de hidrólisis y de acoplamiento con el anhídrido acético.

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

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

Etapas A : *Ácido (7-metoxi-1-naftil)(oxo)acético*

En un reactor se introducen sucesivamente 4 mg de éter corona 18-crown-6 y 230 mg de NaNH_2 a una suspensión de 100 mg de 3-metoxiacenaftoquinona en 1 ml de DMSO. La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añade agua (2 ml) y una disolución de HCl 2N (3 ml). Después de dos extracciones con acetato de etilo, los disolventes se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan para dar lugar al producto del título en la forma de un sólido amarillo con un rendimiento de 88% y una pureza química superior a 94%.

Punto de fusión : 99°C

Etapas B : 2-(7-Metoxi-1-naftil)-2-oxoacetamida

En un reactor se introduce 1 g del compuesto obtenido en la Etapa A en 30 ml de acetonitrilo, se añaden 4.39 g de anhídrido propilfosfónico y 438 mg de NH₄Cl, y al final de la adición 3,8 ml de diisopropilamina a temperatura ambiente. La disolución se agita 4 horas
5 bajo nitrógeno, los disolventes se evaporan, el resto se recoge con una disolución acuosa saturada de NaCl, y se realiza una extracción con acetato de etilo. Los disolventes se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan para dar lugar al producto del título en la forma de un sólido naranja con un rendimiento de 80% y una pureza química de 90%.

Punto de fusión : 112°C

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

En un reactor se introducen 480 mg del compuesto obtenido en la Etapa C en disolución en THF (20 ml), 2 eq de AlCl₃, y finalmente lentamente 6 eq de la disolución BH₃.THF y el medio de reacción se agita durante 2,5 horas. Se añade agua (12 ml), 25 ml de una disolución de sosa 1N con 800 mg de sosa sólida y se realizan tres extracciones con metiltercbutiléter
15 (20 ml). Los disolventes se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan para dar lugar al producto del título en la forma de un aceite amarillo con un rendimiento de 80% y una pureza química de 95%.

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

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

25 Punto de fusión : 108°C

⋮

1^{er} depósito

- 6 -

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 ($\lambda_{\text{CuK}\alpha 1} = 1,54056 \text{ \AA}$). 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° 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 2 theta, y de intensidad relativa (expresada en porcentaje respecto a la raya más intensa) :

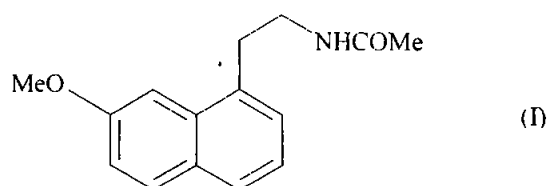
1^{er} depósito

- 7 -

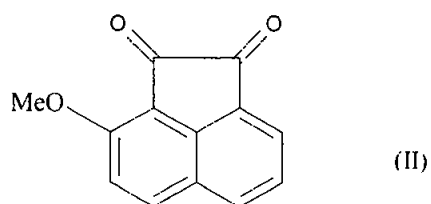
Ángulo 2 theta (°)	Distancia d inter-reticular (Å)	Intensidad (%)
9,26	9,544	23
10,50	8,419	13
15,34	5,771	24
17,15	5,165	100

1^{er} depósito

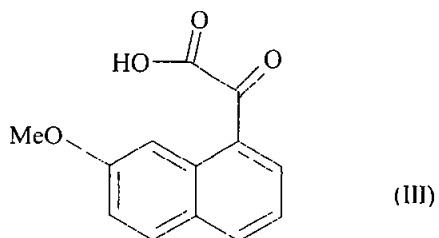
- 8 -

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

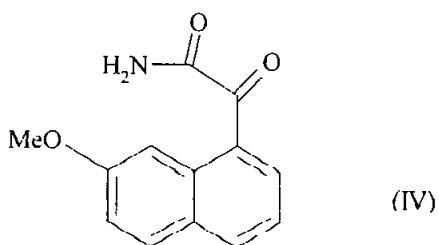
5 caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de una base fuerte la 3-metoxiacenaftoquinona de fórmula (II) :



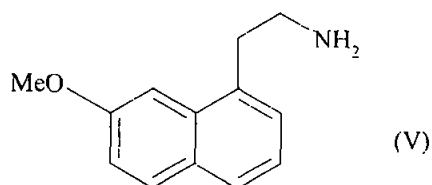
para dar lugar al compuesto de fórmula (III) :



que se pone en condiciones de aminación para dar lugar al compuesto de fórmula (IV) :



que se somete a la acción de un sistema reductor para dar lugar al compuesto de fórmula (V) :



que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y de anhídrido acético para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

2. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (II) en compuesto de fórmula (III) se realiza con NaNH_2 .

3. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 3, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (IV) en compuesto de fórmula (V) según la invención es la pareja $\text{BH}_3\cdot\text{THF}/\text{AlCl}_3$.

4. Compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 1 útil como intermedio de síntesis de la agomelatina.

recibido el 27/08/2008

25



DEPARTAMENTO DE PATENTES

PATENTE DE INVENCION CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI



N° 11 235*02

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

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

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Teléfono 01 53 04 53 04 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-P8	
N° DE REGISTRO NACIONAL		0804464	
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		HARDOUIN	
Nombre		Christophe	
Dirección	Calle	1, rue Auguste Constant Guerrier	
	Código postal y ciudad	76600	LE HAVRE (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		LECOUVE	
Nombre		Jean-Pierre	
Dirección	Calle	93, rue du Dr Vigné	
	Código postal y ciudad	76600	LE HAVRE (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido			
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			

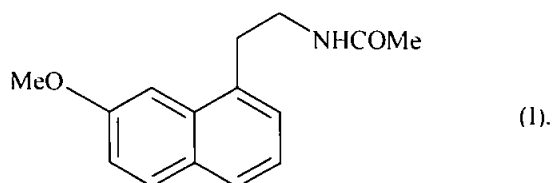
La Ley n° 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que les conciernen depositados en el INPI.

**NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS
OF AGOMELATINE**

**LES LABORATOIRES SERVIER
35, rue de Verdun
92284 SURESNES Cedex
FRANCE**

**INVENTORS : Christophe HARDOUIN
Jean-Pierre LECOUBE**

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 melatoninergetic 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 %.

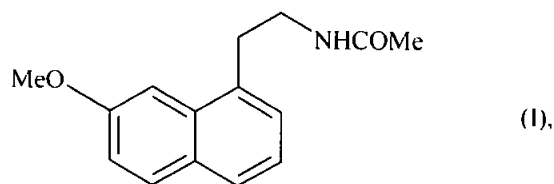
In patent specification EP 1 564 202, the Applicant developed a new, much more effective and industrialisable synthesis route in only four steps starting from 7-methoxy-1-tetralone that makes it possible to obtain agomelatine in highly reproducible manner in a well-defined crystalline form.

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

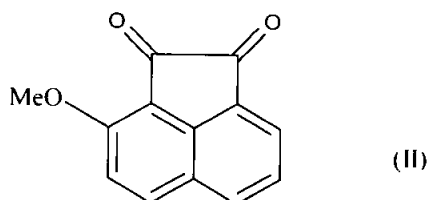
The Applicant has continued his investigations and has developed a new process for the synthesis of agomelatine starting from 3-methoxyacenaphthoquinone: this new starting material has the advantage of being simple, readily obtainable in large quantities at less
10 cost. 3-Methoxyacenaphthoquinone moreover also has the advantage of having a naphthalene ring system in its structure, which avoids inclusion of an aromatisation step into the synthesis, a step that is always problematic from an industrial point of view.

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

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

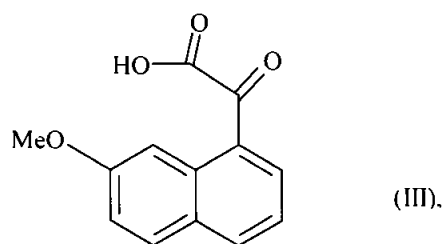


which process is characterised in that 3-methoxyacenaphthoquinone of formula (II):

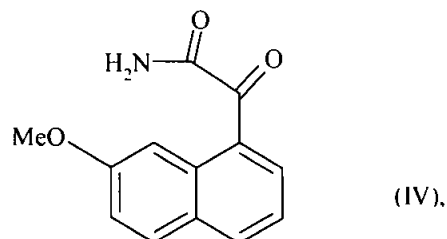


is reacted in the presence of a strong base to yield the compound of formula (III):

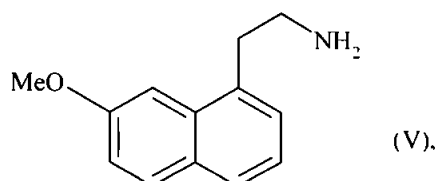
- 3 -



which is subjected to amination to yield the compound of formula (IV):



which is subjected to the action of a reducing system to yield the compound of
5 formula (V):



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

The compound of formula (II) is accessible to the person skilled in the art by means of
10 conventional chemical reactions and/or chemical reactions described in the literature.

Advantageously, the conversion of the compound of formula (II) into the compound of
formula (III) according to the invention is carried out using NaNH_2 , $((\text{CH}_3)_3\text{-Si})_2\text{NLi}$
(LiHMDS) or $((\text{CH}_3)_3\text{-Si})_2\text{NNa}$ (NaHMDS).

The amination reaction is preferably carried out using NH_4Cl and propylphosphonic
15 anhydride.

As the reducing system in the conversion of the compound of formula (IV) into the compound of formula (V) according to the invention preference is given to LiAlH_4 or to the couple $\text{BH}_3\cdot\text{THF}/\text{AlCl}_3$.

This process is especially valuable for the following reasons:

- 5 - it makes it possible to obtain the compound of formula (I) on an industrial scale in excellent yields, starting from a simple, low-cost starting material;
- it makes it possible to avoid an aromatisation reaction because the naphthalene ring system is present in the starting substrate;
- 10 - finally, the compound of formula (I) obtained has, in reproducible manner, the characteristics of the crystalline form described in patent specification EP1564202.

The compound of formula (IV) obtained according to the process of the invention is new and useful as an intermediate in the synthesis of agomelatine, wherein it is subjected to a reduction reaction, then to a coupling reaction with acetic anhydride.

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

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

Step A: (7-Methoxy-1-naphthyl)(oxo)acetic acid

20 In a reactor, 4 mg of 18-crown-6 ether and then 230 mg of NaNH_2 are successively introduced into a suspension of 100 mg of 3-methoxyacenaphthoquinone in 1 ml of DMSO. The mixture is stirred for 30 minutes at ambient temperature. Water (2 ml) is then added, followed by 2N HCl solution (3 ml). After two extractions with ethyl acetate, the solvents are dried over Na_2SO_4 and then evaporated off to yield the title product in the form of a yellow solid in a yield of 88 % and with a chemical purity of more than 94 %.

Melting point: 99°C

Step B: 2-(7-Methoxy-1-naphthyl)-2-oxoacetamide

In a reactor, 1 g of the compound obtained in Step A is introduced into 30 ml of acetonitrile, and there are then added 4.39 g of propylphosphonic anhydride and 438 mg of NH_4Cl and, at the end of the addition, 3.8 ml of diisopropylamine at ambient temperature. The solution is stirred for 4 hours under nitrogen, the solvents are then evaporated off, the residue is taken up in saturated aqueous NaCl solution, and extraction with ethyl acetate is carried out. The solvents are then dried over Na_2SO_4 and then evaporated off to yield the title product in the form of an orange solid in a yield of 80 % and with a chemical purity of 90 %.

Melting point: 112°C

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

480 mg of the compound obtained in Step B dissolved in THF (20 ml) are introduced into a reactor, followed by 2 eq. of AlCl_3 and finally, slowly, 6 eq. of BH_3 . THF solution, and the reaction mixture is stirred for 2.5 hours. Water (12 ml) is then added, followed by 25 ml of 1N sodium hydroxide solution together with 800 mg of solid sodium hydroxide, and three extractions with methyl tert-butyl ether (20 ml) are carried out. The solvents are then dried over Na_2SO_4 and then evaporated off to yield the title product in the form of a yellow oil in a yield of 80 % and with a chemical purity of 95 %.

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

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

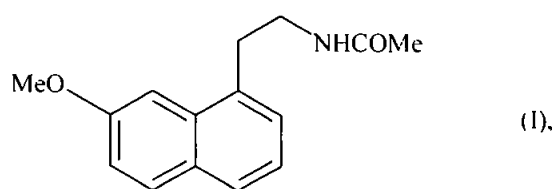
The crystalline form of the compound obtained in Example 1 is characterised by the following X-ray powder diffraction diagram, measured using a Siemens D5005 diffractometer (copper anticathode) and expressed in terms of interplanar distance d , Bragg's angle 2θ , and relative intensity (expressed as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

- 7 -

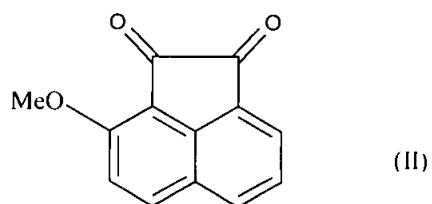
Angle 2 theta (°)	Interplanar distance d (Å)	Intensity (%)
9.26	9.544	23
10.50	8.419	13
15.34	5.771	24
17.15	5.165	100

CLAIMS

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

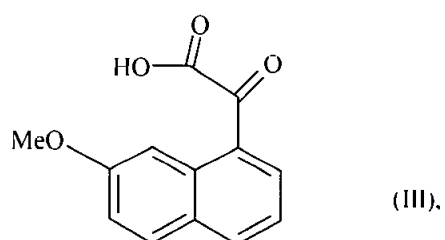


characterised in that 3-methoxyacenaphthoquinone of formula (II):

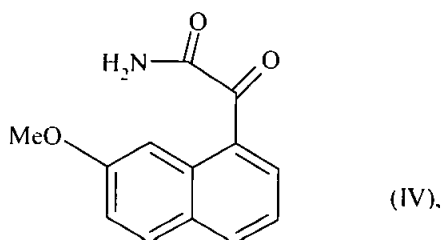


5

is reacted in the presence of a strong base to yield the compound of formula (III):

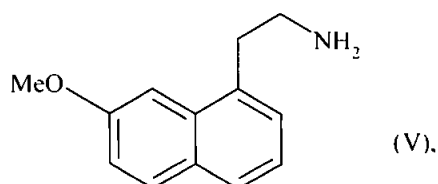


which is subjected to amination to yield the compound of formula (IV):



⋮

which is subjected to the action of a reducing system to yield the compound of formula (V):



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

2. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the conversion of the compound of formula (II) into the compound of formula (III) is carried out using NaNH_2 .

3. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the conversion of the compound of formula (IV) into the compound of formula (V) is carried out using the couple $\text{BH}_3\cdot\text{THF}/\text{AlCl}_3$.

4. Compound of formula (IV) according to claim 1 for use as an intermediate in the synthesis of agomelatine.

5. Use of compound of formula (IV) according to claim 4 in the synthesis of agomelatine.

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

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

8. Process for the synthesis of agomelatine according to claim 1 starting from a compound of formula (III) characterised in that compound of formula (III) is obtained by the synthesis process according to any one of claims 1 or 2.

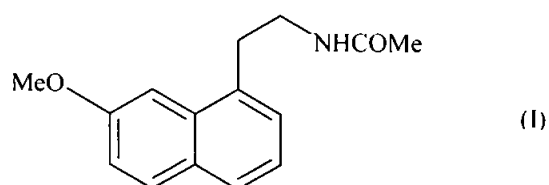
9. Process for the synthesis of agomelatine according to claim 1 starting from a compound of formula (IV) characterised in that compound of formula (IV) is obtained by the synthesis process according to any one of claims 1 or 2.

5

10. Process for the synthesis of agomelatine according to claim 1 starting from a compound of formula (V) characterised in that compound of formula (V) is obtained by the synthesis process according to any one of claims 1 to 3.

ABSTRACT**NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS
OF AGOMELATINE**

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



49

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

d'invention

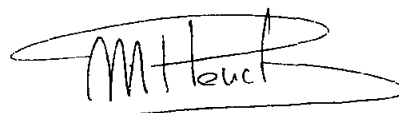
Certificat d'utilité

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 27 AVR. 2009

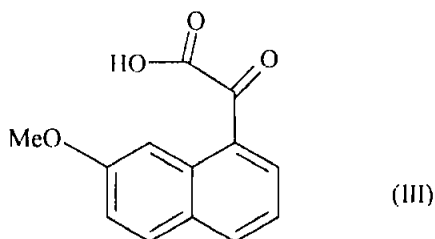
Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets



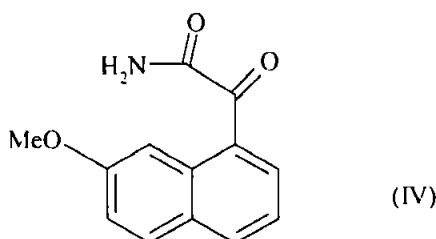
Martine PLANCHE

51

pour conduire au composé de formule (III) :

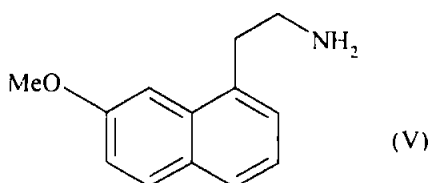


que l'on place dans des conditions d'amination pour conduire au composé de formule (IV) :



5

que l'on soumet à l'action d'un système réducteur pour conduire au composé de formule (V) :



0

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

Avantageusement la transformation du composé de formule (II) en composé de formule (III) selon l'invention est réalisée avec NaNH_2 , $((\text{CH}_3)_3\text{-Si})_2\text{NLi}$ (LiHMDS) ou $((\text{CH}_3)_3\text{-Si})_2\text{NNa}$ (NaHMDS).

5

La réaction d'amination est réalisée préférentiellement avec NH_4Cl et l'anhydride propylphosphonique.

Le système réducteur préféré lors de la transformation du composé de formule (IV) en composé de formule (V) selon l'invention est LiAlH_4 ou le couple $\text{BH}_3\cdot\text{THF}/\text{AlCl}_3$.

Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

- il permet d'obtenir à l'échelle industrielle le composé de formule (I) avec d'excellents rendements à partir d'une matière première simple et peu onéreuse ;
- il permet d'éviter une réaction d'aromatisation puisque le noyau naphthalénique est présent dans le substrat de départ ;
- enfin, le composé de formule (I) obtenu présente de façon reproductible les caractéristiques de la forme cristalline décrite dans le brevet EP1564202.

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

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

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

Stade A : Acide (7-méthoxy-1-naphtyl)(oxo)acétique

Dans un réacteur sont introduits successivement 4 mg d'éther couronne 18-crown-6 puis 230 mg de NaNH_2 à une suspension de 100 mg de 3-méthoxyacénaphthoquinone dans 1 ml de DMSO. Le mélange est agité pendant 30 minutes à température ambiante. De l'eau est ensuite ajoutée (2 ml) puis une solution de HCl 2N (3 ml). Après deux extractions avec de l'acétate d'éthyle, les solvants sont séchés sur Na_2SO_4 puis évaporés pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 88% et une pureté chimique supérieure à 94%.

Point de fusion : 99°C

Stade B : 2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)-2-oxoacétamide

Dans un réacteur sont introduits 1 g du composé obtenu dans le Stade A dans 30 ml d'acétonitrile, puis 4,39 g d'anhydride propylphosphonique et 438 mg de NH_4Cl sont ajoutés, et en fin d'addition 3,8 ml de diisopropylamine à température ambiante. La solution est agitée 4 heures sous azote, puis les solvants sont évaporés, le résidu est repris avec une solution aqueuse saturée de NaCl , et une extraction avec de l'acétate d'éthyle est réalisée. Les solvants sont ensuite séchés sur Na_2SO_4 puis évaporés pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide orange avec un rendement de 80% et une pureté chimique de 90%.

Point de fusion : 112°C

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

Dans un réacteur sont introduits 480 mg du composé obtenu dans le Stade C en solution dans le THF (20 ml), puis 2 éq de AlCl_3 , et enfin lentement 6 éq de la solution $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ et le milieu réactionnel est agité pendant 2,5 heures. De l'eau est ensuite ajoutée (12 ml), puis 25 ml d'une solution de soude 1N avec 800 mg de soude solide et trois extractions au méthyltertobutyléther (20 ml) sont réalisées. Les solvants sont ensuite séchés sur Na_2SO_4 puis évaporés pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 80% et une pureté chimique de 95%.

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

Dans un réacteur sont introduits 5 g du composé obtenu au stade C et 2 g d'acétate de sodium dans de l'éthanol. Le milieu est agité puis 2,3 g d'anhydride acétique sont additionnés, le milieu réactionnel est porté à reflux et 20 ml d'eau sont ajoutés. La réaction est laissée revenir à l'ambiante et le précipité obtenu est filtré, lavé par un mélange éthanol/eau 35/65 pour conduire au produit du titre avec un rendement de 80% pour les deux étapes D et E et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 108°C

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

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

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

- maille cristalline monoclinique,
- paramètres de maille : $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$, $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta \approx 108,667^\circ$
- 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) :

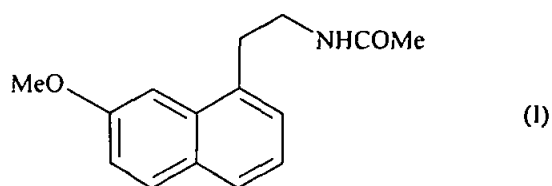
54

- 7 -

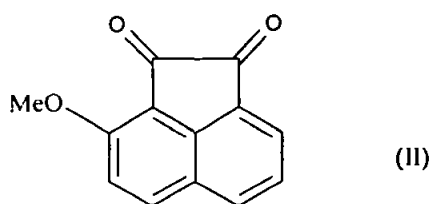
Angle 2 theta (°)	Distance d inter-réticulaire (Å)	Intensité (%)
9,26	9,544	23
10,50	8,419	13
15,34	5,771	24
17,15	5,165	100

REVENDICATIONS

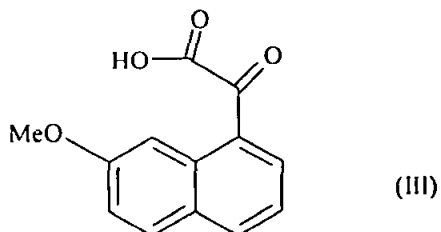
1. Procédé de synthèse industrielle du composé de formule (I)



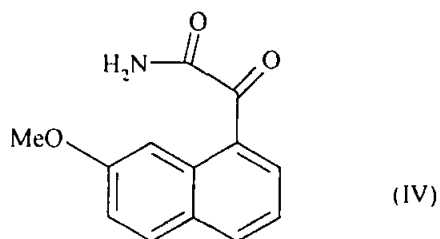
caractérisé en ce que l'on met en réaction en présence d'une base forte la 3-
5 méthoxyacénaphthoquinone de formule (II) :



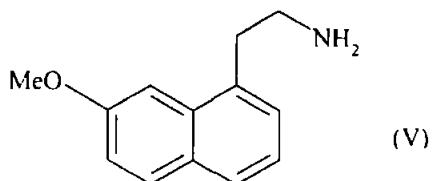
pour conduire au composé de formule (III) :



que l'on place dans des conditions d'amination pour conduire au composé de formule
10 (IV) :



que l'on soumet à l'action d'un système réducteur pour conduire au composé de formule (V) :



- 5 qui est successivement soumis à l'action d'acétate de sodium puis d'anhydride acétique pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.
2. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la transformation du composé de formule (II) en composé de formule (III) est réalisée avec NaNH_2 .
3. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 3, caractérisé en ce que la transformation du composé de formule (IV) en composé de formule (V) selon l'invention est le couple $\text{BH}_3\cdot\text{THF}/\text{AlCl}_3$.
4. Composé de formule (IV) selon la revendication 1 utile en tant qu'intermédiaires de synthèse de l'agomélatine.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 Paris Cedex 08

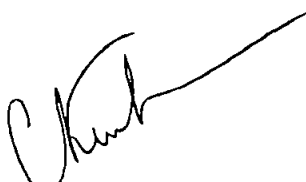
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

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

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

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W : 760399

Vos références pour ce dossier (facultatif)		20098-P8	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0804104	
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			
DESIGNE(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		HARDOUIN	
Prénoms		Christophe	
Adresse	Rue	1, rue Auguste Constant Guerrier	
	Code postal et ville	76600	LE HAVRE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LECOUVE	
Prénoms		Jean-Pierre	
Adresse	Rue	93, rue du Dr Vigné	
	Code postal et ville	76600	LE HAVRE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
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			



bis, rue de Saint Petersburg - 75800 Paris Cedex 08

Je vous informe : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87

15 x 110 mm

écopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

EMISE DE BREVET

ATE

EU

05/08/2008

75 INPI - Paris SP34

N° D'ENREGISTREMENT

08/04464

NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

05 AOUT 2008

PAR L'INPI

les références pour ce dossier

facultatif 20098-P8

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

05/08/2008 75 INPI - Paris SP34 08/04464 05 AOUT 2008 les références pour ce dossier facultatif 20098-P8	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
---	--

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

Demande de brevet et utilité

ou demande de certificat d'utilité et utilité

Transformation d'une demande de

brevet européen Demandes de brevet et utilité

Cochez l'une des 4 cases suivantes

☒☐☐☐☐☐☐

Date

Date

Date

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

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ 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

Rue

Code postal et ville

Pays

LES LABORATOIRES SERVIER

12 place de La Défense

92415 COURBEVOIE Cedex

FRANCE

FRANCAISE

01.55.72.60.00

N° de télécopie facultatif 01.55.72.72.13

Nationalité

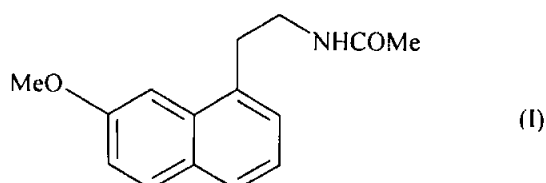
N° de téléphone facultatif

Adresse électronique facultatif

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»
Remplir impérativement la 2^{ème} page

REMISE DES PIÈCES DATE 05/08/2008 LIEU 75 INPI - Paris SP34 N° D'ENREGISTREMENT 08/04464 NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 @W/010905
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom Prenom 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 92415 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 Etablissement 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 OU DE L'INPI S. ROCHON	

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%.

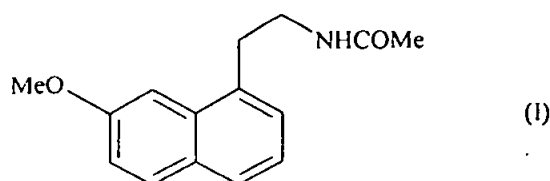
Dans le brevet EP 1 564 202, la demanderesse a mis au point une nouvelle voie de synthèse beaucoup plus performante et industrialisable, en seulement quatre étapes à partir de la 7-méthoxy-tétralone, et permettant d'obtenir l'agomélatine de façon très reproductible sous une forme cristalline bien définie.

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

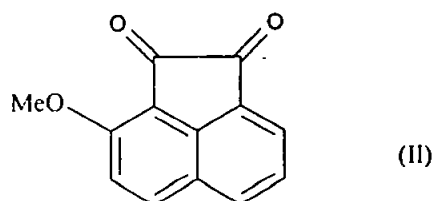
La demanderesse a poursuivi ses investigations et mis au point un nouveau procédé de synthèse de l'agomélatine à partir de la 3-méthoxyacénaphthoquinone: cette nouvelle matière première présente l'avantage d'être simple, aisément accessible en grandes
10 quantités avec des coûts moindres. Par ailleurs, la 3-méthoxyacénaphthoquinone présente également l'avantage de posséder dans sa structure un noyau naphthalène, ce qui évite d'intégrer dans la synthèse une étape d'aromatisation, étape toujours délicate d'un point de vue industriel.

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

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



20 caractérisé en ce que l'on met en réaction en présence d'une base forte la 3-méthoxyacénaphthoquinone de formule (II) :



ANEXO No. 8

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

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER



Colombie
20098-P8

59

ASSIGNMENT OF RIGHTS

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

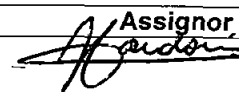
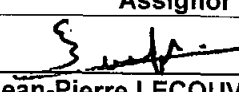
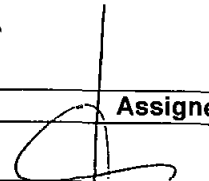
PREAMBLE

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

AGREEMENTS

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

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

Assignor	
1.  Christophe HARDOUIN F-76600 LE HAVRE FRANCE	
Assignor	
2.  Jean-Pierre LECOUE F-76600 LE HAVRE FRANCE	
Assignor	
	Assignee
	 Christine BRUNEL proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

Vu pour la certification
matérielle de

la signature de c. HARDOUIN
IP. LECOUE
apposée ci-contre c. BRUNEL





APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Colubie

Le présent acte public

2. a été signé par *Mme Yves ROGEE*

3. agissant en qualité de *Notaire*

4. est revêtu du sceau/timbre de *PEVRES*

Attesté

5. à **VERSAILLES**

6. le **16 JUIN 2009**

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

8. sous le n° *13313/2009*

10. Signature :

[Signature]



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

CESIÓN DE DERECHOS

Por la presente se deja constancia de la Cesión de Derechos celebrada por y entre 1/ **Christohe HARDOUIN**; 2/ **Jean-Pierre LECOUE** , 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. 1/ **Christohe HARDOUIN**; 2/ **Jean-Pierre LECOUE** son los autores de la patente **"NUEVO PROCESO DE SÍNTESIS DE AGOMELATINA"**.
- 2. 1/ **Christohe HARDOUIN**; 2/ **Jean-Pierre LECOUE** 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. 1/ **Christohe HARDOUIN**; 2/ **Jean-Pierre LECOUE**, 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 12 de junio de 2009.

Cedente	
1. [Firmado] Christohe HARDOUIN F-76600 LE HAVRE FRANCIA	
Cedente	
2. [Firmado] Jean-Pierre LECOUE F-76600 LE HAVRE FRANCIA	
Cedente	
	Cesionario
	1. [Firmado] Christine BRUNEL , Apoderada de LES LABORATOIRES SERVIER
[Firma y Sello de M ^e . Yves ROBERT, Notario de SÈVRES (Hauts-de-Seine), República Francesa]	
Visto para la certificación material de las firmas de los Sres. C. Hardouin, J. P. LECOUE y la Sra. C. Brunel, ESTAMPADAS EN ESTE DOCUMENTO.	

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

[Firma]
JORG E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2799 de Nov 14 de 1986

61

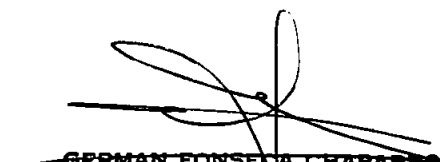
Traducción oficial de una **Apostilla n Francés**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado Yves Robert; actuando en calidad de Notario; con el sello de la oficina del Notario de Sèvres; certificado en Versailles; el 16 de junio de 2009; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles; 2 páginas, bajo el número 13313/2009; 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., 14 de julio de 2009.


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

ANEXO No. 9

INFORMACIÓN DE LOS INVENTORES.

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

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

Inventor / cedente	Domicilio
Christophe HARDOUIN	1, rue Auguste Constant Guerrier 76600 Le Havre (Francia)
Jean-Pierre LECOUBE	93, rue du Docteur Vigné 76600 Le Havre (Francia)

ANEXO No. 10

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

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

...

29

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 45

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1545

FECHA: 03 DE MAYO DEL AÑO 2007

ACTO O CONTRATO:

PROTOCOLIZACION Y SUSTITUCION DE PODER

OTORGANTES:

VERNOT HERNANDEZ CLAUDETTE MONIQUE y otros

GOMEZ ORREGON JOSE ALEJANDRO y otros



Certificado No. SC4403-1



Ma. del Pilar Moreno de Alvarado
NOTARIA

NO

1585

AA'

29817665



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 Circuito de Bogotá D.C, cuyo(a) Titular es **MARÍA DEL PILAR MORENO DE ALVARADO** se otorgó Escritura Pública que se consigna en los siguientes términos:-----

I.- PROTOCOLIZACIÓN PODER. --

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

PRIMERO: Que presenta para su guarda y protocolización en esta Notaría

los siguientes documentos: -----

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

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

II.- SUSTITUCIÓN DE PODER.

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

EL COMPARECIENTE HACE CONSTAR QUE: -----

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

PODER GENERAL

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

por el presente conferimos poder a CLAUDETTE VERNOT, tpa 57 111, GUSTAVO PALACIO, tpa 82082, domiciliados en la Carrera 11 No 84-42 Interior (9), Bogotá, Colombia, para (1) Administren los bienes de la poderdante, recauden sus productos y celebre toda clase de contratos relativos a la administración de ellos; (2) exijan, cobren o perciban cualesquiera cantidad de dinero o de otras especies, que se adeuden a la poderdante, expidan los recibos y haga las cancelaciones correspondientes; (3) paguen a los acreedores de la poderdante y hagan con ellos los arreglos sobre los términos de pago de sus respectivas acreencias; (4) exijan y admitan cauciones, reales o personales, para asegurar los créditos reconocidos, o que se reconozcan a favor de la poderdante; (5) por cuenta de los créditos reconocidos o que se reconozcan a la poderdante, admitan a los deudores en pago bienes distintos de los que estén obligados a dar, y para que rematen tales bienes en juicio; (6) exijan cuentas a quienes tienen obligación de rendirlas a la poderdante, aprobadas 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 cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial; (15) y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, enjuiciar, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar,

GENERAL POWER OF ATTORNEY

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

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 could 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 Caracas

by _____

Odile OSTERMANN proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

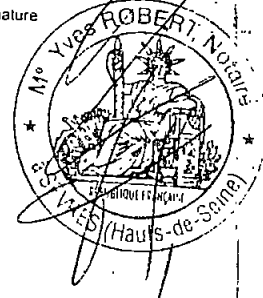
Signature

Certification

matricule de

La signature de Mr OSTERMANN

oppose ci-contre



(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République Française COLONIE
2. a été nommé par le Président de la République
3. a été nommé par le Président de la République
4. a été nommé par le Président de la République

A. tieste

5. VERSAILLES

5. 16 - 2 APR. 2007

7. 2. 2007 - 2. APR. 2007

10. Siegfried

...seulement l'authenticité de la signature, au sceau ou
... Elle ne signifie pas que le contenu du document est
... la République française approuve son contenu."

1227 ABR 2007
 NELSON FLOREZ GONZALEZ
 NOTARIO PUBLICO EN SEIS DE JULIO
 ENCABECADO

ENCARGADO DE...

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

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

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

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

GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

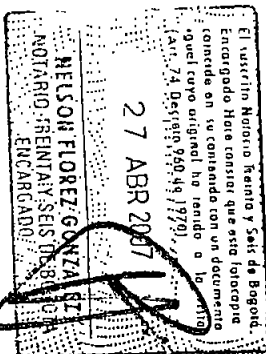
DICIEMBRE 12 DE 2003

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
597589
DOCUMENTO DESEMPLEA
SITUACIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

2007 ABR 27 P 2:39

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO



Extrait Kbis

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

IDENTIFICATION

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

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

Forme juridique : Société par actions simplifiée
Au capital de : 34 590 852,00 Euros
Adresse du siège : 22 Rue Garnier 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

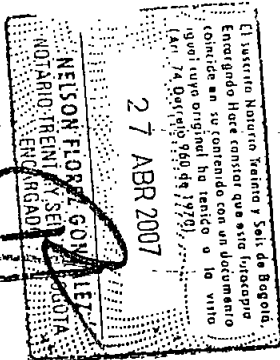
SERVIER SAS
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex
Forme juridique Société par actions simplifiée
représentée par
Monsieur SERVIER JACQUES
né(e) le 09/02/1922 à VATAN 36150
de nationalité Française
- DEMEURANT : 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY
SUR SEINE

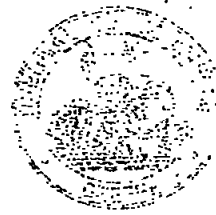
Vice président

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 :

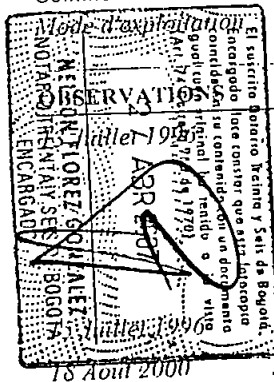
Création d'un fonds de commerce
Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou
pharmaceutiques

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

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

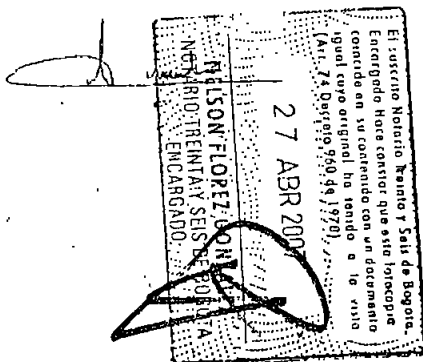
Nom commercial : SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
 Activité : Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques
 Commencement d'activité le : 29 Juin 2000
 Origine du fonds de commerce : Fonds 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-ARDEX-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

Grefse 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 Nelson y Sus de Bogotá,
 Encargado Notario con su contenido con un documento
 en el cual cuyo original ha tenido
 (Art. 74 Decreto 990 de 1977)
 27 ABR 2007
 NELSON FLOREZ GONZALEZ
 NOTARIO TREINTAY SEIS DE A
 ENCARGADO

APOSTILLE
 Convention de La Haye du 5 octobre 1961
 COLONBIE
 Notaire
 GRÉFFIER
 Assesseur de
 CONNEXE DE NANTERRE
 Attesté
VERSAILLES
 2 AVR. 2007
 7820/97
 10.

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

12 1585 70

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

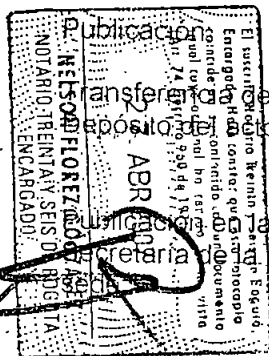
IDENTIFICACIÓN

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 Secretaria del Tribunal de Comercio de
ORLEANS el 28 de enero de 1949
LES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS del 29 de
enero de 1949
ORLEANS
En la Secretaria del Tribunal de Comercio de
NANTERRE el 3 de noviembre de 1995 bajo el número
25805



Publicación
Transferencia desde:
deposición del
ABR
Publicación
Secretaría de nueva

Diano Gazette du Palais del 24 de octubre de 1995

GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

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

91

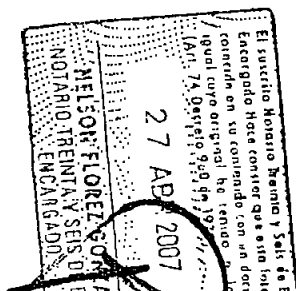
SERVIER SAS
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
6 Des Pleiades 92415 Courbevoire Cedex
Forma Jurídica sociedad simplificada por acciones
representada por
el Señor SERVIER JACQUES
nacido el 09/02/1922 en VATAN 36150
de nacionalidad Francesa
- DOMICILIADO EN: 92 RUE CHARLES LAFF
92200 NEUILLY SUR SEINE

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

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 Publico Francisco G. Jarama
NOTARIO PUBLICO, JEFE DE BOGOTA,
ENCARGADO

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



12

Extracto Kbis

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

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

Comisario titular
de cuentas.

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

Comisario suplente
de cuentas

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

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA ACTIVIDAD COMERCIAL

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

Principal
Lugar de actividades el:
Forma de explotación:
22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
1 de diciembre de 1948
Explotación directa

OBSERVACIONES

de julio de 1996

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



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

GERMAN FONSECA CHAPARRO

ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINISTERIAL NO 2168

73

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

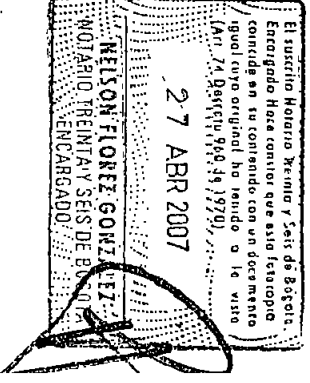
Fusión absorción de la sociedad Adir y compañía (329
211 650 Rcs Nanterre) a partir del 31 de agosto de
2001

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 MINJULICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003


Nelson Florez Gonzalez
NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTÁ
NOTARIO ENCARGADO


El suscrito Notario Treinta y Seis de Bogotá.
Encargado Hace constar que esta fotocopia
contiene en su contenido con un documento
igual cuyo original ha leído o le visto
(Art. 74 Dec. 90 de 1979).
27 ABR 2007
NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTÁ
ENCARGADO

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

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 laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación: 29 de junio de 2000
Origen del fondo comercial: Fondo de comercio adquirido por aporte
Anterior explotador: ORIL
nº de identificación B582080172

Declaración de acreencias:

En la Secretaría de NANTERRE
Forma de explotación: Explotación directa
Dirección: 12 Place De la Défense 92400 Courbevoie
Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad: EXPLOTACIÓN DE LOS LABORATORIOS DE PRODUCTOS QUÍMICOS O FARMACÉUTICOS
Inicio de la explotación: 17 de mayo de 2002

Origen del fondo comercial: Creación de un fondo de comercio
Forma de explotación: Explotación directa
Dirección: 6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex
Actividad: Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación: 1 de septiembre de 2006
Origen del fondo comercial: Creación de un fondo de comercio
Forma de explotación: Explotación directa

NOTARIAL TREINTA Y CINCO DE BOGOTÁ

ENCARGADO
AER 2007
NOTARIAL TREINTA Y CINCO DE BOGOTÁ

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

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

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

GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110

12 DE DICIEMBRE DE 2003

RELAZADO
FIRMA APOSTILLA
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUENTES INDICADAS

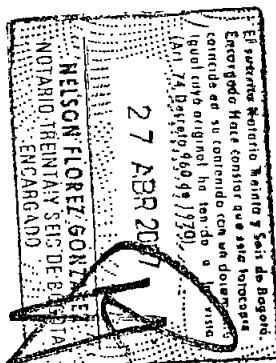
597594

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 FEB 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

29817666 -----

Claudette Vernet
CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ

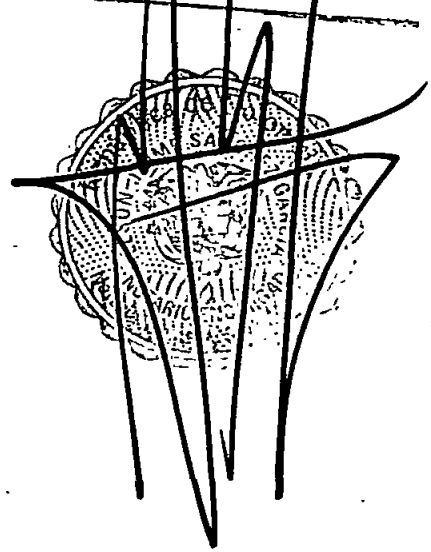
C.C.No. 51.722.517 de Bogotá

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 mayo 2007
ES FIEL Y Asistente y Guaya CON TOMADA DE SU
ORIGINAL EN DCE (12) HOJAS CON DESTINO A
Notarial
EXPEDIDA EN BOGOTÁ 16 SEP 2008





NOTAS IMPORTANTES ACERCA DEL REGISTRO

Señor Usuario:

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

COMO TRAMITAR EL REGISTRO?

1. Si la escritura pública se refiere a bienes inmuebles, para que produzca efectos jurídicos; **DEBE INSCRIBIRSE EN LA OFICINA DE REGISTRO DE INSTRUMENTOS PÚBLICOS** correspondiente. (Ver lista de oficinas de Registro).
2. Si la escritura pública se refiere a constitución de sociedad, venta o cesión de cuotas de interés social, aumento de capital, ingreso de nuevos socios, reforma de estatutos sociales, cambio de razón social entre otros. **DEBE INSCRIBIRSE o registrarse en la CÁMARA DE COMERCIO** del domicilio de la sociedad. (Ver lista de oficinas de Cámara de Comercio).

LAS COPIAS

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

DERECHOS DE BENEFICENCIA Y REGISTRO

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

TIEMPOS LÍMITES

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

QUE OCURRE CON LAS HIPOTECAS Y EL PATRIMONIO DE FAMILIA?

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

OFICINAS DE REGISTRO EN BOGOTÁ

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

Of. Zona Sur:

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

Of. Zona Centro:

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

Of. Zona Norte

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

OFICINAS CÁMARA DE COMERCIO EN BOGOTÁ

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

Cualquier inquietud consúltela, y de inmediato le atenderemos

NOTARIA 36

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

27

 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 04464 75 INPI	05 08 2008	FRANCIA
	PARIS SP34	(72) Inventor(es)	
		1. CRISTOPHE HARDOUIN 2. JEAN PIERRE LECOUE	
		(74) Apoderado:	
		JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO	
(54) Título: NUEVO PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE LA AGOMELATINA			

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



PCT

[4]

[]

- [14]

[14]

[✓]

[.]

[4]

[1]

INCOMPLETA [

[]

- []

[]

1

L.

[]

[]

INCOMPLETA [

1

- []

[]

[:

[]

[]

INCOMPLETA [

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


 No. 00 000000

No. 09-080223. -00000-0000

Fecha 2009-07-31 18:15:53 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 2 PATENTES Eva 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios: 77

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 79

020
Bogotá D.C.,

Dotor(a)
ERRANO CASTILLO JUAN MANUEL
poderado(a) y/o Representante de
ES LABORATOIRES SERVIER

REFERENCIA	Radicación No. 9 80223
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 416
	Oficio No. 8710
	Folios 1

Eniando 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.

iendo 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 a publicación en este caso no se hará antes del día 31 del mes de enero de 2010.

Ímplase
ado en Bogotá DC,

31 AGO. 2009

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

Fernand