Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 16-003620- -00000-0000

Fecha: 2016-01-07 15:50:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75 76

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** Nueva Sal de la 3-[(3-[4-(4-Morfolinilmetil)

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 417/14 A61K31/5377 A61K31/4025

71. **SOLICITANTE** Les laboratoires servier

DOMICILIO 50, rue Carnot 92284 suresnes cedex

74. **APODERADO** Vernot Hernandez Claudette

22. **BOGOTÁ, D. C.,** cr 13 A #89-38 oficina 539

(FORMA P-10)

209984-Imprenta Nacional de Colombia-2014

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 16-003620- -00000-0000

Fecha: 2016-01-07 15:50:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75 76

BC

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT

Solicitud Internacional No.	PCT/FR2014/051783	**Fecha**	11/07/2014
Publicación Internacional No.	WO 2015/004395	**Fecha**	15/01/2015

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

NUEVA SAL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORFOLINILMETIL)-1*H*-PIRROL-2-IL]METILEN}-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1*H*-INDOL-5-IL)METIL]-1,3-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, SU PREPARACIÓN, Y LAS FORMULACIONES QUE LA CONTIENEN.

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

C07D 417/14 (2006.01) ***A61K 31/5377*** (2006.01) ***A61K 31/4025*** (2006.01) ***A61K 31/403*** (2006.01) ***A61P 35/00*** (2006.01)

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. LES LABORATOIRES SERVIER			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	50, rue Carnot 92284 Suresnes Cedex	No. TELÉFONO	01 55 72 60 00
CIUDAD	Suresnes	CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Francia
PAÍS DE RESIDENCIA	Francia		

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.LE FLOHIC	Alexandre	Francesa
2.GUIDOTTI	Jérôme	Francesa
3.LETELLIER	Philippe	Francesa

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.Francia		Fauville en Caux	25 rue des jardins
2.Francia		Criquetot sur Ouville	710 rue des Forrières
3.Francia		Orléans	25 rue du Faubourg Saint Jean

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en hoja de información complementaria.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
Vernot Hernandez	Claudette	C.C .51.722.517 T.P .57.111

DIRECCIÓN	Carrera 13 A No. 89 – 38 Oficina 539	No. TELÉFONO	4838562
CIUDAD	Bogotá D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	estrategia@estragegiajuridica.co
PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 DECLARACIÓN(ES) DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

L
A

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.Francia	FR	13/56870	12/07/2013

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

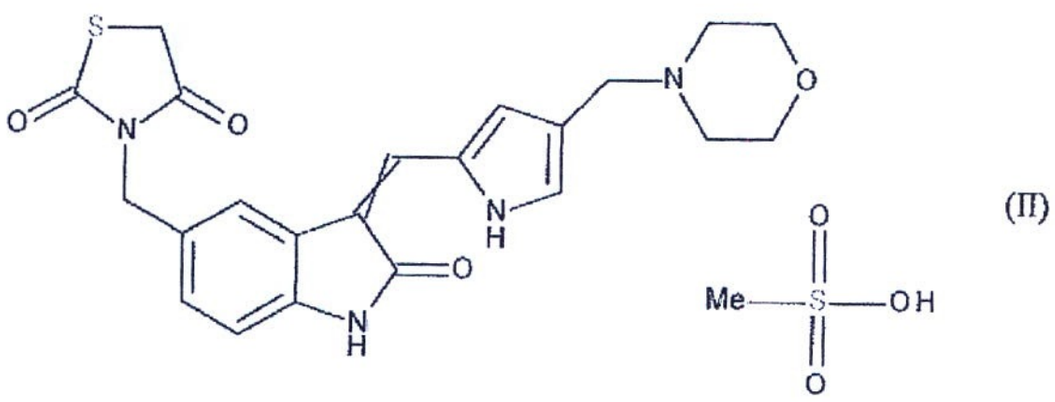
Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Si aplica, debe aportar los soportes de acuerdo a lo que se indica en el numeral 18 - Documentos que acompañan la solicitud

14 RESUMEN

Nuevo metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona de fórmula (II):

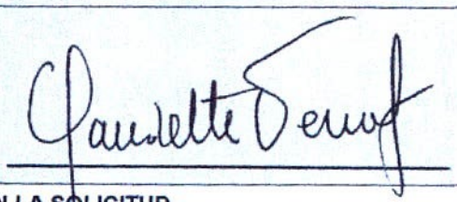


(II)

15	FIGURA CARACTERISTICA

16	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha

17	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL *Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)*



18	DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 8
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 14
3. ☒ Dibujos y/o figuras — N° folios: 1
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

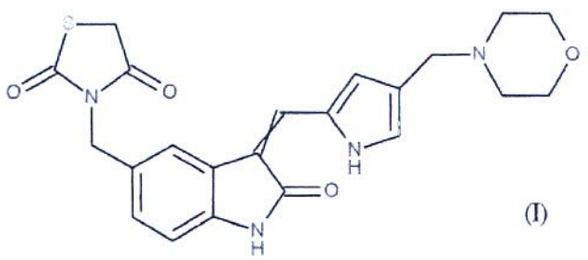
ANEXO No. 1

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

NUEVA SAL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORFOLINILMETIL)-1H-PIRROL-2-IL]METILEN}-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL)METIL]-1,3-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, SU PREPARACIÓN, Y LAS FORMULACIONES QUE LA CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

La presente invención se refiere a una nueva sal de la 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona de fórmula (I) :



(I)

a su procedimiento de preparación así como a las formulaciones farmacéuticas que la contienen.

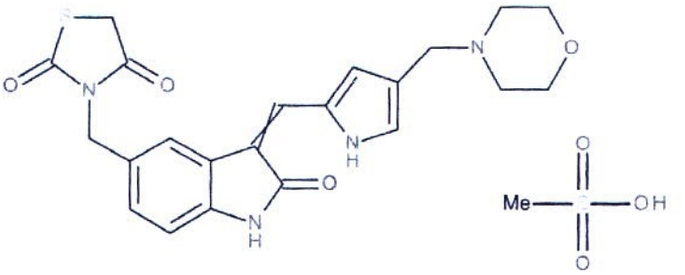
La 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona posee propiedades farmacológicas muy interesantes en el campo de la cancerología. En efecto se ha mostrado que la 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona posee la capacidad de inhibir la migración de las células cancerosas lo que la hace particularmente útil para el tratamiento de los cánceres y principalmente de los tumores sólidos metastásicos. Entre los tratamientos de los cánceres considerados se pueden citar, sin limitarlos, los cánceres de colon, de mama, de hígado, de riñones, de cerebro, de esófago, los melanomas, los mielomas, los cánceres de ovario, los cánceres de pulmón de células no pequeñas, los cánceres de pulmón de células pequeñas, los cánceres de la próstata y del páncreas, los sarcomas.

La preparación y la utilización en terapéutica de la 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona y de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente de su hidrocloruro, se han descrito por ejemplo en la patente europea EP 2281822.

Habida cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, es importante poder disponer del principio activo con excelentes rendimientos, una gran pureza y una excelente

reproducibilidad. Se comprobó rápidamente que el hidrocloruro que se utilizaba poseía problemas de purificación y de recristalización, así como un rendimiento muy difícil de optimizar. Por otra parte, se observaron problemas de reproducibilidad y de constancia del principio activo obtenido. Después de numerosos trabajos de investigación, ha sido posible poner de manifiesto una nueva sal que tiene diversas ventajas, principalmente en materia de purificación, de reproducibilidad de su procedimiento de obtención y de rendimiento, pero que presenta igualmente de forma inesperada la ventaja de aumentar muy significativamente la solubilidad del principio activo. Esta nueva sal presenta así todas las cualidades indispensables para su utilización como medicamento, tanto en el plano físico-químico como farmacocinético.

La presente invención se refiere por lo tanto a una nueva sal de la 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona y más particularmente el metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona de fórmula (II) :



(II)

en la que la notación  significa que el doble enlace tiene configuración Z o E.

Preferentemente, la invención se refiere al isómero Z del metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

Esta nueva sal presenta las ventajas siguientes:

- un procedimiento de obtención simple, reproducible y con un excelente rendimiento;
- una solubilidad aumentada tanto en agua como en disolventes orgánicos lo que permite considerar etapas de purificaciones tales como clarificaciones, con el fin de aumentar la pureza.

La invención se refiere igualmente al procedimiento de obtención del metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona y más particularmente de su isómero Z, caracterizado porque se utiliza como producto de partida la 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, obtenida por ejemplo según un procedimiento descrito en la patente EP 2281822. La diona se pone en disolución en un sistema binario disolvente/agua, se añaden 1 a 2 equivalentes molares de ácido metano sulfónico y el medio se agita hasta la precipitación del metanosulfonato.
El disolvente será ventajosamente un disolvente polar como por ejemplo acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, agua, así como las mezclas hidro-orgánicas de estos disolventes. Preferentemente la proporción disolvente/agua será de 0/100 a 100/0.

Una variante del procedimiento según la invención consiste en utilizar como producto de partida el hidrocloruro de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, cuya obtención se ha descrito por ejemplo en la patente EP 2281822. El hidrocloruro se pone en disolución en un sistema binario disolvente/agua y el pH del medio se lleva a 8 por adición de una base. La sal formada se elimina por filtración. El filtrado se calienta y se añade ácido metano sulfónico. La temperatura se lleva lentamente a la ambiente y se filtra el metanosulfonato obtenido. Más particularmente el disolvente utilizado es un disolvente polar como acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol. Preferentemente la proporción disolvente/agua será de 70/30 y más particularmente 90/10. El ácido metano sulfónico se utiliza en exceso y más preferentemente 1 a 2 equivalentes.

El compuesto de fórmula (II) según la invención presenta una excelente estabilidad en el tiempo incluso en condiciones desnaturalizantes: a 25°C/60% de humedad relativa, a 25°C/90% de humedad relativa, a 30°C/65% de humedad relativa, a 40°C/75% de humedad relativa, o a 50°C, el compuesto de fórmula (II) permanece inalterado al cabo de 6 meses.

La invención también se extiende a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo el compuesto de fórmula (II) según la invención y más particularmente su isómero Z, con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrán citar más particularmente las que convienen para la administración oral, parenteral (intravenosa o sub-cutánea), nasal, comprimidos simples o grageados, gránulos, comprimidos sublinguales, cápsulas, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables, suspensiones bebibles y gomas de mascar.

Las formas farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula (II) según la invención y más particularmente su isómero Z, se utilizarán para el tratamiento de los cánceres y principalmente de los tumores sólidos metastásicos. Entre los tratamientos de los cánceres considerados se pueden citar, sin limitarlos, los cánceres de colon, de mama, de hígado, de riñones, de cerebro, de esófago, los melanomas, los mielomas, los cánceres de ovario, los cánceres de pulmón de células no pequeñas, los cánceres de pulmón de células pequeñas, los cánceres de la próstata y del páncreas, los sarcomas.

La posología útil se puede adaptar según la naturaleza y la gravedad de la afección, la vía de administración así como la edad y el peso del paciente. Esta posología varía de 1 mg a 1 g al día de equivalente base en una o varias tomas.

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

Ejemplo 1: Metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]-metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, isómero Z

Se introducen 1,26 g de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona en un matraz de 100 mL. Después de la adición de 20 mL de una disolución acetonitrilo/agua (90/10), la mezcla se calienta a 70°C. Se prepara una disolución que contiene 2 mL de ácido metanosulfónico y 50 mL de una mezcla acetonitrilo/agua (90/10). Se añaden 5 mL de esta disolución al medio de reacción que se vuelve límpido. La disolución se enfría a 20°C (0,5°C/min, agitación 200 rpm). Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, el producto del título se aísla por filtración y se seca a 40°C en vacío (10 mbares).
Punto de fusión : 270-274°C (fusión/degradación)

El producto del título se caracteriza por su diagrama de polvo efectuado sobre 50 mg del compuesto del Ejemplo 1, puestos entre 2 películas Kapton® o sobre un soporte, y cargados en un difractómetro Panalytical Xpert-Pro MPD (anticátodo de cobre) en modo transmisión con un dominio angular 3-55° en 2θ, un paso de 0,017° y 35,5 s por paso, lo que permite identificar los parámetros cristalinos siguientes:

- parámetros de malla : a = 15,0958(5) Å, b = 18,4586(6) Å, c = 8,8269(2) Å, β = 94,074(1)°, γ = 90°
- grupo de espacio : C 1 c 1 (9)
- volumen de la malla : V_{malla} = 2453,37600 $Å^3$

El producto del título se caracterizó igualmente por difracción X sobre un monocristal del compuesto del Ejemplo 1, efectuado en un aparato Rigaku XtaLAB utilizando radiaciones Mo-Ka monocromáticas de grafito. Se observaron los parámetros cristalinos siguientes:

- parámetros de malla : a = 14,995(4) Å, b = 18,302(4) Å, c = 8,850(2) Å, β = 93,528(7)°, γ = 90°
- grupo de espacio : C 1 c 1 (9)
- volumen de la malla : V_{malla} = 2424,0 (9) $Å^3$

Las ligeras diferencias observadas con los parámetros obtenidos sobre polvo provienen de la temperatura utilizada para recoger los parámetros con el monocristal (-100°C), que induce una contracción a lo largo de los ejes a y b.

El producto del título se caracterizó igualmente por su diagrama de difracción X sobre polvo representado en la Figura 1, y medido en un difractómetro Panalytical Xpert Pro MPD (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia inter-reticular d, de ángulo de Bragg 2 theta (expresados en °±0,2), y de intensidad relativa (expresada en porcentaje respecto a la línea más intensa) :

2-Theta (°) exp.	**d (Å) exp.**	**Intensidad (%)**
12,8678	6,87420	60,31
15,1323	5,85020	38,36
15,5005	5,71203	100,00
17,7050	5,00549	48,23
18,2579	4,85513	23,89
18,7110	4,73856	25,22
20,1109	4,41177	30,15
21,4617	4,13704	16,97
21,6776	4,09632	15,77
21,8970	4,05576	15,98
22,2971	3,98390	41,52
22,5852	3,93372	38,20
24,5702	3,62023	17,23
25,8231	3,44735	24,17
26,3301	3,38211	83,15

Ángulos de Bragg 2 theta (expresados en °±0,2) característicos del diagrama de difracción X sobre polvo: 12,86; 15,13; 15,50; 17,70; 18,25; 18,71; 20,11; 21,46; 21,67; 21,89; 22,29; 22,58; 24,57; 25,82; 26,33.

El compuesto del Ejemplo 1 se caracterizó igualmente por su diagrama DSC, sobre una muestra de 5-10 mg cargada en un aparato TA instruments DSC Q1000 y enfriado a 0°C. La muestra se calienta hasta 300°C a la velocidad de 10°C/min. El diagrama obtenido se representa en la Figura 2.

Ejemplo 2 : Pureza y estabilidad en condiciones desnaturalizantes del metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, isómero Z

	HPLC (% Ejemplo 1)	RX	DSC
t=0	99,8 %	Fig. 2	Fig.1
	Después de 6 meses		
25°C/60% humedad relativa	99,8 %	Difractograma inalterado	Termograma inalterado
25°C/90% humedad relativa	99,8 %	Difractograma inalterado	Termograma inalterado
30°C/65% humedad relativa	99,8 %	Difractograma inalterado	Termograma inalterado
40°C/75% humedad relativa	99,8 %	Difractograma inalterado	Termograma inalterado
50°C	99,8 %	Difractograma inalterado	Termograma inalterado

Ejemplo 3 : Solubilidad del metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, isómero Z

Una disolución que contiene 140 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 en 7 ml de agua se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre un acrodiscs 0,45µm GHP, la disolución se analiza por HPLC. La solubilidad del compuesto del Ejemplo 1 es de 14,7 mg /ml (ó 12,1 mg /ml en equivalente base).

En las mismas condiciones, la solubilidad del hidrocloruro de la 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, isómero Z, es de 4,3 mg /ml (ó 4 mg / ml en equivalente base).

Ejemplo 4 : Cinética de disolución a pH 2 (pH gástrico) del metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, isómero Z

La cinética de disolución a superficie constante (o cinética de disolución intrínseca) del producto del Ejemplo 1 se determinó a temperatura ambiente a pH 2 (10 mL de HCl 0,01N) mediante un aparato de disolución µDiss sobre pastillas de 0,075 cm^2 preparadas por compresión a 90 bares durante 2 min con una velocidad de agitación de 100 rpm.

El producto del Ejemplo 1 se disuelve con una cinética de 23 $\mu g.s^{-1}.cm^{-2}$ +/- 11%. A título de comparación, la cinética de disolución del hidrocloruro correspondiente es de 1,6 $\mu g.s^{-1}.cm^{-2}$. El metanosulfonato se disuelve por lo tanto aproximadamente 14 veces más rápidamente que el hidrocloruro correspondiente.

Ejemplo 5: Composiciones farmacéuticas

1.000 comprimidos con dosis de 5 mg del metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, isómero Z (Ejemplo 1)..... 5 g

Almidón de trigo..... 20 g

Almidón de maíz..... 20 g

Lactosa..... 30 g

Estearato de magnesio..... 2 g

Sílice..... 1 g

Hidroxipropilcelulosa..... 2 g

ANEXO No. 2

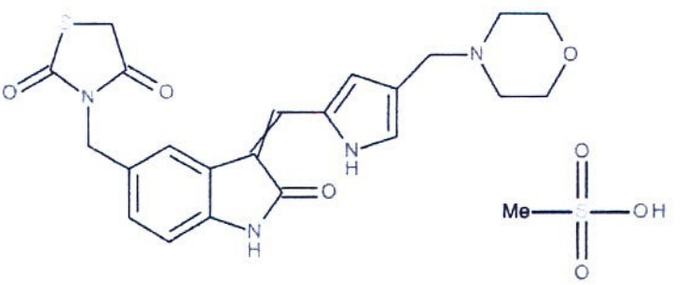
REIVINDICACIONES

NUEVA SAL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORFOLINILMETIL)-1H-PIRROL-2-IL]METILEN}-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL)METIL]-1,3-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, SU PREPARACIÓN, Y LAS FORMULACIONES QUE LA CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

REIVINDICACIONES

1. Metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona de fórmula (II) :



(II)

en la que la notación  significa que el doble enlace tiene configuración Z o E.

2. Compuesto según la reivindicación 1 que es el isómero Z del metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 caracterizado por su diagrama de difracción X sobre polvo por los ángulos de Bragg 2 theta (expresados en °±0,2) 12,86; 15,13; 15,50; 17,70; 18,25; 18,71; 20,11; 21,46; 21,67; 21,89; 22,29; 22,58; 24,57; 25,82; 26,33.

4. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 caracterizado por los parámetros siguientes, obtenidos a partir del diagrama de polvo efectuado en el difractómetro Panalytical Xpert-Pro MPD (anticátodo de cobre) en modo transmisión con un dominio angular 3-55° en 2θ, un paso de 0,017° y 35,5 s por paso, lo que permite identificar los parámetros cristalinos siguientes:

- parámetros de malla : a = 15,0958(5) Å, b = 18,4586(6) Å, c = 8,8269(2) Å, β = 94,074(1)°, γ = 90°
- grupo de espacio : C 1 c 1 (9)
- volumen de la malla : V_{malla} = 2453,37600 $Å^3$.

5. Procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 1 caracterizado porque se utiliza como producto de partida la 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, que se pone en disolución en un sistema binario disolvente/agua, en el que se añaden 1 a 2 equivalentes molares de ácido metano sulfónico que se agita hasta la precipitación del metanosulfonato que se filtra.

6. Procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 1 caracterizado porque se utiliza como producto de partida el hidrocloruro de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, que se pone en disolución en un sistema binario disolvente/agua, cuyo pH se lleva a 8 por adición de una base, la sal formada se elimina por filtración, el filtrado se calienta y se añade ácido metano sulfónico, el medio se agita y se enfría hasta la precipitación del metanosulfonato que se filtra.

7. Composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula (II) según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7 caracterizada porque el compuesto de fórmula (II) es el isómero Z del metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

9. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 7 u 8 útiles para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento de los cánceres de colon, de mama, de hígado, de riñones, de cerebro, de esófago, los melanomas, los mielomas, los cánceres de ovario, los cánceres de pulmón de células no pequeñas, los cánceres de pulmón de células pequeñas, los cánceres de la próstata y del páncreas, los sarcomas.

10. Asociación de un compuesto de fórmula (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 con un agente anticanceroso elegido entre los agentes genotóxicos,

los venenos mitóticos, los anti-metabolitos, los inhibidores del proteasoma, o los inhibidores de quinasas.

11. Asociación según la reivindicación 10 caracterizada porque el compuesto de fórmula (II) es el isómero Z del metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

12. Utilización de una asociación según la reivindicación 10 u 11 para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento de los cánceres.

13. Utilización de un compuesto de fórmula (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en asociación con una radioterapia en el tratamiento de los cánceres.

14. Utilización según la reivindicación 13 caracterizada porque el compuesto de fórmula (II) es el isómero Z del metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

ANEXO No. 3

RESUMEN

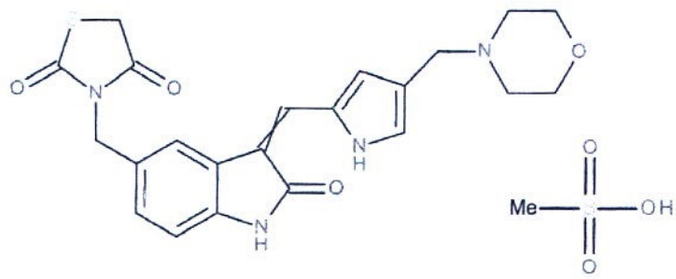
NUEVA SAL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORFOLINILMETIL)-1H-PIRROL-2-IL]METILEN}-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL)METIL]-1,3-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, SU PREPARACIÓN, Y LAS FORMULACIONES QUE LA CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

RESUMEN

NUEVA SAL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORFOLINILMETIL)-1*H*-PIRROL-2-IL]METILEN}-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1*H*-INDOL-5-IL)METIL]-1,3-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS FORMULACIONES QUE LA CONTIENEN

Nuevo metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona de fórmula (II) :



(II)

Medicamentos

ANEXO No. 4

FIGURAS

NUEVA SAL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORFOLINILMETIL)-1H-PIRROL-2-IL]METILEN}-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL)METIL]-1,3-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, SU PREPARACIÓN, Y LAS FORMULACIONES QUE LA CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

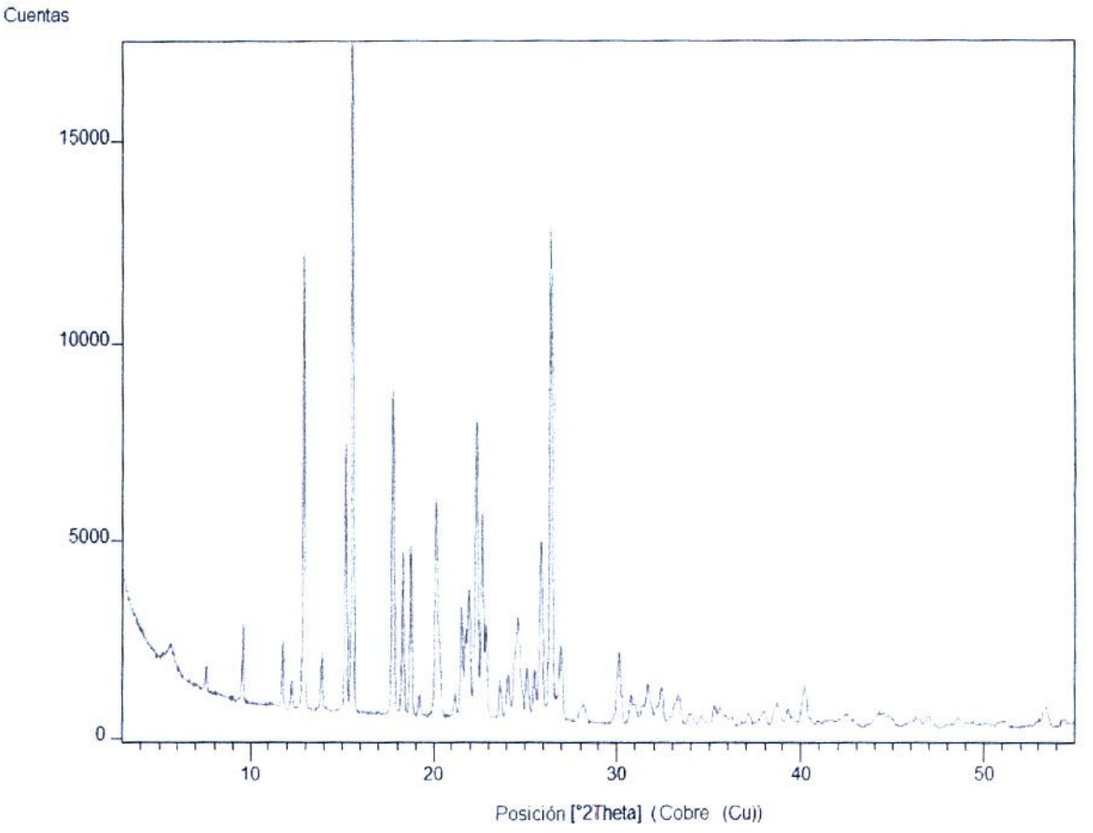


Figura 1

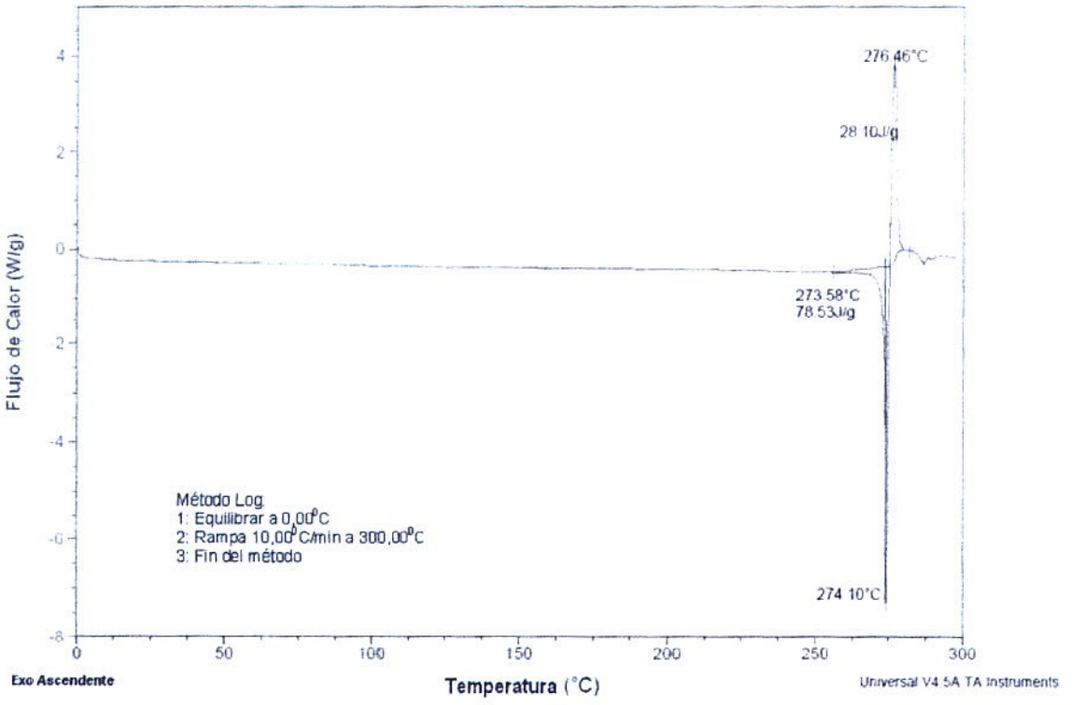


Figura 2

ANEXO 5.

COPIA DEL PETITORIO PCT EN FRANCÉS

NUEVA SAL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORFOLINILMETIL)-1H-PIRROL-2-IL]METILEN}-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL)METIL]-1,3-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, SU PREPARACIÓN, Y LAS FORMULACIONES QUE LA CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

0	**Réservé à l'office récepteur**	
0-1	Demande internationale n°	
0-2	Date du dépôt international	
0-3	Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"	

0-4	**Formulaire PCT/RO/101 - Requête PCT**	
0-4-1	Préparée avec	PCT Online Filing Version 3.5.000.235 MT/FOP 20020701/0.20.5.20
0-5	**Pétition** Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets	
0-6	**Office récepteur (choisi par le déposant)**	Institut national de la propriété industrielle (France) (RO/FR)
0-7	**Référence du dossier du déposant ou du mandataire**	49076-MESYL
I	**Titre de l'invention**	NOUVEAU SEL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORPHOLINYLMÉTHYL)-1H-PYRROL-2-YL]MÉTHYLÈNE}-2-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL)MÉTHYL]-1,3-THIAZOLIDINE-2,4-DIONE, SA PREPARATION, ET LES FORMULATIONS QUI LE CONTIENNENT

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

II	**Déposant**	
II-1	Cette personne est :	Déposant seulement
II-2	Déposant pour :	Tous les Etats désignés
II-4	Nom :	LES LABORATOIRES SERVIER
II-5	Adresse :	35 rue de Verdun 92284 SURESNES France
II-6	Nationalité (nom de l'État) :	FR
II-7	Domicile (nom de l'État) :	FR
II-8	n° de téléphone :	01 55 72 60 00
II-9	n° de télécopieur :	01 55 72 57 72
II-10	Courrier électronique :	christine.brunel@fr.netgrs.com
II-10(a)	Autorisation de recourir au courrier électronique L'office récepteur, l'administration chargée de la recherche internationale, le Bureau international et l'administration chargée de l'examen préliminaire international sont autorisés à utiliser cette adresse électronique, si l'office ou l'administration le souhaite, pour envoyer les notifications établies en relation avec la présente demande internationale :	exclusivement sous forme électronique (aucune notification sur papier ne sera envoyée)
III-1	**Déposant et/ou inventeur**	
III-1-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-1-3	Inventeur pour :	
III-1-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	LE FLOHIC, Alexandre
III-1-5	Adresse :	25 rue des jardins 76640 Fauville en Caux France
III-2	**Déposant et/ou inventeur**	
III-2-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-2-3	Inventeur pour :	
III-2-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	GUIDOTTI, Jérôme
III-2-5	Adresse :	710 rue des Forrières 76760 Criquetot sur Ouville France
III-3	**Déposant et/ou inventeur**	
III-3-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-3-3	Inventeur pour :	
III-3-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	LETELLIER, Philippe
III-3-5	Adresse :	25, rue du Faubourg Saint Jean 45000 Orléans France

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

V	DÉSIGNATIONS	
V-1	**Le dépôt de la présente requête vaut, selon la règle 4.9.a), désignation de tous les États contractants liés par le PCT à la date du dépôt international, aux fins de la délivrance de tout titre de protection disponible et, le cas échéant, aux fins de la délivrance à la fois de brevets régionaux et nationaux.**	
VI-1	**Revendication de priorité d'une demande nationale antérieure**	
VI-1-1	Date de dépôt	12 Juillet 2013 (12.07.2013)
VI-1-2	Numéro	13/56870
VI-1-3	Pays	FR
VI-2	**Demande de document de priorité** L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures mentionnées ci-dessus sous la/les rubriques :	VI-1
VI-3	**Incorporation par renvoi :** lorsqu'un élément de la demande internationale visé à l'article 11.1)iii) d) ou e) ou une partie de la description, des revendications ou des dessins visée à la règle 20.5.a) n'est pas contenu ailleurs dans cette demande internationale mais est intégralement contenu dans une demande antérieure dont la priorité est revendiquée à la date à laquelle un ou plusieurs des éléments visés à l'article 11.1)iii) ont été initialement reçus par l'office récepteur, cet élément ou cette partie est, sous réserve de la confirmation selon la règle 20.6, incorporé par renvoi dans cette demande internationale aux fins de la règle 20.6.	
VII-1	**Administration chargée de la recherche internationale choisie**	Office européen des brevets (OEB) (ISA/EP)
VII-2	**Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; référence à cette recherche**	
VII-2-1	Date de dépôt	12 Juillet 2013 (12.07.2013)
VII-2-2	Numéro de dépôt	13/56870
VII-2-3	Pays (ou office régional)	FR
VII-2-6	L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre à l'administration chargée de la recherche internationale (règle 12bis.1.c)):	Une copie des résultats de la recherche antérieure Une copie de la demande antérieure Une copie de tout document cité dans les résultats de la recherche antérieure

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

VIII	Déclarations	Nombre de déclarations	
VIII-1	Déclaration relative à l'identité de l'inventeur	–	
VIII-2	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet	1	
VIII-3	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité de la demande antérieure	–	
VIII-4	Déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)	–	
VIII-5	Déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté	–	

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

VIII-2-1	**Déclaration : Droit de demander et d'obtenir un brevet** Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet (règles 4.17.ii) et 51bis.1.a)ii)), dans le cas où la declaration selon la règle 4.17.iv) n'est pas appropriée : Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	Concernant la présente demande internationale LES LABORATOIRES SERVIER a le droit de demander et d'obtenir un brevet en vertu :
VIII-2-1(ii)		du fait que LES LABORATOIRES SERVIER possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, LE FLOHIC, Alexandre
VIII-2-1(ii)		du fait que LES LABORATOIRES SERVIER possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, GUIDOTTI, Jérôme
VIII-2-1(ii)		du fait que LES LABORATOIRES SERVIER possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, LETELLIER, Philippe

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

IX	Bordereau	Nombre de feuilles	Fichier(s) électronique(s) joint(s)
IX-1	Requête (y compris les feuilles pour déclaration)	7	✓
IX-2	Description	8	✓
IX-3	Revendications	3	✓
IX-4	Abrégé	1	✓
IX-5	Dessins	1	✓
IX-7	TOTAL	20	
	Eléments joints	Document(s) papier joint(s)	Fichier(s) électronique(s) joint(s)
IX-8	Feuille de calcul des taxes	-	✓
IX-18	Support matériel PCT-SAFE	-	-
IX-20	**Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé**		
IX-21	**Langue de dépôt de la demande internationale**	français	
X-1	**Signature du déposant, du mandataire ou du représentant commun**		
X-1-1	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :		
X-1-2	Nom du signataire		
X-1-3	Qualité (si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête)		

RÉSERVÉ À L'OFFICE RÉCEPTEUR

10-1	**Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale**	
10-2	**Dessins :**	
10-2-1	Reçus	
10-2-2	Non reçus	
10-3	**Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale :**	
10-4	**Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT**	
10-5	**Administration chargée de la recherche internationale**	ISA/EP
10-6	**Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche**	

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

RÉSERVÉ AU BUREAU INTERNATIONAL

11-1	**Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international**	

ANEXO 6.

COPIA DE LA PUBLICACIÓN EN LA OMPI EN FRANCES Y SU TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL

NUEVA SAL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORFOLINILMETIL)-1H-PIRROL-2-IL]METILEN}-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL)METIL]-1,3-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, SU PREPARACIÓN, Y LAS FORMULACIONES QUE LA CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

---

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
15 janvier 2015 (15.01.2015)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2015/004395 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 417/14 (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2014/051783

(22) Date de dépôt international :
11 juillet 2014 (11.07.2014)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
13/56870 12 juillet 2013 (12.07.2013) FR

(71) Déposant : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 35 rue de Verdun, F-92284 Suresnes (FR).

(72) Inventeurs : **LE FLOHIC, Alexandre**; 25 rue des jardins, F-76640 Fauville en Caux (FR). **GUIDOTTI, Jérôme**; 710 rue des Forrières, F-76760 Criquetot sur Ouville (FR). **LETELLIER, Philippe**; 25, rue du Faubourg Saint Jean, F-45000 Orléans (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— *relative au droit du déposant de demander et d'obtenir un brevet (règle 4.17.ii))*

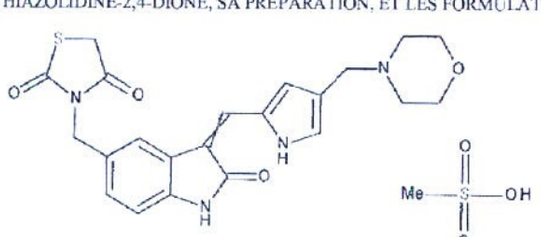
Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))*

(54) **Title** : NOVEL SALT OF 3-[(3-{[4-(4-MORPHOLINYLMETHYL)-1H-PYRROL-2-YL]METHYLENE}-2-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL)METHYL]-1,3-THIAZOLIDINE-2,4-DIONE, PREPARATION THEREOF AND FORMULATIONS CONTAINING SAME

(54) **Titre** : NOUVEAU SEL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORPHOLINYLMÉTHYL)-1*H*-PYRROL-2-YL]MÉTHYLÈNE}-2-OXO-2,3-DIHYDRO-1*H*-INDOL-5-YL)MÉTHYL]-1,3-THIAZOLIDINE-2,4-DIONE, SA PRÉPARATION, ET LES FORMULATIONS QUI LE CONTIENNENT



(II)

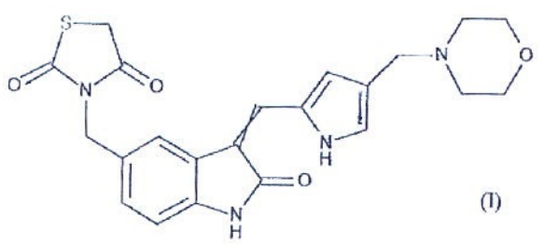
(57) **Abstract** : The invention relates to a novel salt of 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmethyl)-1H-pyrrol-2-yl]methylene}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)methyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione methanesulfonate having formula (II).

(57) **Abrégé** : Nouveau sel de la 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*h*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*h*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate de formule (II) :

WO 2015/004395 A1

NOUVEAU SEL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORPHOLINYLMÉTHYL)-1*H*-PYRROL-2-YL]MÉTHYLÈNE}-2-OXO-2,3-DIHYDRO-1*H*-INDOL-5-YL)MÉTHYL]-1,3-THIAZOLIDINE-2,4-DIONE, SA PREPARATION, ET LES FORMULATIONS QUI LE CONTIENNENT

La présente invention concerne un nouveau sel de la 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione de formule (I) :



(I)

son procédé de préparation ainsi que les formulations pharmaceutiques qui le contiennent.

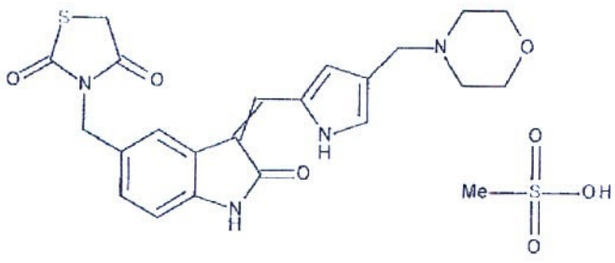
La 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione possède des propriétés pharmacologiques très intéressantes dans le domaine de la cancérologie. En effet il a été montré que la 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione possède la capacité d'inhiber la migration des cellules cancéreuses ce qui la rend particulièrement utile pour le traitement des cancers et notamment des tumeurs solides métastatiques. Parmi les traitements des cancers envisagés on peut citer, sans s'y limiter, les cancers du colon, du sein, du foie, des reins, du cerveau, de l'œsophage, les mélanomes, les myélomes, les cancers de l'ovaire, les cancers du poumon non à petites cellules, les cancers du poumon à petites cellules, les cancers de la prostate et du pancréas, les sarcomes.

La préparation et l'utilisation en thérapeutique de la 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus

particulièrement de son chlorhydrate, ont été décrits par exemple dans le brevet européen EP 2281822.

Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il est important de pouvoir disposer du principe actif avec d'excellents rendements, une grande pureté et une excellente reproductibilité. Il s'est rapidement avéré que le chlorhydrate qui était utilisé posait des problèmes de purification et de recristallisation, ainsi qu'un rendement très difficile à optimiser. Par ailleurs, il a été noté des problèmes de reproductibilité et de constance du principe actif obtenu. Après de nombreux travaux de recherche, il a été possible de mettre en évidence un nouveau sel alliant divers avantages, notamment en matière de purification, de reproductibilité de son procédé d'obtention et de rendement, mais présentant également de façon inattendue l'avantage d'augmenter très significativement la solubilité du principe actif. Ce nouveau sel présente ainsi toutes les qualités indispensables à son utilisation en tant que médicament, tant sur le plan physicochimique que pharmacocinétique.

La présente invention concerne donc un nouveau sel de la 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione et plus particulièrement le 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate de formule (II) :



(II)

dans laquelle la notation  signifie que la double liaison est de configuration Z ou E.

Préférentiellement, l'invention concerne l'isomère Z du 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-

1H-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate.

Ce nouveau sel présente les avantages suivants :

- un procédé d'obtention simple, reproductible, et avec un excellent rendement;
- une solubilité augmentée tant dans l'eau que dans les solvants organiques permettant d'envisager des étapes de purifications telles que des clarifications, afin d'en augmenter la pureté.

L'invention concerne également le procédé d'obtention du 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl] -1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate et plus particulièrement de son isomère Z, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ la 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl] -1,3-thiazolidine-2,4-dione, obtenue par exemple selon un procédé décrit dans le brevet EP 2281822. La dione est placée en solution dans un système binaire solvant/eau, puis 1 à 2 équivalents molaires d'acide méthane sulfonique sont ajoutés et le milieu agité jusqu'à précipitation du méthanesulfonate.
Le solvant sera avantageusement un solvant polaire comme par exemple l'acétonitrile, l'acétone, le 1,4-dioxane, le tétrahydrofurane, la N,N-diméthylformamide, la N,N-diméthylacétamide, le diméthylsulfoxide, les alcools tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'eau ainsi les mélanges hydro-organiques de ces solvants. Préférentiellement le ratio solvant/eau sera de 0/100 à 100/0.

Une variante du procédé selon l'invention consiste à utiliser comme produit de départ le 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl] méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione chlorhydrate, dont l'obtention a été décrite par exemple dans le brevet EP 2281822. Le chlorhydrate est mis en solution dans un système binaire solvant/eau, et le pH du milieu est ramené à 8 par addition d'une base. Le sel formé est éliminé par filtration. Le filtrat est chauffé puis l'acide méthane sulfonique est ajouté. La température est ensuite lentement ramenée à l'ambiante, et le méthanesulfonate obtenu est filtré. Plus particulièrement le solvant utilisé est un solvant polaire comme

l'acétonitrile, l'acétone, le 1,4-dioxane, le tétrahydrofurane, la N,N-diméthylformamide, la N,N-diméthylacétamide, le diméthylsulfoxide, les alcools tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol. Préférentiellement le ratio solvant/eau sera de 70/30 et plus particulièrement 90/10. L'acide méthane sulfonique est utilisé en excès et plus préférentiellement 1 à 2 équivalents.

Le composé de formule (II) selon l'invention présente une excellente stabilité dans le temps même en conditions dénaturantes : à 25°C/60% d'humidité relative, à 25°C/90% d'humidité relative, à 30°C/65% d'humidité relative, à 40°C/75% d'humidité relative, ou à 50°C, le composé de formule (II) est inchangé au bout de 6 mois.

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

Les formes pharmaceutiques contenant le composé de formule (II) selon l'invention et plus particulièrement son isomère Z, seront utilisées pour le traitement des cancers et notamment des tumeurs solides métastatiques. Parmi les traitements des cancers envisagés on peut citer, sans s'y limiter, les cancers du colon, du sein, du foie, des reins, du cerveau, de l'œsophage, les mélanomes, les myélomes, les cancers de l'ovaire, les cancers du poumon non à petites cellules, les cancers du poumon à petites cellules, les cancers de la prostate et du pancréas, les sarcomes.

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

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

Exemple 1 : 3-[(3-{[4-(4-Morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate, isomère Z

1,26 g de 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione sont introduits dans un ballon de 100 mL. Après addition de 20 mL d'une solution acétonitrile/eau (90/10), le mélange est chauffé à 70°C. Une solution contenant 2 mL d'acide méthanesulfonique et 50 mL d'un mélange acétonitrile/eau (90/10) est préparée. 5 mL de cette solution sont ajoutés au milieu réactionnel qui devient limpide. La solution est refroidie à 20°C (0,5°C/min, agitation 200rt/min). Après une nuit d'agitation à température ambiante, le produit du titre est isolé par filtration, séché à 40°C sous vide (10 mbars).
Point de fusion : 270-274°C (fusion/dégradation)

Le produit du titre est caractérisé par son diagramme de poudre effectué sur 50 mg du composé de l'Exemple 1, placés entre 2 films Kapton® ou sur un support, et chargés dans un diffractomètre Panalytical Xpert-Pro MPD (anticathode de cuivre) en mode transmission avec un domaine angulaire 3-55° en 20, un pas de 0,017° et 35,5 s par pas, qui permet d'identifier les paramètres cristallins suivants:

- paramètres de maille : a = 15.0958(5) Å, b = 18.4586(6) Å, c = 8.8269(2) Å, β = 94.074(1)°, γ = 90°
- groupe d'espace : C 1 c 1 (9)
- volume de la maille : V_{maille} = 2453.37600 $Å^3$

Le produit du titre a également été caractérisé par diffraction X sur un monocristal du composé de l'Exemple 1, effectué sur un appareil Rigaku XtaLAB utilisant des radiations Mo-Ka monochromatiques du graphite. Les paramètres cristallins suivants ont été observés :

- paramètres de maille : a = 14.995(4) Å, b = 18.302(4) Å, c = 8.850(2) Å, β = 93.528(7)°, γ = 90°

- groupe d'espace : C 1 c 1 (9)
- volume de la maille : V_{maille} = 2424.0 (9) Å^3

Les légères différences observées avec les paramètres obtenus sur poudre proviennent de la température utilisée pour collecter les paramètres avec le monocristal (-100°C), qui induit une contraction le long des axes a et b.

Le produit du titre a également été caractérisé par son diagramme de diffraction X sur poudre représenté dans la Figure 1, et mesuré sur un diffractomètre Panalytical Xpert Pro MPD (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2 thêta (exprimés en °±0,2), et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
12,8678	6,87420	60,31
15,1323	5,85020	38,36
15,5005	5,71203	100,00
17,7050	5,00549	48,23
18,2579	4,85513	23,89
18,7110	4,73856	25,22
20,1109	4,41177	30,15
21,4617	4,13704	16,97
21,6776	4,09632	15,77
21,8970	4,05576	15,98
22,2971	3,98390	41,52
22,5852	3,93372	38,20
24,5702	3,62023	17,23
25,8231	3,44735	24,17
26,3301	3,38211	83,15

Angles de Bragg 2 thêta (exprimés en °±0,2) caractéristiques du diagramme de diffraction X sur poudre : 12,86 ; 15,13 ; 15,50 ; 17,70 ; 18,25 ; 18,71 ; 20,11 ; 21,46 ; 21,67 ; 21,89 ; 22,29 ; 22,58 ; 24,57 ; 25,82 ; 26,33.

Le composé de l'Exemple 1 a également été caractérisé par son diagramme DSC, sur un échantillon de 5-10 mg chargé dans un appareil TA instruments DSC Q1000 et refroidi à 0°C. L'échantillon est ensuite chauffé jusqu'à 300°C à la vitesse de 10°C/min. Le diagramme obtenu est représenté dans la Figure 2.

Exemple 2 : Pureté et stabilité en conditions dénaturantes du 3-[(3-{[4-(4-morpholinyl méthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate, isomère Z

	HPLC (% Exemple 1)	RX	DSC
t = 0	99.8%	Fig. 2	Fig.1
	Après 6 mois		
25°C/60% humidité relative	99.8%	Difractogramme inchangé	Thermogramme inchangé
25°C/90% humidité relative	99.8%	Difractogramme inchangé	Thermogramme inchangé
30°C/65% humidité relative	99.8%	Difractogramme inchangé	Thermogramme inchangé
40°C/75% humidité relative	99.8%	Difractogramme inchangé	Thermogramme inchangé
50°C	99.8%	Difractogramme inchangé	Thermogramme inchangé

Exemple 3 : Solubilité du 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate, isomère Z

Une solution contenant 140 mg du composé obtenu dans l'Exemple 1 dans 7 ml d'eau est agitée pendant 24 heures à température ambiante. Après filtration sur un acrodiscs 0.45µm GHP, la solution est analysée par HPLC. La solubilité du composé de l'Exemple 1 est de 14,7 mg /ml (ou 12,1 mg /ml en équivalent base).

Dans les mêmes conditions, la solubilité du chlorhydrate de la 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl] -1,3-thiazolidine-2,4-dione, isomère Z, est de 4,3 mg /ml (ou 4 mg / ml en équivalent base).

Exemple 4 : Cinétique de dissolution à pH 2 (pH gastrique) du 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate, isomère Z

La cinétique de dissolution à surface constante (ou cinétique de dissolution intrinsèque) du produit de l'Exemple 1 a été déterminée à température ambiante à pH 2 (10 mL d'HCl 0,01N) à l'aide d'un appareil de dissolution µDiss sur des pastilles de 0,075 cm^2 préparées par compression à 90 bars pendant 2 min avec une vitesse d'agitation de 100 tr/min.

Le produit de l'Exemple 1 se dissout avec une cinétique de 23 $\mu g.s^{-1}.cm^{-2}$ +/- 11%. A titre de comparaison, la cinétique de dissolution du chlorhydrate correspondant est de 1,6 $\mu g.s^{-1}.cm^{-2}$. Le méthanesulfonate se dissout donc environ 14 fois plus rapidement que le chlorhydrate correspondant.

Exemple 5 : Compositions pharmaceutiques

1000 comprimés dosés à 5 mg du 3-[3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl] méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate, isomère *Z* (Exemple 1)..... 5 g

Amidon de blé..... 20 g

Amidon de maïs.....20 g

Lactose.....30 g

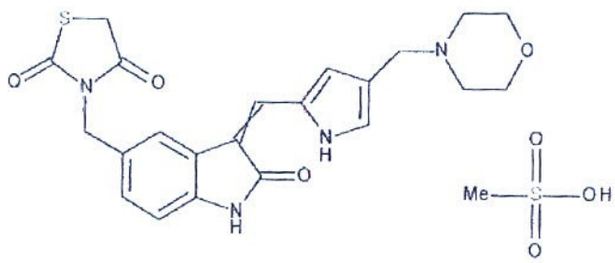
Stéarate de magnésium.....2 g

Silice.....1 g

Hydroxypropylcellulose.....2 g

REVENDICATIONS

1. 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate de formule (II) :



(II)

dans laquelle la notation  signifie que la double liaison est de configuration Z ou E.

2. Composé selon la revendication 1 qui est l'isomère Z du 3-[(3-{[4-(4-morpholinyl méthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé par son diagramme de diffraction X sur poudre par les angles de Bragg 2 thêta (exprimés en °±0,2) 12,86 ; 15,13 ; 15,50 ; 17,70 ; 18,25 ; 18,71 ; 20,11 ; 21,46 ; 21,67 ; 21,89 ; 22,29 ; 22,58 ; 24,57 ; 25,82 ; 26,33.

4. Composé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé par les paramètres suivants, obtenus à partir du diagramme de poudre effectué sur le diffractomètre Panalytical Xpert-Pro MPD (anticathode de cuivre) en mode transmission avec un domaine angulaire 3-55° en 2θ, un pas de 0,017° et 35,5 s par pas, qui permet d'identifier les paramètres cristallins suivants:

- paramètres de maille : a = 15.0958(5) Å, b = 18.4586(6) Å, c = 8.8269(2) Å, β = 94.074(1)°, γ = 90°
- groupe d'espace : C 1 c 1 (9)
- volume de la maille : V_{maille} = 2453.37600 Å^3

5. Procédé d'obtention du composé de formule (II) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ la 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione, qui est placée en solution dans un système binaire solvant/eau, dans lequel on ajoute 1 à 2 équivalents molaires d'acide méthane sulfonique que l'on agite jusqu'à précipitation du méthanesulfonate qui est filtré.

6. Procédé d'obtention du composé de formule (II) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le 3-[(3-{[4-(4-morpholinylméthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione chlorhydrate, qui est mis en solution dans un système binaire solvant/eau, dont le pH est ramené à 8 par addition d'une base, le sel formé est éliminé par filtration, puis le filtrat chauffé et l'acide méthane sulfonique ajouté, le milieu agité et refroidi jusqu'à précipitation du méthanesulfonate qui est filtré.

7. Composition pharmaceutique contenant le composé de formule (II) selon l'une des revendications 1 à 4 en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 caractérisée en ce que le composé de formule (II) est l'isomère Z du 3-[(3-{[4-(4-morpholinyl méthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate.

9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 ou 8 utiles pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des cancers du colon, du sein, du foie, des reins, du cerveau, de l'œsophage, les mélanomes, les myélomes, les cancers de l'ovaire, les cancers du poumon non à petites cellules, les cancers du poumon à petites cellules, les cancers de la prostate et du pancréas, les sarcomes.

10. Association d'un composé de formule (II) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, ou les inhibiteurs de kinases.

11. Association selon la revendication 10 caractérisée en ce que le composé de formule (II) est l'isomère Z du 3-[(3-{[4-(4-morpholinyl méthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate.

12. Utilisation d'une association selon la revendication 10 ou 11 pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des cancers.

13. Utilisation d'un composé de formule (II) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 en association avec une radiothérapie dans le traitement des cancers.

14. Utilisation selon la revendication 13 caractérisée en ce que le composé de formule (II) est l'isomère Z du 3-[(3-{[4-(4-morpholinyl méthyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]méthylène}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)méthyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione méthanesulfonate.

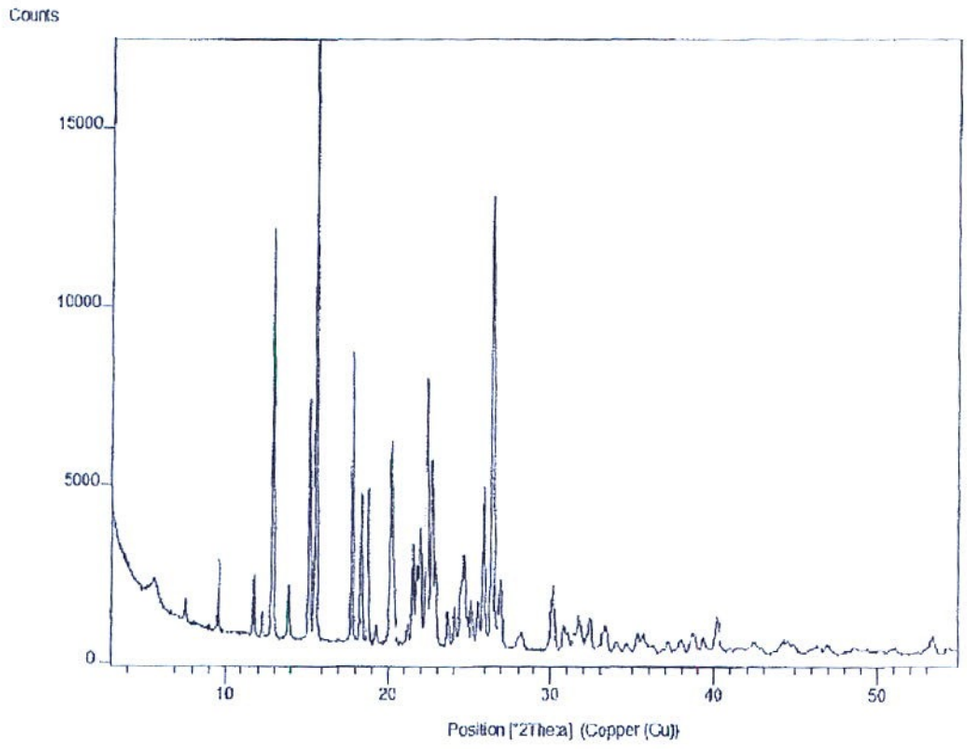


Figure 1

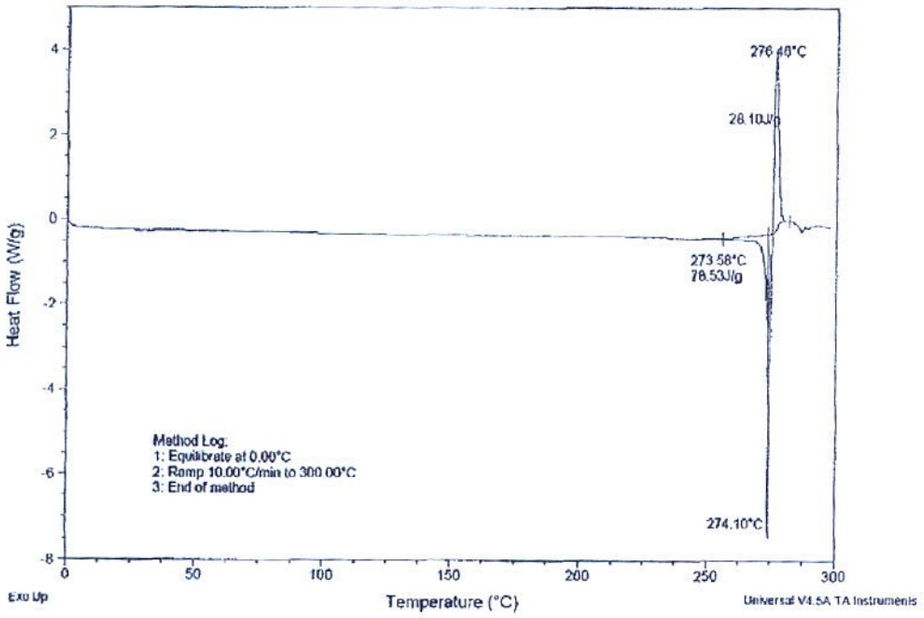


Figure 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2014/051783

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/14 A61K31/5377 A61K31/4025 A61K31/403 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2 281 822 A1 (SERVIER LAB [FR]) 9 February 2011 (2011-02-09) cited in the application page 14; examples 1, 1b page 42; claim 1 page 47; claim 20 -----	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 October 2014	03/11/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Jeanjean, Fabien

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2014/051783

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2281822 A1	09-02-2011	AP 2756 A	30-09-2013
		AR 077510 A1	31-08-2011
		AU 2010203305 A1	24-02-2011
		BR PI1003241 A2	10-04-2012
		CA 2710224 A1	04-02-2011
		CN 101987848 A	23-03-2011
		CO 6320143 A1	20-09-2011
		CU 20100157 A7	15-03-2012
		DK 2281822 T3	22-04-2013
		EA 201001087 A1	29-04-2011
		EC SP10010380 A	31-03-2011
		EP 2281822 A1	09-02-2011
		ES 2403227 T3	16-05-2013
		FR 2948940 A1	11-02-2011
		GE P20125548 B	25-05-2012
		HN 2010001537 A	06-05-2013
		HR P20130327 T1	31-05-2013
		IL 207183 A	30-01-2014
		JP 5475588 B2	16-04-2014
		JP 5538580 B2	02-07-2014
		JP 2011037848 A	24-02-2011
		JP 2013116908 A	13-06-2013
		KR 20110014116 A	10-02-2011
		NZ 586993 A	12-01-2012
		PE 02062011 A1	09-04-2011
		PT 2281822 E	27-02-2013
		RS 52701 B	30-08-2013
		SG 168499 A1	28-02-2011
		SI 2281822 T1	30-04-2013
		TW 201118092 A	01-06-2011
		US 2011034460 A1	10-02-2011
		US 2012046287 A1	23-02-2012
		US 2013331380 A1	12-12-2013
		UY 32801 A	31-01-2011
		WO 2011015728 A1	10-02-2011

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2014/051783

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D417/14 A61K31/5377 A61K31/4025 A61K31/403 A61P35/00
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 2 281 822 A1 (SERVIER LAB [FR]) 9 février 2011 (2011-02-09) cité dans la demande page 14; exemples 1, 1b page 42; revendication 1 page 47; revendication 20 -----	1-14

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
23 octobre 2014	03/11/2014

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Jeanjean, Fabien

2

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (avril 2005)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2014/051783

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 2281822 A1	09-02-2011	AP 2756 A	30-09-2013
		AR 077510 A1	31-08-2011
		AU 2010203305 A1	24-02-2011
		BR PI1003241 A2	10-04-2012
		CA 2710224 A1	04-02-2011
		CN 101987848 A	23-03-2011
		CO 6320143 A1	20-09-2011
		CU 20100157 A7	15-03-2012
		DK 2281822 T3	22-04-2013
		EA 201001087 A1	29-04-2011
		EC SP10010380 A	31-03-2011
		EP 2281822 A1	09-02-2011
		ES 2403227 T3	16-05-2013
		FR 2948940 A1	11-02-2011
		GE P20125548 B	25-05-2012
		HN 2010001537 A	06-05-2013
		HR P20130327 T1	31-05-2013
		IL 207183 A	30-01-2014
		JP 5475588 B2	16-04-2014
		JP 5538580 B2	02-07-2014
		JP 2011037848 A	24-02-2011
		JP 2013116908 A	13-06-2013
		KR 20110014116 A	10-02-2011
		NZ 586993 A	12-01-2012
		PE 02062011 A1	09-04-2011
		PT 2281822 E	27-02-2013
		RS 52701 B	30-08-2013
		SG 168499 A1	28-02-2011
		SI 2281822 T1	30-04-2013
		TW 201118092 A	01-06-2011
		US 2011034460 A1	10-02-2011
		US 2012046287 A1	23-02-2012
		US 2013331380 A1	12-12-2013
		UY 32801 A	31-01-2011
		WO 2011015728 A1	10-02-2011

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional
15 Enero 2015 (15.01.2015)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2015/004395 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 417/14 (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2014/051783

(22) Fecha de presentación internacional:
11 Julio 2014 (11.07.2014)

(25) Idioma de la presentación:
Francés

(26) Idioma de la publicación:
Francés

(30) Datos de prioridad:
13/56870 12 Julio 2013 (12.07.2013) FR

(71) Solicitantes: **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 35 rue de Verdun, F-92284 Suresnes (FR).

(72) Inventores: **LE FLOHIC, Alexandre;** 25 rue des jardins, F-76640 Fauville en Caux (FR). **GUIDOTTI, Jérôme;** 710 rue des Forrières, F-76760 Criquetot sur Ouville (FR). **LETELLIER, Philippe;** 25, rue du Faubourg Saint Jean, F-45000 Orléans (FR).

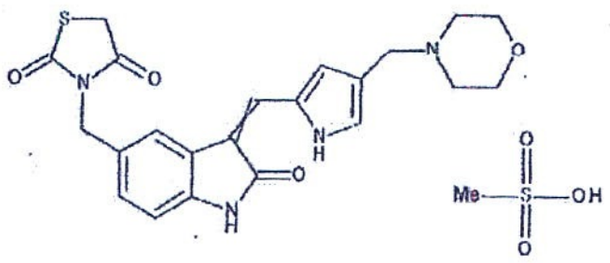
(81) **Estados designados** *(a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Estados designados** *(a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Declaración en virtud de la regla 4.17:
--- *con relación al derecho del solicitante a solicitar y obtener una patente (Regla 4.17.(ii))*

Publicada:
--- *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*
--- *antes de expirar el plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las modificaciones (regla 48.2.h)).*

(54) Título: NUEVA SAL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORFOLINILMETIL)-1*H*-PIRROL-2-IL]METILEN}-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1*H*-INDOL-5-IL)METIL]-1,3-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, SU PREPARACIÓN, Y LAS FORMULACIONES QUE LA CONTIENEN



(II)

(57) **Resumen:** Nueva sal de metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*h*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*h*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona de fórmula (II):

WO 2015/004395 A1

ANEXO 7.

COPIA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL EN FRANCÉS Y SU TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL

NUEVA SAL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORFOLINILMETIL)-1H-PIRROL-2-IL]METILEN}-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL)METIL]-1,3-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, SU PREPARACIÓN, Y LAS FORMULACIONES QUE LA CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 49076-MESYL	**POUR SUITE À DONNER** voir le formulaire PCT/ISA/220 et, le cas échéant, le point 5 ci-après.	
Demande internationale n° PCT/FR2014/051783	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 11 Juillet 2014 (11-07-2014)	(Date de priorité (la plus ancienne) *(jour/mois/année)* 12 Juillet 2013 (12-07-2013)
Déposant LES LABORATOIRES SERVIER		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

[X] Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. **Base du rapport**
   a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base
      [X] de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée
      [ ] d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante _____, qui est la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (règles 12.3.a) et 23.1.b))
   b. [ ] Le présent rapport de recherche internationale a été établi en prenant en considération la **rectification d'une erreur évidente** autorisée par ou notifiée à la presente administration vertu de la règle 91 (Règle 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale, (le cas échéant), voir le cadre n° I.
2. [ ] **Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche** (voir le cadre n° II).
3. [ ] **Il y a absence d'unité de l'invention** (voir le cadre n° III).
4. En ce qui concerne le **titre,**
   [X] le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
   [ ] le texte a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale et a la teneur suivante:
5. En ce qui concerne **l'abrégé,**
   [X] le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
   [ ] le texte, reproduit dans le cadre n° IV, a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale conformément à la règle 38.2. Le déposant peut présenter des observations à l'administration chargée de la recherche internationale dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
6. En ce qui concerne les **dessins,**
   a. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la figure n° _____
      [ ] proposée par le déposant
      [ ] proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que le déposant n'a pas proposé de figure
      [ ] proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que cette figure caractérise mieux l'invention
   b. [X] Aucune des figures n'est publiée avec l'abrégé

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2014/051783

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D417/14 A61K31/5377 A61K31/4025 A61K31/403 A61P35/00
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 2 281 822 A1 (SERVIER LAB [FR]) 9 février 2011 (2011-02-09) cité dans la demande page 14; exemples 1, 1b page 42; revendication 1 page 47; revendication 20 -----	1-14

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
23 octobre 2014	03/11/2014

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Jeanjean, Fabien

2

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (avril 2005)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2014/051783

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 2281822 A1	09-02-2011	AP 2756 A	30-09-2013
		AR 077510 A1	31-08-2011
		AU 2010203305 A1	24-02-2011
		BR PI1003241 A2	10-04-2012
		CA 2710224 A1	04-02-2011
		CN 101987848 A	23-03-2011
		CO 6320143 A1	20-09-2011
		CU 20100157 A7	15-03-2012
		DK 2281822 T3	22-04-2013
		EA 201001087 A1	29-04-2011
		EC SP10010380 A	31-03-2011
		EP 2281822 A1	09-02-2011
		ES 2403227 T3	16-05-2013
		FR 2948940 A1	11-02-2011
		GE P20125548 B	25-05-2012
		HN 2010001537 A	06-05-2013
		HR P20130327 T1	31-05-2013
		IL 207183 A	30-01-2014
		JP 5475588 B2	16-04-2014
		JP 5538580 B2	02-07-2014
		JP 2011037848 A	24-02-2011
		JP 2013116908 A	13-06-2013
		KR 20110014116 A	10-02-2011
		NZ 586993 A	12-01-2012
		PE 02062011 A1	09-04-2011
		PT 2281822 E	27-02-2013
		RS 52701 B	30-08-2013
		SG 168499 A1	28-02-2011
		SI 2281822 T1	30-04-2013
		TW 201118092 A	01-06-2011
		US 2011034460 A1	10-02-2011
		US 2012046287 A1	23-02-2012
		US 2013331380 A1	12-12-2013
		UY 32801 A	31-01-2011
		WO 2011015728 A1	10-02-2011

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario 49076-MESYL	**PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN**	Véase formulario PCT/ISA/220 y, en su caso, el punto 5 a continuación
Solicitud internacional nº PCT/FR2014/051783	Fecha de presentación internacional *(día/mes/año)* 11 de julio 2014 (11-07-2014)	Fecha de prioridad (la más antigua) *(día/mes/año)* 12 de julio 2013 (12-07-2013)
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER		

El presente informe de búsqueda internacional, elaborado por esta Administración encargada de la búsqueda internacional, se transmite al solicitante, conforme al Artículo 18. Se remite una copia del mismo a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda internacional comprende un total de 3 hojas.

☒ Se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica citados en el informe.

1. **Base del informe**

   a. En lo que se refiere al **idioma**, la búsqueda internacional se ha realizado sobre la base
   - ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el que se presentó
   - ☐ de una traducción de la solicitud internacional en el siguiente idioma _____, que es el idioma de una traducción remitida con el objeto de la búsqueda internacional (Reglas 12.3.a) y 23.1.b))

   b. ☐ El presente informe de búsqueda internacional se ha establecido tomando en consideración la rectificación de un error evidente autorizado por o notificado a la presente administración en virtud dela regla 91 (regla 43.6bis(a)).

   c. ☐ En lo que se refiere a **las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** descritas en la solicitud internacional véase el Recuadro I.

2. ☐ **Se ha encontrado que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda** (véase el Recuadro II).

3. ☐ **Hay falta de unidad de invención** (véase el Recuadro III).

4. Con respecto al **título,**

   - ☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante
   - ☐ el texto ha sido establecido por la administración encargada de la búsqueda internacional con la siguiente redacción:

5. Con respecto al **resumen,**

   - ☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.
   - ☐ el texto ha sido establecido, de acuerdo con la Regla 38.2(b), por esta Autoridad, tal como aparece en el recuadro IV. El solicitante puede presentar observaciones a esta Autoridad en el plazo de un mes a contar desde la fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional.

6. Con respecto a los **dibujos,**

   a. la figura de los **dibujos** a publicar junto con el resumen de la Figura nº____
   - ☐ propuesta por el solicitante
   - ☐ propuesta por la administración encargada de la búsqueda internacional, por no haber propuesto el solicitante ninguna figura.
   - ☐ propuesta por la administración encargada de la búsqueda internacional, por caracterizar mejor, esta figura, la invención.

   b. ☒ Con el resumen no se publica ninguna figura

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Nº de solicitud internacional
PCT/FR2014/051783

A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA OBJETO
INV. C07D417/14 A61K31/5377 A61K31/4025 A61K31/403 A61P35/00
ADD.

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de la clasificación)
C07D A61K A61P

Otra documentación buscada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
A	EP 2 281 822 A1 (SERVIER LAB [FR]) 9 de febrero 2011 (2011-02-09) citado en la solicitud página 14; ejemplos 1, 1b página 42, reivindicación 1 página 47, reivindicación 20 -----	1-14

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Véase el anexo de la familia de patentes.

* Categorías especiales de los documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional	Fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional
23 octubre 2014	03/11/2014

Nombre y dirección postal de la administración encargada de la búsqueda internacional	Funcionario autorizado
Oficina europea de patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70)340-2040, Fax: (+31-70)340-3016	Jeanjean, Fabien

2

53

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de las familias de patentes

No. de solicitud internacional
PCT/FR2014/051783

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)	Fecha de publicación
EP 2281822 A1	09-02-2011	AP 2756 A	30-09-2013
		AR 077510 A1	31-08-2011
		AU 2010203305 A1	24-02-2011
		BR PI1003241 A2	10-04-2012
		CA 2710224 A1	04-02-2011
		CN 101987848 A	23-03-2011
		CO 6320143 A1	20-09-2011
		CU 20100157 A7	15-03-2012
		DK 2281822 T3	22-04-2013
		EA 201001087 A1	29-04-2011
		EC SP10010380 A	31-03-2011
		EP 2281822 A1	09-02-2011
		ES 2403227 T3	16-05-2013
		FR 2948940 A1	11-02-2011
		GE P20125548 B	25-05-2012
		HN 2010001537 A	06-05-2013
		HR P20130327 T1	31-05-2013
		IL 207183 A	30-01-2014
		JP 5475588 B2	16-04-2014
		JP 5538580 B2	02-07-2014
		JP 2011037848 A	24-02-2011
		JP 2013116908 A	13-06-2013
		KR 20110014116 A	10-02-2011
		NZ 586993 A	12-01-2012
		PE 02062011 A1	09-04-2011
		PT 2281822 E	27-02-2013
		RS 52701 B	30-08-2013
		SG 168499 A1	28-02-2011
		SI 2281822 T1	30-04-2013
		TW 201118092 A	01-06-2011
		US 2011034460 A1	10-02-2011
		US 2012046287 A1	23-02-2012
		US 2013331380 A1	12-12-2013
		UY 32801 A	31-01-2011
		WO 2011015728 A1	10-02-2011

ANEXO 8.

OTROS DOCUMENTOS OMPI EN FRANCÉS CON SU TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL

NUEVA SAL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORFOLINILMETIL)-1H-PIRROL-2-IL]METILEN}-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL)METIL]-1,3-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, SU PREPARACIÓN, Y LAS FORMULACIONES QUE LA CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS WO 2015/004395
PCT/FR2014/051783

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

PREMIER AVIS INFORMANT LE DÉPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE (AUX OFFICES DÉSIGNÉS QUI N'APPLIQUENT PAS LE DÉLAI DE 30 MOIS SELON L'ARTICLE 22.1))

(règle 47.1.c) du PCT)

Destinataire :

LES LABORATOIRES SERVIER
35 rue de Verdun
F-92284 Suresnes
FRANCE

Date d'expédition *(jour/mois/année)* 12 février 2015 (12.02.2015)		
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 49076-MESYL	**AVIS IMPORTANT**	
Demande internationale n° PCT/FR2014/051783	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 11 juillet 2014 (11.07.2014)	Date de priorité *(jour/mois/année)* 12 juillet 2013 (12.07.2013)
Déposant LES LABORATOIRES SERVIER		

1. **ATTENTION** : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) **s'applique**, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Deuxième avis supplémentaire) (qui sera émis à bref délai après l'expiration du délai de 28 mois à compter de la date de priorité).

2. Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **ne s'applique pas** – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous :
15 janvier 2015 (15.01.2015)

   Aucun

   Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)i), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien été effectuée à la date d'expédition indiquée ci-dessus et il ne sera pas exigé du déposant qu'il fournisse une copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

3. Les offices désignés suivants, auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **ne s'applique pas**, n'ont pas demandé, à la date d'expédition du présent avis, que la communication de la demande internationale soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1 :

   LU, TZ, UG

   Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)ii), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que l'État contractant pour lequel cet office agit en tant qu'office désigné n'exige pas du déposant qu'il fournisse en vertu de l'article 22 une copie de la demande internationale.

4. **DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale**

   Pour le ou les offices désignés mentionnés ci-dessus et à moins qu'une demande d'examen préliminaire international ait été présentée avant l'expiration du délai de **19 mois** à compter de la date de priorité (voir l'article 39.1)), le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, **sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant,** de **20 MOIS** à compter de la date de priorité.

   En pratique, **des délais autres que celui de 20 mois** continueront de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés mentionnés ci-dessus. Pour obtenir **les mises à jour régulières relatives aux délais applicables** (20 ou 21 mois, ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT*, au bulletin *PCT Newsletter* ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT*, accessibles sur le site Internet de l'OMPI à l'adresse suivante : http://www.wipo.int/pct/fr/index.html.

   Le déposant est **seul responsable** du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

Fonctionnaire autorisé

Simin Baharlou

courriel : pt09.pct@wipo.int

Emisor : la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

PRIMERA NOTIFICACIÓN INFORMANDO AL SOLICITANTE DE LA COMUNICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL (A LAS OFICINAS DESIGNADAS A LAS QUE NO APLICA EL PLAZO DE 30 MESES SEGÚN EL ARTÍCULO 22.1)

(regla 47.1.c) del PCT)

Destinatario :

LES LABORATOIRES SERVIER
35 rue de Verdun
F-92284 Suresnes
FRANCIA

Fecha de emisión *(día/mes/año)* 12 de febrero de 2015 (12.02.2015)		
Referencia del expediente del solicitante o del representante 49076-MESYL	**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**	
Solicitud internacional nº PCT/FR2014/051783	Fecha de la solicitud internacional *(día/mes/año)* 11 de julio de 2014 (11.07.2014)	Fecha de prioridad *(día/mes/año)* 12 de julio de 2013 (12.07.2013)
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER		

1. **ATENCIÓN**: Para cualquier oficina designada a la que **aplique** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 (30 meses a contar desde la fecha de prioridad), se ruega referirse al formulario PCT/IB/308(Segunda notificación suplementaria) (que se emitirá en un breve plazo después de expirar el plazo de 28 meses a contar desde la fecha de prioridad).

2. Por la presente se notifica que la oficina o las oficinas designadas siguientes – a las que **no aplica** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 – han solicitado que la comunicación de la solicitud internacional, prevista en el artículo 20, se efectúe conforme a la regla *93bis*.1. La Oficina internacional ha dirigido esta comunicación en la fecha indicada a continuación:
15 de enero de 2015 (15.01.2015)

Ninguna

Conforme a la regla 47.1.c-*bis*)i), estas oficinas aceptarán la presente notificación como prueba determinante del hecho de que se ha efectuado correctamente la comunicación de la solicitud internacional en la fecha de emisión indicada anteriormente y no se exigirá al solicitante que proporcione una copia de la solicitud internacional a la oficina o a las oficinas designadas.

3. Las siguientes oficinas designadas, a las que **no aplica** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002, no han solicitado, en la fecha de emisión de la presente notificación, que se efectúe la comunicación de la solicitud internacional conforme a la regla 93*bis*.1:

LU, TZ, UG

Conforme a la regla 47.1.c-*bis*)ii), estas oficinas aceptarán la presente notificación como prueba determinante del hecho de que el Estado contratante para el que esta oficina actúa como oficina designada no exige al solicitante que proporcione una copia de la solicitud internacional en virtud del artículo 22.

4. **PLAZO para el comienzo de la fase nacional**

Para la o las oficinas designadas anteriormente mencionadas y a menos que se haya presentado una solicitud de examen preliminar internacional antes de que expire el plazo de **19 meses** a contar desde la fecha de prioridad (véase el artículo 39.1), el plazo aplicable para el comienzo de la fase nacional será, **con la salvedad de lo que se dice en el párrafo siguiente,** de **20 MESES** a contar desde la fecha de prioridad.

En la práctica, continuarán aplicándose **los plazos distintos de aquel de 20 meses**, con duraciones diversas, en lo que se refiere a algunas oficinas designadas mencionadas anteriormente. Para obtener **las actualizaciones regulares relativas a los plazos aplicables** (20 ó 21 meses, u otro plazo), oficina por oficina, se ruega referirse a la *Gaceta del PCT*, al boletín *PCT Newsletter*, así como a los capítulos nacionales pertinentes en el volumen II de la *Guía del Solicitante del PCT*, accesibles en la página de Internet de la OMPI en la siguiente dirección: http://www.wipo.int/pct/fr/index.html.

El solicitante es el **único responsable** de respetar todos los plazos contemplados anteriormente.

Oficina internacional de la OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20, Suiza

no de fax +41 22 338 82 70

Funcionario autorizado

Simin Baharlou

Correo electrónico: pt09.pct@wipo.int

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

DEUXIÈME AVIS SUPPLÉMENTAIRE INFORMANT LE DÉPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE (AUX OFFICES DÉSIGNÉS QUI APPLIQUENT LE DÉLAI DE 30 MOIS SELON L'ARTICLE 22.1))

(règle 47.1.c) du PCT)

Destinataire :

LES LABORATOIRES SERVIER
35 rue de Verdun
F-92284 Suresnes
FRANCE

Date d'expédition *(jour/mois/année)*
12 novembre 2015 (12.11.2015)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
49076-MESYL

AVIS IMPORTANT

Demande internationale n°	Date du dépôt international *(jour/mois/année)*	Date de priorité *(jour/mois/année)*
PCT/FR2014/051783	11 juillet 2014 (11.07.2014)	12 juillet 2013 (12.07.2013)

Déposant
LES LABORATOIRES SERVIER

1. **ATTENTION** : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) **ne s'applique pas**, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Premier avis) émis antérieurement.

2. Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **s'applique** – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous : 15 janvier 2015 (15.01.2015)

   AZ, BY, CN, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM

   Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)i), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien été effectuée à la date d'expédition indiquée ci-dessus et il ne sera pas exigé du déposant qu'il fournisse une copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

3. Les offices désignés suivants, auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **s'applique**, n'ont pas demandé, à la date d'expédition du présent avis, que la communication de la demande internationale soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1 :

   AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, AU, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BZ, CA, CH, CL, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OA, OM, PA, PE, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TH, TJ, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

   Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)ii), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que l'État contractant pour lequel cet office agit en tant qu'office désigné n'exige pas du déposant qu'il fournisse en vertu de l'article 22 une copie de la demande internationale.

4. **DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale**

   Pour le ou les offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus, le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, **sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant,** de **30 MOIS** à compter de la date de priorité.

   En pratique, **des délais autres que celui de 30 mois** continueront de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus. Pour obtenir **les mises à jour régulières relatives aux délais applicables** (30 ou 31 mois, ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT*, au bulletin *PCT Newsletter* ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT*, accessibles sur le site Internet de l'OMPI à l'adresse suivante : http://www.wipo.int/pct/fr/index.html.

   Le déposant est **seul responsable** du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

Fonctionnaire autorisé
Simin Baharlou

courriel : pt09.pct@wipo.int

Emisor : la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

SEGUNDA NOTIFICACIÓN INFORMANDO AL SOLICITANTE DE LA COMUNICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL (A LAS OFICINAS DESIGNADAS A LAS QUE APLICA EL PLAZO DE 30 MESES SEGÚN EL ARTÍCULO 22.1))

(regla 47.1.c) del PCT)

Destinatario :

LES LABORATOIRES SERVIER
35 rue de Verdun
F-92284 Suresnes
FRANCIA

Fecha de emisión *(día/mes/año)* 12 de noviembre de 2015 (12.11.2015)		
Referencia del expediente del solicitante o del representante 49076-MESYL	**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**	
Solicitud internacional nº PCT/FR2014/051783	Fecha de la solicitud internacional *(día/mes/año)* 11 de julio de 2014 (11.07.2014)	Fecha de prioridad *(día/mes/año)* 12 de julio de 2013 (12.07.2013)
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER		

1. **ATENCIÓN**: Para cualquier oficina designada a la que **no aplique** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 (30 meses a contar desde la fecha de prioridad), se ruega referirse al formulario PCT/IB/308(Primera notificación) emitida anteriormente.

2. Por la presente se notifica que la oficina o las oficinas designadas siguientes – a las que **aplica** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 – han solicitado que la comunicación de la solicitud internacional, prevista en el artículo 20, se efectúe conforme a la regla *93bis*.1. La Oficina internacional ha dirigido esta comunicación en la fecha indicada a continuación:
15 de enero de 2015 (15.01.2015)

AZ, BY, CN, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM

Conforme a la regla 47.1.c-*bis*)i), estas oficinas aceptarán la presente notificación como prueba determinante del hecho de que se ha efectuado correctamente la comunicación de la solicitud internacional en la fecha de emisión indicada anteriormente y no se exigirá al solicitante que proporcione una copia de la solicitud internacional a la oficina o a las oficinas designadas.

3. Las siguientes oficinas designadas, a las que **aplica** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002, no han solicitado, en la fecha de emisión de la presente notificación, que se efectúe la comunicación de la solicitud internacional conforme a la regla 93*bis*.1:

AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, AU, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BZ, CA, CH, CL, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OA, OM, PA, PE, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TH, TJ, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

Conforme a la regla 47.1.c-*bis*)ii), estas oficinas aceptarán la presente notificación como prueba determinante del hecho de que el Estado contratante para el que esta oficina actúa como oficina designada no exige al solicitante que proporcione una copia de la solicitud internacional en virtud del artículo 22.

4. **PLAZO para el comienzo de la fase nacional**

Para la o las oficinas designadas o elegidas anteriormente mencionadas el plazo aplicable para el comienzo de la fase nacional será, **con la salvedad de lo que se dice en el párrafo siguiente,** de **30 MESES** a contar desde la fecha de prioridad.

En la práctica, continuarán aplicándose **los plazos distintos de aquel de 30 meses**, con duraciones diversas, en lo que se refiere a algunas oficinas designadas o elegidas mencionadas anteriormente. Para obtener **las actualizaciones regulares relativas a los plazos aplicables** (30 ó 31 meses, u otro plazo), oficina por oficina, se ruega referirse a la *Gaceta del PCT*, al boletín *PCT Newsletter*, así como a los capítulos nacionales pertinentes en el volumen II de la *Guía del Solicitante del PCT*, accesibles en la página de Internet de la OMPI en la siguiente dirección: http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

El solicitante es el **único responsable** de respetar todos los plazos contemplados anteriormente.

Oficina internacional de la OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20, Suiza

no de fax +41 22 338 82 70

Funcionario autorizado

Simin Baharlou

Correo electrónico: pt09.pct@wipo.int

ANEXO 9.

PODER

NUEVA SAL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORFOLINILMETIL)-1H-PIRROL-2-IL]METILEN}-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL)METIL]-1,3-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, SU PREPARACIÓN, Y LAS FORMULACIONES QUE LA CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

Estrategia

22 JUIL. 2011

PODER

Yo, abajo firmado, actuando en nombre y representación de **LES LABORATOIRES SERVIER**, sociedad domiciliada en **35 rue de Verdun F-92284 en Francia**, por el presente confiero poder a **MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO**, tpa. 54.845; y **CLAUDETTE VERNOT**, tpa. 57.111 domiciliada en la Carrera 11 No. 86-32 Oficina 101 de Bogotá D.C., Colombia, para que: **(1)** representen a la poderdante ante cualquier corporación, funcionarios o empleados del orden judicial o del administrativo en cualquiera juicio, actuación, actos, diligencias o gestiones en que la poderdante tenga que intervenir directa o indirectamente, sea como demandante, o como demandada, o como coadyuvante de cualquiera de las partes; sea para iniciar o seguir tales juicios, actuaciones, actos diligencias o gestiones, y **(2)** para obtener la protección de la poderdante en sus asuntos, a cuyo efecto autorizamos a las apoderadas para que nos representen ante cualquier entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial; particularmente para adelantar todas las gestiones tendientes a la obtención de los derechos de Propiedad Intelectual que se soliciten ante la Superintendencia de Industria y Comercio **(3)** y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir y renunciar.

Dado y firmado hoy _____

En _____

Por _____

Firma _____

POWER OF ATTORNEY

I, the undersigned, acting in representation of **LES LABORATOIRES SERVIER**, domiciled in **35 rue de Verdun F-92284 Suresnes Cedex in France**, hereby grant to **MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO**, tpa. 54.845; and **CLAUDETTE VERNOT**, tpa. 57.111 domiciled at Carrera 11 No. 86-32 Office 101 in Bogotá, Colombia, Power of Attorney to; **(1)** represent the grantor before any corporations, officials or employees of the Courts or the administration in any suits and proceedings or acts where the grantor has to intervene as plaintiff or defendant or as adjuvant of any part; be it to institute or follow up with those suits or proceedings or acts; **(2)** 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; in special to conduce all the steps necessary to obtain registries related with Intellectual Property requested before the Superintendence of Industry and Commerce **(3)** and 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.

Given and signed this July 18, 2011

In Suresnes

By **Christine BRUNEL, proxy for Les Laboratoires Servier**

Signature _____

Les Laboratoires Servier - Direction Brevets
35 rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex (France)
Tél. +33 (0) 1 55 72 60 00
Fax. +33 (0) 1 55 72 57 72

Me François GUILLERMAIN ★ SÈVRES (Hauts-de-Seine) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

CERTIFICATION DE SIGNATURE
Me François GUILLERMAIN
Notaire à SEVRES (92)
certifie UNIQUEMENT que la signature apposée ci-contre est celle de Mme Brunel Christine

Le notaire ne certifie ni la validité ni l'efficacité du présent document, ni même la capacité juridique du signataire pour signer ce document.
Fait le : 18/07/11

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Maître François GUILLEMAIN

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Paris

Attesté

5. à VERSAILLES

6. le 22 JUIL. 2011

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

Amélia CLADIÈRE
Substitut Général

8. sous le n° 1h968

9. sceau :

10. Signature

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

Le Procureur Général près la Cour d'Appel de Versailles

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés.** República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado François. Guillermain; actuando en calidad de Notario; con el sello de la oficina del Notario de Sèvres; certificado en Versalles; el 22 de julio de 2011; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles, bajo el número 14968;

[Sello: Amelia Cladiere-Sustituto general - Firma (ilegible)]

(Sello)
Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

"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"

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., 19 de septiembre de 2011.

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2011 SET 20 8:42
LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.
095236

22 JUIL. 2011

CERTIFICADO NOTARIAL

El suscrito _____ debidamente nombrado Notario Público, por la presente certifico que:

He visto los siguientes documentos:

1. Escritura de constitución de la sociedad *LES LABORATOIRES SERVIER.* de conformidad con las leyes de *FRANCIA*
2. Documento en el que se señala que la señora *Christine Brunel* esta autorizada por *LES LABORATOIRES SERVIER* para representarla y actuar en su nombre.

Los documentos anteriores prueban lo siguiente:

1. Que *LES LABORATOIRES SERVIER* fue constituida y existe de conformidad con las leyes de *FRANCIA.*
2. Que la dirección registrada de las oficinas de *LES LABORATOIRES SERVIER* es *35 rue de Verdun F-92284 SURESNES Cedex (Francia)*
3. Que *LES LABORATOIRES SERVIER.* está desarrollando sus actividades empresariales y que el propósito por el que se otorga el presente poder está comprendido en el objeto social de la compañía.
4. Que *Christine Brunel* está autorizada para otorgar el presente poder.

En fe de lo cual, suscribo el presente en mi nombre y estampo el sello de la mencionada Notaría. (Si aplica estampar el sello)

Ciudad *Sèvres*
País *Francia*
Firma _____

Nota: Tanto el poder como el certificado notarial deben ser: 1) otorgados ante Notaría; 2) la firma del Notario debe ser certificada por la corporación respectiva que está en capacidad de afirmar que el Notario que firma dicho documento se encuentra registrado o certificado, y; 3) se requiere la legalización o apostilla de los documentos.

NOTARIAL CERTIFICATE

I M^e GUILLERMAIN Notary Public, certify:

That I have seen the following documents:

1. Deed of incorporation of *LES LABORATOIRES SERVIER* according to the laws of *FRANCE.*
2. Document evidencing that *Mrs. Christine Brunel* are duly authorized by *LES LABORATOIRES SERVIER* to represent it and to act on its behalf.

That the above documents prove:

1. That *LES LABORATOIRES SERVIER* was incorporated and exists in accordance with the laws of *FRANCE.*
2. That the registered domicile of *LES LABORATOIRES SERVIER* is *35, rue de Verdun F-92284 SURESNES* Cedex (France)
3. That *LES LABORATOIRES SERVIER* is developing its corporate or company activities and that the purpose for which the present power of attorney is granted is comprised within the company's purposes.
4. That *Christine Brunel* is authorized to grant the present power of attorney.

In faith of which, I signed the present in my behalf and stamp the seal of the mentioned Notary (If applied to stamp seal)

City Sèvres
Country *Francia*
Signed François GUILLERMAIN

Note: Both the power of attorney and the notarial certificate need to be executed: 1) Before the Notary public; 2) the signature of the Notary public needs to be certified by the corporation or association entitled to certify that the Notary public is duly registered and certified; and 3) should be legalized or apostilled.

Le Procureur Général près la Cour d'Appel de Versailles

Me François GUILLERMAIN, Notaire à SÈVRES (Hauts-de-Seine) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

92020 NANTERRE CEDEX
www.infogreffe.fr

(1988 B 02123)

Extrait Kbis

22 JUIN 2011

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Extrait au 07 Juillet 2011

IDENTIFICATION

Dénomination sociale :	**LES LABORATOIRES SERVIER**
Sigle :	Servier - Ardix - Eutherapie - Biopharma -
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'arrêté 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* La 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	Madame BANZET MARIE-NOELLE *né(e) le* 20/12/1951 à COURBEVOIE 92400 *de nationalité* Française *demeurant* 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres
Directeur général délégué et pharmacien responsable	Madame MAILLERE Patricia *nom d'usage* PERCHELET *né(e) le* 30/08/1959 à CLERMONT FERRAND 63000 *de nationalité* Française *demeurant* 61 Rue Du Château 92250 La Garenne Colombes

TRIBUNAL DE COMMERCE GREFFE

64

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
Extrait au 07 Juillet 2011

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 ou de l'activité :	Création d'un fonds de commerce
Activité :	Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques
Nom commercial :	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Adresse de l'établissement principal :	22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Commencement d'activité le :	01 Décembre 1948
Mode d'exploitation :	Exploitation directe

OBSERVATIONS

13 Juillet 1996	*, 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 Eutherapie 27.29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 642 020 036 à compter du 29 mars 1996
18 Août 2000	*, 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 :	35 Rue De Verdun 92284 Suresnes Cedex
Nom commercial :	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Activité :	EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES
Commencement d'activité le :	17 Mai 2002
Origine du fonds ou de l'activité :	Création d'un fonds de commerce
Mode d'exploitation :	Exploitation directe

92020 NANTERRE CEDEX (1988 B 02123)
www.infogreffe.fr

22 JUIL. 2011

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Extrait au 07 Juillet 2011

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 ou de l'activité :	Création d'un fonds de commerce
Mode d'exploitation :	Exploitation directe

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Greffe de ORLEANS (4502)
Etablissement Secondaire

Extrait délivré à NANTERRE, le 08 juillet 2011 sur 3 page(s)

Le Greffier,

TRIBUNAL DE COMMERCE DE NANTERRE

Fin de l'extrait

TRIBUNAL DE COMMERCE GREFFE

APOSTILLE (Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

3 pages

1. République française
Le présent acte public
2. a été signé par
3. agissant en qualité de
4. est revêtu du sceau/timbre de
Commerce de Nanterre

Attesté
5. à VERSAILLES
6. le 22 JUIL. 2011
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Versailles
Amélia CLADIÈRE Substitut Général
8. sous le n° 11c967
9. sceau :
10. Signature

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

Le Procureur Général près la Cour d'Appel de Versailles

Passer vos actes greffés durablement : FSE - Doc Direct (0826)

(Sello de Agua)
Tribunal de Comercio-Secretaría

(Manuscrito)
20098-SIPI-2
Colombia

Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX
www.infogreffe.fr

(Sello: Tribunal de Casación de Versalles – Procurador General – 22 de julio de 2011)

085 480 796 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias: Borne1
(1988 B 02123)

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 7 de Julio de 2011

IDENTIFICACIÓN

Denominación social:	**LES LABORATOIRES SERVIER**
Sigla:	Servier-Ardix-Eutherapie-Biopharma
Número de identificación:	085 480 796 R.C.S. NANTERRE
Número de trámite:	1988 B 02123
Fecha de inscripción:	1 de junio de 1988

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA PERSONA

Forma jurídica:	sociedad simplificada por acciones
Con un capital de:	34.590.852,00 Euros
Dirección de la sede:	22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Duración de la sociedad:	Hasta el 30 DE NOVIEMBRE de 2047
Fecha de corte de cuentas:	30 de septiembre
Constitución-Depósito del acto constitutivo:	En la Secretaría del Tribunal de Comercio de ORLEÁNS el 28 de enero de 1949

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

Publicación:	LES PETITES AFFICHES DE L'ORLÉANAIS del 29 de enero de 1949
Transferencia desde:	ORLÉANS
Depósito del acto:	En la Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE el 3 de noviembre de 1995 bajo el número 25805
Publicación en la Secretaría de la nueva sede:	Diario *Gazette du Palais* del 24 de octubre de 1995

ADMINISTRACIÓN

Presidente:	SERVIER SAS (324 444 991 R.C.S. NANTERRE) 6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex *Forma Jurídica* sociedad simplificada por acciones *representada por* el Señor SERVIER JACQUES *nacido* el 09/02/1922 en VATAN 36150 *de nacionalidad* Francesa - DOMICILIADO EN: 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY SUR SEINE
Vicepresidente	Señora BANZET MARIE-NOELLE *nacida el* 20/12/1951 en COURBEVOIE 92400 *de nacionalidad* Francesa *domiciliada en* 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sèvres
Director General Delegado y Farmaceuta responsable	Señora MAILLERE Patricia *nombre usual PERCHELET* *nacida el* 30/08/1959 en CLERMONT FERRAND 63000 *de nacionalidad* Francesa *domiciliada en* 61 Rue Du Château 92250 La Garenne Colombes

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

Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX
www.infogreffe.fr

085 480 796 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias: Borne1
(1988 B 02123)

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 7 de Julio de 2011

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. 00054B79
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:	22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Inicio de actividades el:	1 de diciembre de 1948
Forma de explotación:	Explotación directa

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

OBSERVACIONES

13 de julio de 1996 Número 24322	Fusión con las sociedades: 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 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
18 de agosto de 2000 Número 56121	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: 32 Rue de Verdun 92284 Suresnes cedex
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

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

(Sello de Agua)
Tribunal de Comercio-Secretaría

Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX
www.infogreffe.fr

(Sello: Tribunal de Casación de Versalles – Procurador General – 22 de junio de 2011)

085 480 796 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias: Borne1
(1988 B 02123)

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 7 de Julio de 2011

Dirección:	6 Place des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex
Actividad:	Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de laboratorios 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

ESTABLECIMIENTOS POR FUERA DE LA COMPETENCIA DE LA SECRETARÍA

Secretaría de ORLÉANS (4502)
Establecimiento secundario

Extracto expedido en NANTERRE el 8 de julio de 2011 en 3 página(s)

El Secretario

(Firma y sello ilegibles)

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

Fin del Extracto

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés.** República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por Nada; actuando en calidad de Secretario Judicial; con el sello del Tribunal de Comercio de Nanterre; certificado en Versalles; el 22 de julio de 2011; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles, bajo el número 14967;

[Sello: Amelia Cladiere-Sustituto General - Firma (ilegible)]

(Sello)
Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

"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"

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., 19 de septiembre de 2011

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2011 SET 20 11:42
OFICINA DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

095236

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

71

ANEXO 10.

COMPROBANTE DE PAGO DE LA TASA OFICIAL + 4 REIVINDICACIONES ADICIONALES

NUEVA SAL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORFOLINILMETIL)-1H-PIRROL-2-IL]METILEN}-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL)METIL]-1,3-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, SU PREPARACIÓN, Y LAS FORMULACIONES QUE LA CONTIENEN.

LES LABORATOIRES SERVIER

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 16 - 001205

Bogotá D.C., Enero 07 de 2016 - 15:26:00

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL S.A.S. NI 830.042.424

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	597821512	05/01/2016	456.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	80.000.00	80.000.00
				$80.000.00

==========

SON: **OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 16-003620- -00000-0000
Fecha: 2016-01-07 15:50:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75 76

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 16 - 001204

Bogotá D.C., Enero 07 de 2016 - 15:26:00

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL S.A.S. NI 830.042.424

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	597821512	05/01/2016	456.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
4	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	40.000.00	160.000.00
				$160.000.00

==========

SON: **CIENTO SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 16-003620- -00000-0000
Fecha: 2016-01-07 15:50:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~75~~ 76

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 16 - 001203

Bogotá D.C., Enero 07 de 2016 - 15:26:00

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL S.A.S. NI 830.042.424

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	597821512	05/01/2016	456.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	216.000.00	216.000.00
				$216.000.00

SON: **DOSCIENTOS DIECISEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 16-003620- -00000-0000

Fecha: 2016-01-07 15:50:06 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 75 76

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 16-003620- -00000-0000

Fecha: 2016-01-07 15:50:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 75 76

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

76