

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-12770

54. TITULO

NUEVO PROCESO PARA LA SINTESIS Y NUEVA FORMA CRISTALINA DE

AGOMELATINA Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LAS CONTIENEN

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/165

71. SOLICITANTE

LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO

Courbevoie Cedex, Francia.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Patentes : 05012770 0000000

Folios: 02

Fecha (AC): 2005-02-11 17:36:49

ión

Trmite : 052 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESERVAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre: **LES LABORATOIRES
SERVIER**sociedad constituida y existente bajo las
leyes de FranciaDirección: **12, Place de la Défense,
F-92415 Courbevoie Cedex,
Francia**Domicilio: **Courbevoie Cedex, Francia****IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**Teléfono: **347 36 11**Fax: **217 92 11**E-mail: **clientes@camvp.com.**Domicilio: **Bogotá, Colombia.****IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número **438.019** T.P **31.929****4****INVENTOR (ES)
(72)**1. **Jean-Claude SOUVIE**
36, Avenue Foch,
76800 Le Havre,
Francia2. **Isaac GONZALEZ BLANCO**
Callejón de los Muertos - N° 7,2C
45002 Toledo,
España3. **Gilles THOMINOT**
85, Impasse La Chénale,
78640 Normandville,
Francia4. **Geneviève CHAPUIS**
Rue de la Poudrière,
45000 Orléans
Francia5. **Stéphane HORVATH**
35, Route d'Orléans,
45380 La Chapelle-ST-Mesmin
Francia6. **Gérard DAMIEN**
31bis, Avenue du Blénois,
45130 Meung-Sur-Loire
Francia**5****Título (54)****NUEVO PROCESO PARA LA SÍNTESIS Y NUEVA FORMA CRISTALINA DE
AGOMELATINA Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN****6****Clasificación Internacional (51) C07C 233/64****7****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

13 de febrero de 2004

(31) Número de Solicitud

04.01439**8****Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:**6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☒ Otro ☐ Cual _____**9****Comprobante de pago N .: 05 - 7,177****Fecha: 31 de enero de 2005****Comprobante de pago N .: 05 - 3,464****Fecha: 17 de enero de 2005**

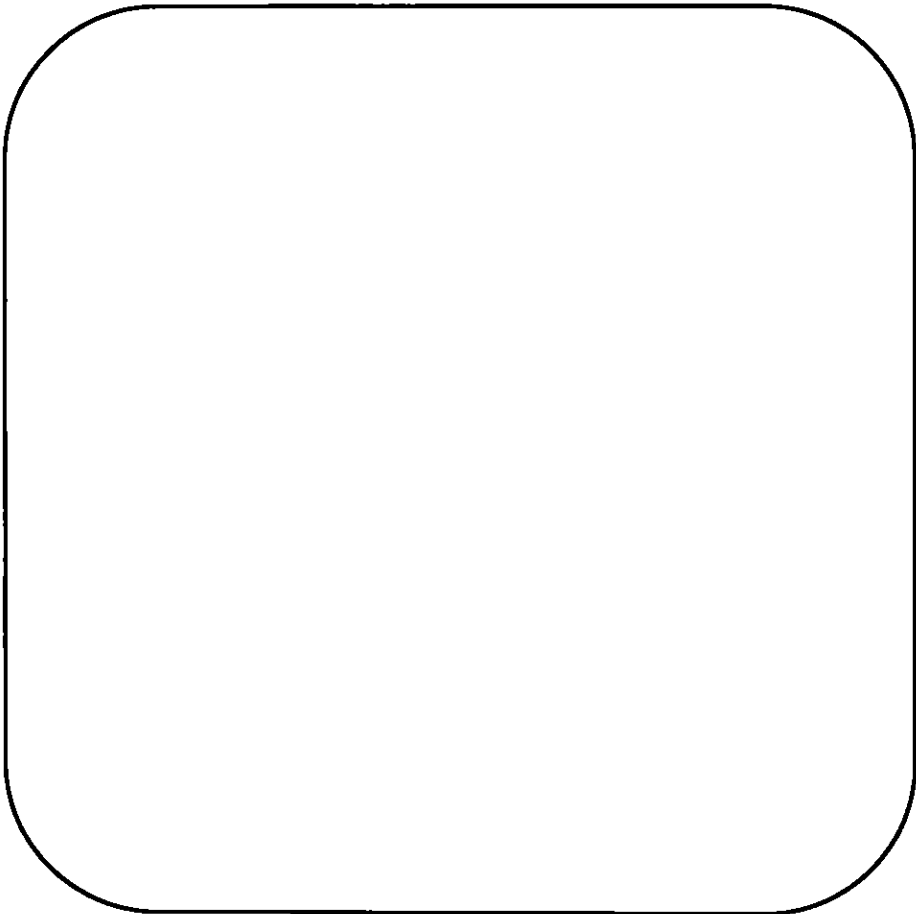
10

Anexos:

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 
C.C. 438.019 de Usequén T.P. 31.929

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ 8 -
COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

LES LABORATOIRES SERVIER

domiciliado (s) en/of 12, Place de La Défense

92415 COURBEVOIE CEDEX (FRANCE)

14526
0137

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa.23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carretera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1° del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso. Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos

© CAVELIER ABOGADOS
WPPQDEDI-ISI (MINTJTN°12AJ.2S USA)

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following : a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs, registration of trademarks, collective trademarks, defensive marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin, its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, the registration of licences of use of the above rights, b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions, observations, administrative or Court cancellations, nullity, precautionary measures, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits

relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this September 20, 2004

en/in Carberole

por/by Odile OSTERMANN

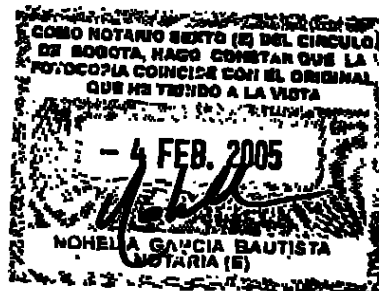
Firma Proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

Signature

*Vu pour la certification
matérielle de la signature
de Mme OSTERMANN*

APOSTILLE
(convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. République Française
2. Le présent acte publié a été signé par : *Jeanne Jos ROZET*
3. agissant en qualité de : *Notaire*
4. est revêtu du sceau de : *Notaire*
5. **VERSAILLES** *21 SEP. 2004*
7. Par le Président de la Cour d'Appel
8. Sous le N° *8619/2004*
9. Sceau
10. Signature



Colombia S

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 _____ ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado
de _____
compareció(eron) personalmente _____
a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 _____ before me, a Notary Public or Attesting Official of _____
_____ personally appeared _____
_____ to me known, and known to me to be the person(s) who
executed that foregoing document, and who has(have) legal
capacity to execute it.

Notario Público o Funcionario - Autorizado — Notary Public or Attesting Official

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy _____ de _____ de 200 _____
Compareció(eron) ante mí _____
Quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este
documento en representación de la Sociedad/compañía
denominada _____

Certifico :

1. Que he visto los siguientes documentos : *

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que _____
es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de
acuerdo con las leyes de _____

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía (es) _____

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) _____
está(n) autorizado(a) para otorgar el presente Poder.

Ciudad _____

Estado _____

Hoy _____ de 200 _____

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

Notario Público o Funcionario Autorizado - Notary Public or Attesting Official

• Los documentos deben identificarse con fecha y
origen

O CAVELJER ABOGADOS
WPPODEOI-1A1 CMMUTÂN82W1.26 USA)

On this 20 day of September 2004
appeared before me Odile OSTERMANN

who(m) know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named LES
LABORATOIRES SERVIER

Certify:

1. That I have seen the following documents: * - Certificate of
Incorporation, dated 18.08.04 (Montreuil, France)

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That LES LABORATOIRES SERVIER _____

is a Corporation/Company legally constituted and in existence in
accordance with the laws of FRANCE

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
12, Place de la Défense
92415 COURBEVOIE CEDEX

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of
Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set
forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr. (Messrs.) _____
is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City _____

State _____

This 20 day of September 2004



Documents must be identified with date
origin

APOSTILLE

(convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. République Française

Colombien

Le présent acte prôlé

2. a été signé par :

M. de Yves Rost

3. agissant en qualité de :

Notaire

4. est revêtu du sceau de :

5. fevri Auesté

5. **VERSAILLES**

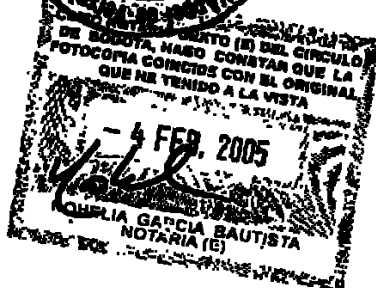
le 21 SEP. 2004

7. Par le Procureur Général de la Cour d'Appel

8. Sous le N° *108 20/2004*

9. Sceau

10. Signature



7 7

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 338/04 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 27 DE OCTUBRE DE 2004 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y español por LES LABORATOIRES SERVIER domiciliados en 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE CEDEX, FRANCIA y otorgado a los Doctores Emilio Ferrero TPA 31929, Gonzalo Perdomo TPA 831, Luz Clemencia de Paez TPA 23555 y Germán Cavelier TPA 832, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 4 No. 72-35.

Dado en Courbevoie, el 20 de septiembre de 2004. Firma ilegible de la Señora Odile Ostermann, Apoderada de "LES LABORATOIRES SERVIER".

Legalización de la firma de Odile Ostermann por el Señor Yves Robert, Notario.

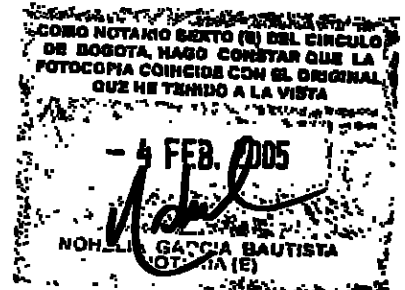
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa

El presente documento público

2. - ha sido firmado por el Señor Yves Robert
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Notaria



CERTIFICADO

5. - En Versailles
6. - El 21 de septiembre de 2004
7. - Por el Procurador General del Tribunal Superior.

Traducción Oficial No. 338/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpretador Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Ministerio No. 2680/91

8. - Bajo el número 18819/2004

9. - Sello: El Procurador General del Tribunal Superior de Versailles -
República Francesa.

10. - Firma ilegible.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDADES) - Legalización, por parte del
Notario Yves Robert, de la firma de Odile Ostermann quien desempeña el cargo
de Apoderada de la compañía **LES LABORATOIRES SERVIER**, una sociedad
legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Francia,
domiciliada en **12, Place de la Défense, 92415 Courbevoie Cedex**. Además,
dicho Notario certifica que el signatario tiene facultad para otorgar el presente
documento. Los hechos anteriores le constan por haber tenido a la vista el
siguiente documento "Certificado de matrícula en el Registro del Comercio y
Sociedades de Nanterre, Francia" y de todo ello da fe.

Dado en Sèvres, el 20 de septiembre de 2004. Firma ilegible Yves Robert.

Sello: Yves Robert - Notario en Sèvres (Hauts-de-Seine) - República Francesa.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

Colombia

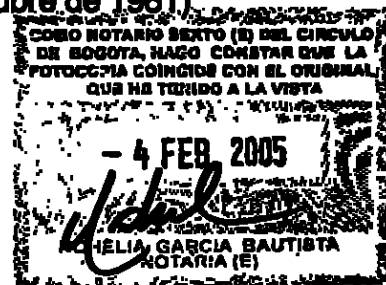
1. - República Francesa

El presente documento público

2. - ha sido firmado por el Señor Yves Robert

3. - obrando en calidad de Notario

4. - con sello de su Notaria



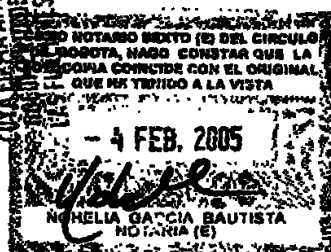
Indicación Oficial No. 338/04
SAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Ministerial No. 2660/91

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 OCT 12 12:04
OFICINA DE LEGALIZACIONES
FACEDH D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

278996
Jean Puga

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE EMPEÑA
EN LAS FUNCIONES INDICADAS



9

CERTIFICADO

- 5. - En Versailles
- 6. - El 21 de septiembre de 2004
- 7. - Por el Procurador General del Tribunal Superior.
- 8. - Bajo el número 18820/2004
- 9. - Sello: El Procurador General del Tribunal Superior de Versailles - República Francesa.
- 10. - Firma ilegible.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 338/04

Colo: 14526-841-001-9

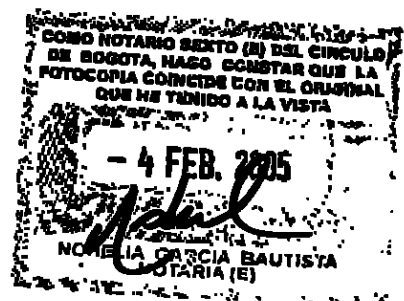
Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 27 de octubre de 2004

338/04

Instrucción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCO - ESPAÑOL
Ases. Matrícula No. 2480/91





NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT 29 P 12:04

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

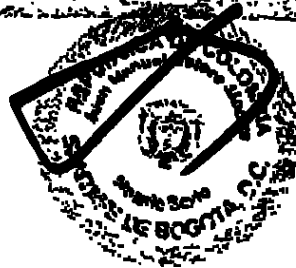
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

778997

Jean Turpin

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAMARTE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Juan Turpin
CONCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAMARTE DE BOGOTA. 29 OCT 2004

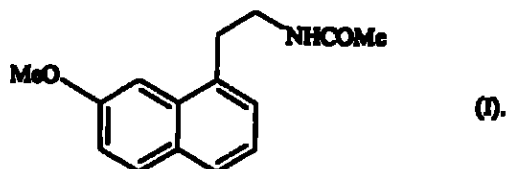


COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
- 4 FEB. 2005
JOSE ELIA GARCIA BAUTISTA
NOTARIA (E)

10

NUEVO PROCESO PARA LA SÍNTESIS Y NUEVA FORMA CRISTALINA
DE AGOMELATINA Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS
CONTIENEN

La presente invención se refiere a un proceso para las síntesis industriales de agolatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil) etil] acetamida, de fórmula (I):



La presente invención se relaciona también con la forma II de agomelatina, un proceso para su preparación y las composiciones farmacéuticas que las contienen.

La agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil) etil] acetamida, tiene propiedades farmacológicas valiosas.

De hecho ésta tiene la doble característica de ser, de una parte, un agonista de los receptores del sistema melatoninérgico y, de otra parte un agonista del receptor 5-HT_{2C}. Aquellas propiedades le confieren actividad en el sistema nervioso central y, más específicamente en el

tratamiento de depresión severa, desordenes efectivos estacionales, desordenes del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnio y fatiga resultante del "jetlag", desordenes del apetito y obesidad.

La agomelatina, su preparación y su uso terapéutico se han descrito en la Especificación de la Patente Europea EP 0 447 285.

En vista del valor farmacéutico del compuesto, ha sido importante ser capaz de obtenerlo mediante un proceso de síntesis industrial efectivo que sea fácilmente transponible a una escala industrial y que de cómo resultado en agomelatina con buen rendimiento y con excelente pureza.

También ha sido importante ser capaz de obtener agomelatina con una forma cristalina bien definida, perfectamente reproducible, que como resultado exhiba características valiosas en términos de filtración y facilidad de formulación.

La Especificación de la Patente EP 0 447 285 describe la preparación de agomelatina en ocho etapas, partiendo de 7-metoxi-1-tetralona, dando un rendimiento promedio de menos del 30%.

Ese proceso involucra la acción de etil bromoacetato, seguido por la aromatización y saponificación para producir el ácido correspondiente, que es luego convertido a acetamida y subsecuentemente deshidratado para producir (7-metoxi-1-naftil) acetonitrilo, siendo este seguido por la reducción, y luego la condensación de cloruro de acetilo.

En particular, la preparación de (7-metoxi-1-naftil) acetonitrilo involucra 6 etapas de reacción y, transpuesto a una escala industrial, ha demostrado rápidamente las dificultades de llevar a cabo el proceso, siendo estas causadas principalmente por problemas de reproducibilidad de la primer etapa, que constituye la acción del etil bromoacetato sobre 7-metoxi-1-tetralona de acuerdo a la reacción de Réformatsky que da como resultado etil (7-metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilideno) etanoato.

Más aún, la etapa subsecuente de aromatización de etil (7-metoxi-3m 4-dihidro-1(2H)-naftalenilideno) etanoato ha sido a menudo incompleta y a resultado en después de la saponificación, en una mezcla de productos que es difícil de purificar.

La literatura describe la obtención de (7-metoxi-1-naftil) acetonitrilo en tres etapas partiendo de 7-metoxi-1-tetralona, mediante la acción de LiCH_2CN seguido por la deshidrogenación con DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) y finalmente la deshidratación en medio ácido (Synthetic Communication, 2001, 31(4), 621-629). El rendimiento total es mediocre (76%), sin embargo, y en particular el DDQ utilizado en la reacción de deshidrogenación y el reflujo de de benceno necesario en la tercer etapa no cumplen con los requisitos industriales en términos de costo y el ambiente.

El solicitante ha desarrollado ahora un nuevo proceso de síntesis industrial que da como resultado, de manera reproducible y sin la necesidad de purificación laboriosa, de agomelatina de una pureza compatible con el uso como un ingrediente farmacéutico activo.

14

Una alternativa a las dificultades encontradas con el proceso descrito en la especificación de la patente EP 0 447 285 se ha obtenido al condensar directamente un compuesto ciano con 7-metoxi-1-tetralona. Fue además necesario que el compuesto de condensación obtenido pudiera ser fácilmente sometido a aromatización para producir (7-metoxi-1-naftil) acetonitrilo sin la necesidad de condiciones drásticas, y que los reactivos compatibles con los requisitos industriales en términos de costos y ambiente pudieran ser utilizados.

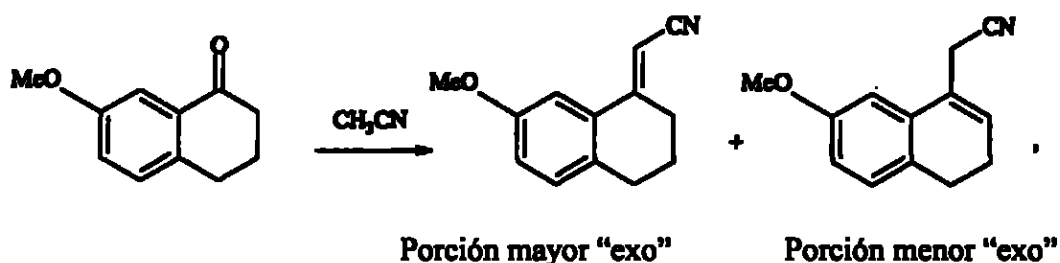
Es evidente que el (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil) acetonitrilo constituiría un intermedio de síntesis ideal que cumple con los requisitos para la síntesis directa de 7-metoxi-1-tetralona, y sería un excelente sustrato para la etapa de aromatización.

Las reacciones para la condensación directa de tetralona con acetonitrilo o compuestos de acetonitrilo son descritos en la literatura. En particular, la Especificación de Patente US 3 992 403 describe la condensación de fosfonato de cianometilo con 6-fluoro-1-tetralona, y la Especificación de la Patente US 3 931 188 describe la condensación de acetonitrilo con tetralona

5

que conduce a un intermedio ciano el cual está directamente involucrado en la reacción subsecuente. Aplicado a la 7-metoxi-1-tetralona, la condensación de acetonitrilo produce una mezcla de isómeros en la cual "exo" constituye la mayor porción y "endo" la menor porción, de acuerdo a la figura 1:

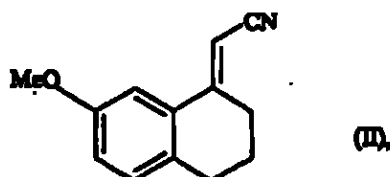
Figura 1



Tal mezcla requiere condiciones de aromatización drásticas subsecuentes que no son compatibles con los requisitos industriales para el propósito de llevar a cabo la síntesis de agomelatina.

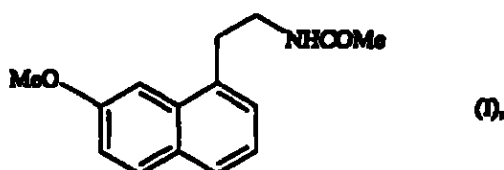
El solicitante ha desarrollado ahora un nuevo proceso de síntesis industrial que permite que el (7-metoxi-1-naftil) acetonitrilo sea obtenido de 7-metoxi-tetralona, en de una manera reproducible sin la necesidad de purificación laboriosa, en solamente dos etapas al

utilizar como intermedio de síntesis (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil) acetonitrilo libre de la impureza "exo" de la fórmula (II):



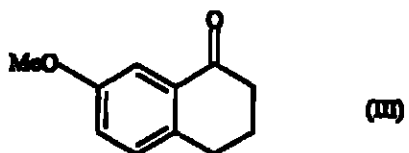
Cuya impureza no puede ser sometida a aromatización subsecuente bajo condiciones de operación que sean compatibles con los requisitos industriales para el propósito de llevar a cabo la síntesis de agomelatina.

Más específicamente, la presente invención se relaciona con un proceso para la síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):



Que se caracteriza por que la 7-metoxi-1-tetralona de fórmula (III):

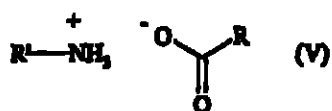
17



Reacciona con ácido cianoacético de fórmula (IV):



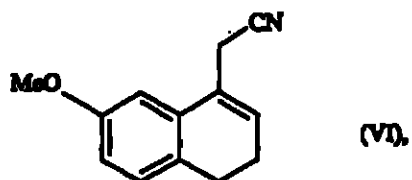
En condiciones donde el agua formada es removida, en la presencia de una cantidad catalítica de un compuesto de fórmula (V):



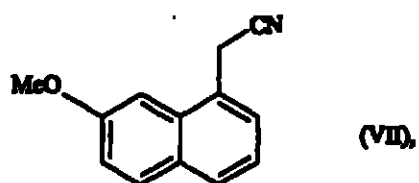
En donde R y R', que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo lineal o ramificado alquilo (C₃-C₁₀), un grupo arilo no sustituido o sustituido, o un grupo aril (C₁-C₆) alquilo no sustituido o sustituido lineal o ramificado,



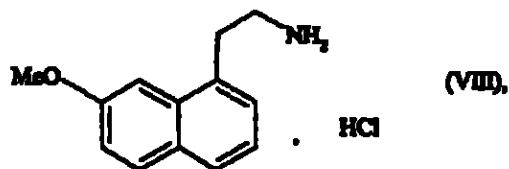
Para producir, después de filtración y lavado con una solución básica, (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil) acetonitrilo de fórmula (VI):



Cuyo compuesto de fórmula (VI) reacciona con un catalizador de hidrogenación en la presencia de un compuesto alilo para producir el compuesto de fórmula (VII):



Que es luego sometido a reducción con hidrógeno en la presencia de níquel Raney en medio etanol amoniacal y subsecuentemente convertido a una sal utilizando ácido clorhídrico para producir el compuesto de fórmula (VIII):



Que es sometido sucesivamente a la acción de acetato de sodio y luego al anhídrido acético para producir el compuesto de fórmula I, que se aísla en la forma de un sólido,

En donde:

- arilo se entiende por significar un grupo fenilo, naftilo o bifenilo,
- el término "sustituido" que gobierna los términos "arilo" y "arilalquilo" denota que la porción aromática de aquellos grupos puede ser sustituida por desde 1 a 3 grupos idénticos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, hidroxil y alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado,
- "el compuesto alquilo" se entiende como cualquier molécula que contiene de 3 a 10 átomos de

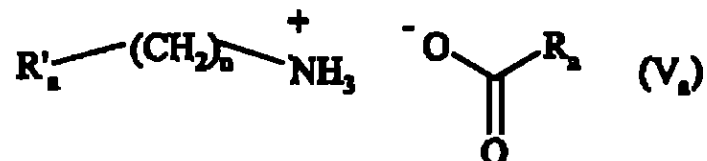
carbono, y puede contener además 1 a 5 átomos de oxígeno, y que contiene al menos un grupo - $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$.

Más específicamente, en la reacción para la conversión del compuesto de fórmula (III) a un compuesto de fórmula (VI), el agua formada se remueve mediante destilación. Se utiliza preferiblemente un solvente de reacción que tiene una temperatura de ebullición mayor o igual que la del agua, y aún más preferiblemente que forma un azeotropo con agua, tal como, por ejemplo, xileno, tolueno, anisol, etilbenzeno, tetracloroetileno, ciclohexeno o mesitileno.

Preferiblemente, la conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (VI) es llevada a cabo con reflujo de tolueno o xileno y, más específicamente, con reflujo de tolueno.

En la reacción para la conversión del compuesto de fórmula (III) a un compuesto de fórmula (VI), ventajosamente uno de los grupos R o R' del catalizador empleado representa un grupo alquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) lineal o ramificado y el otro representa un grupo arilo o

arilalquilo. Más específicamente, un catalizador preferido es aquel de fórmula (Va):



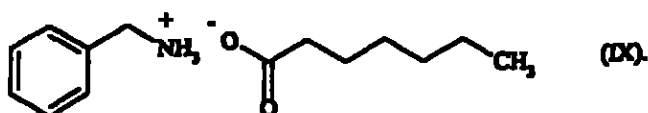
En donde R'_a representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido por uno o más grupos alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineales o ramificados, n es 0 o 1, y R_a representa un grupo alquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) lineal.

Ventajosamente, R'_a representa un grupo fenilo sustituido o no sustituido, más especialmente un grupo fenilo no sustituido.

El grupo preferido R_a es el grupo hexilo.

El valor preferido de n es 1.

El catalizador preferido utilizado en la conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (VI) de acuerdo al proceso de la invención es benzilamonio heptanoato de fórmula (IX):



Ventajosamente, el compuesto de fórmula (VI) se obtiene después de filtración y lavado con una solución básica mineral u orgánica, tal como NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Sr(OH)₂ o NH₄OH, y más especialmente con una solución de hidróxido de sodio.

Preferiblemente, la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) se lleva a cabo con reflujo de xileno o tolueno, más especialmente con reflujo de tolueno.

El catalizador preferiblemente utilizado en la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) es un catalizador en forma de óxido o soportado como por ejemplo paladio, platino, níquel, Al₂O₃, y, más especialmente paladio. Ventajosamente, 1 a 20% de paladio sobre carbono, será utilizado, y más particularmente 5% a 10% de paladio sobre carbono. Preferiblemente, el paladio sobre carbono será utilizado en cantidades que varían

desde 1 a 10% en peso de catalizador en relación al peso del sustrato, y más especialmente 5%. El aceptador de hidrógeno preferiblemente utilizado en la reacción para la compresión del compuesto fórmula (VI) a un compuesto de fórmula (VII) es un compuesto alilo, y más especialmente, un alil acrilato o un alil glicidil éter. El alil acrilato preferido del proceso de acuerdo con la invención es alil metacrilato.

Ventajosamente, la conversión del compuesto de fórmula (VII) al compuesto de fórmula (VIII) de acuerdo con el proceso de la invención es llevado a cabo de 20 a 40°C más especialmente de 30 a 40°C, y aún más ventajosamente a 40°C.

Ventajosamente, la conversión del compuesto de fórmula (VIII) al compuesto de fórmula (I) es llevada a cabo en un medio alcohólico y más particularmente en un medio etanólico.

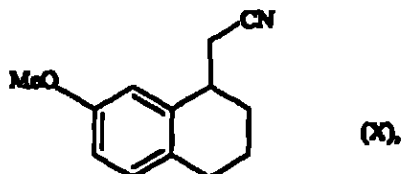
Este proceso es desarticular interés por las siguientes razones:

-esto le permite al compuesto "endo" de fórmula (VI) exclusivamente, ser obtenido a escala industrial. Esto da como resultado también de manera sorprendente considerando la literatura que relaciona a ese tipo de reacción, que más frecuentemente reporta obtener mezclas "exo"/"endo" (tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026). El resultado es debido al uso de un compuesto de fórmula (V) como un catalizador de reacción en lugar de acetatos de amonio habitualmente utilizados en tales reacciones (Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, 884-890).

- La proporción de conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (VI) es muy alta, excediendo el 97% a diferencia de aquel que se podría observar utilizando ácido acético, para la cual las proporciones no exceden el 75%.

- El uso de un catalizador de hidrogenación en la presencia de un compuesto alilo para la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) es enteramente compatible con los requisitos industriales en términos de costos y el ambiente, a diferencia de las quinonas habitualmente utilizadas.

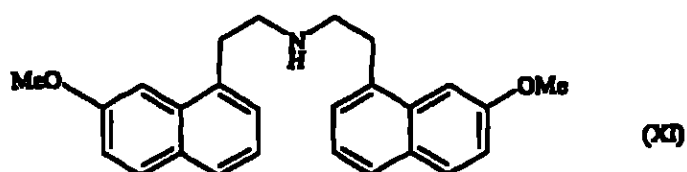
- Adicionalmente, esto permite que el compuesto de fórmula (VII) exclusivamente, en particular la forma libre del correspondiente producto de reacción de fórmula (X):



Ser obtenido a una escala industrial

- Finalmente, las proporciones observadas de conversión del compuesto de fórmula (VI) el compuesto de fórmula (VII) son altas, excediendo el 90%.

- La hidrogenación del compuesto de fórmula (VII) en la presencia de níquel Raney en medio de etanol amoniacal se ha descrito (J. Med. Chem., 1994, 37 (20), 3231-3239), pero requiere condiciones que son difíciles de aplicar a una escala industrial: la reacción es llevada a cabo a 60°C y durante 15 horas, y el rendimiento final es menos del 90%. Adicionalmente, un inconveniente principal de la reacción es la formación concomitante del compuesto "bis" de fórmula (XI):



- y la dificultad de controlar la proporción de conversión de esa impureza. El proceso desarrollado por el solicitante le permite al compuesto de fórmula (VIII) ser obtenido con unible de impureza por debajo del 4% bajo condiciones experimentales que son compatibles con los requisitos industriales, en razón a que la reacción es llevada a cabo a desde 30 a 40°C para dar un rendimiento que excede el 90% y una pureza química que excede el 99,5%.

- La etapa de amidación llevada a cabo en medio alcohólico y más particularmente en un medio etanólico le permite al compuesto de fórmula (I) ser aislado muy fácilmente en un rendimiento cuantitativo, un resultado que es completamente sorprendente en razón a que una reacción de ese tipo no es muy compatible con ese solvente, para lo cual se esperaría un consumo competitivo de anhídrido acético.

El compuesto de fórmula (VI) obtenido de acuerdo con el proceso de la invención es nuevo y es útil como un intermedio en la síntesis de agomelatina, en la cual esta es sometida a aromatización seguida por la reducción y luego acoplamiento con anhídrido acético.

La invención se relaciona también con la fórmula cristalina (II) de agomelatina obtenida de acuerdo al proceso descrito anteriormente. Es, de hecho, importante ser capaz de obtener una forma cristalina bien definida y perfectamente reproducible.

La técnica anterior EP 0 447 285 y Yous et al. (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 35 (8), 1484-1486) le permite a la agomelatina ser obtenida en la forma cristalina particular que ha sido descrita en Tinant et al. (Acta Cryst., 1994, C50, 907-910).

El solicitante ha desarrollado ahora un proceso para obtener agomelatina en una forma cristalina, bien definida, perfectamente reproducible y que como resultado exhibe características valiosas en términos de filtración y facilidad de formulación.

Más específicamente, la presente invención se relaciona con la forma cristalina (II) de agomelatina, caracterizada por los siguientes parámetros, obtenidos del diagrama de polvo obtenido utilizando un difractómetro de alta resolución Broker AXS D8 que tiene un rango angular 2θ de 3° - 90° , un paso de 0.01° y 30 s por paso:

- capa de cristal monoclinico
- parámetros de capa: $a = 20.0903 \text{ \AA}$, $b = 9.3194 \text{ \AA}$, $c = 15.4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108.667^\circ$
- grupo espacial: $P2_1/n$
- número de moléculas en la celda unitaria :8
- volumen de celda unitaria: $V \text{ celda unitaria} = 2746.742 \text{ \AA}^3$
- densidad: $d = 1,13 \text{ g/cm}_3$.

Una ventaja de obtener esa forma cristalina es que esta permite especialmente filtración rápida y eficiente así como también la preparación de formulaciones farmacéuticas que tienen una composición consistente y reproducible, que es especialmente ventajosa cuando las

formulaciones va a ser utilizadas para administración oral.

La forma así obtenida es suficientemente estable para posibilitar el almacenamiento prolongado si las condiciones especiales con respecto a la temperatura, luz humedad o niveles de oxígeno.

Un estudio farmacológico de la forma así obtenida ha demostrado que esta tiene sustancial actividad con respecto al sistema nervioso central y con respecto a la micro circulación, posibilitando establecer que la forma cristalina (II) de agomelatina es útil en el tratamiento de tensión, desordenes de sueño, ansiedad, depresión severa, desordenes afectivos estacionales, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnio y fatiga debido a "jetlag", esquizofrenia, ataques de pánico, melancolía, desordenes de apetito, obesidad, insomnio, dolor, desordenes sicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de parkinson, demencia senil, varios desordenes asociados con envejecimiento normal o patológico, migraña, perdida de memoria, enfermedad de Alzheimer, y en desordenes de circulación cerebral. En otro campo de la actividad, parece que la

forma cristalina (II) de agomelatina se puede utilizar en el tratamiento de disfunción sexual, que esta tiene inhibición de la ovulación y propiedades inmunomodulantes y que esta se presta para usarse en tratamiento de cáncer.

La forma cristalina II de agomelatina preferiblemente será utilizada en el tratamiento de depresión severa, desordenes afectivos estacionales, desordenes de sueño, patologías cardiovasculares, insomnio y fatiga debido a "jetlag", desordenes del apetito y obesidad.

La invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo la forma cristalina II de agomelatina junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos apropiados, Entre las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención se puede mencionar, más especialmente, aquellas que son adecuadas para administración oral, parenteral, (intravenosa y subcutánea) o nasal, tabletas o grageas, gránulos, tabletas sublinguales, cápsulas de gelatina, pastillas, supositorios, cremas, ungüentos, geles dérmicos reparaciones inyectables, suspensiones bebibles y pastas desintegrables.

La dosis útil se puede adaptar de acuerdo a la naturaleza y severidad del desorden la ruta de administración y la edad y peso del paciente. Las varias dosis desde 0.1 mg a 1 g por día en una o más administraciones.

Los ejemplos de adelanten ilustran la invención pero no la limitan de ninguna manera.

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

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

Hay introducidos en un reactor de 670 litros 85.0 kg de 7-metoxi-1-tetralona, 60.3 kg de ácido cianoacético y 15.6 kg de ácido heptanoico en tolueno en la presencia de 12.7 kg de benzilamina. La mezcla es calentada a reflujo. Cuando todos los sustratos de partida han desaparecido, la solución es enfriada y filtrada. El precipitado obtenido es lavado con tolueno y luego el filtrado obtenido es lavado con una solución de hidróxido de sodio 2N y subsecuentemente con agua hasta neutralización. Después de la remoción del solvente mediante evaporación, el sólido resultante es recristalizado de una mezcla de

etanol/agua (80/20) para dar el producto el título con un rendimiento de 90% y con una pureza química que excede el 99%.

Punto de fusión: 48-50°C

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

Hay introducidos en un reactor de 670 litros 12.6 kg de paladio sobre carbono en tolueno al 5%, que es calentado a reflujo; Luego 96.1 kg de (7-metoxi-4,4-dihidro-1-naftalenil)- acetonitrilo disuelto en tolueno son aireados también como 63.7 kg de alil metacrilato. La reacción se continua a reflujo y es seguida por cromatografía de fase de vapor. Cuando todo el sustrato de partida ha desaparecido, la mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente y luego filtrada. Después de la remoción del tolueno mediante evaporación, el residuo sólido resultante es recristalizado de una mezcla de etanol/agua (80/20) para dar al producto el título en con un rendimiento del 91% y con una pureza química que excede en 99%.

Punto de fusión: 83°C

Etapas C: clorhidrato de 2-(7-metoxi-1-naftil) etanamina

Hay introducidos en un reactor de 1100 litros 80.0 kg del compuesto obtenido en la etapa B, 24.0 kg de níquel Raney en etanol y 107 l de hidróxido de amonio. La mezcla es agitada bajo una presión de hidrógeno de 30 bares, luego llevada a 40°C. Cuando todo el sustrato de partida ha desaparecido, el solvente se evapora, el residuo resultante se redisuelve en acetato de etilo y se agregan 41.5 l de una solución de ácido clorhídrico 11N. Después de la filtración, el precipitado obtenido se lava con acetato de etilo y luego se seca en un horno para dar el producto de título con un rendimiento del 95.3% y con una pureza química que excede el 99.5%.

Punto de fusión: 243°C

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

173 kg del compuesto obtenido en la etapa C y 66 kg de acetato de sodio en el talón son introducidos en un reactor de 1600 litros. La mezcla se agita y luego se agregan 79 kg de anhídrido acético, la mezcla de

reacción es calentada a reflujo y se agregan 600 l de agua. La mezcla de reacción se le permite regresar a temperatura ambiente y el precipitado obtenido se filtra y se lava con una mezcla de 35/65 etanol/agua para dar el producto del título con un rendimiento del 92,5% y con una pureza química que excede el 99%.

Punto de fusión: 108°C

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

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

Hay introducidos en un reactor de 670 litros 85.0 kg de 7-metoxi-1-tetralona, 60.3 kg de ácido cianoacético y 15.6 kg de ácido heptanoico de en tolueno en la presencia de 11.0 kg de anilina. La mezcla es calentada a reflujo. Cuando todo el sustrato departida ha desaparecido, la solución es enfriada y filtrada. El precipitado obtenido se lava con tolueno y luego el filtrado obtenido se lava con una solución de hidróxido de sodio 2N subsecuentemente con agua hasta neutralización. Después de la remoción del solvente mediante evaporación, el sólido resultante es recristalizado de una mezcla de

etanol/agua (80/20) para dar el producto del título con un rendimiento del 87% y con una pureza química que excede el 99%.

Punto de fusión: 48-50°C

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

El procedimiento es como en la etapa B del ejemplo 1.

Punto de fusión: 83°C

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

El procedimiento es como en la etapa C del ejemplo 1.

Punto de fusión: 243°C

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

El procedimiento es como en la etapa D del ejemplo 1.

Punto de fusión: 108°C

Ejemplo 3: Forma cristalina II de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil] acetamida

El registro de datos fue llevado a cabo utilizando un difractómetro de alta resolución Bruker AXS D8 con los siguientes parámetros: un rango angular 2θ de 3° - 90° , un paso de 0.01° y 30 s por paso. El polvo de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil] acetamida obtenido del ejemplo 1 se deposita sobre un soporte montante de transmisión. La fuente de rayos X es un tubo de cobre ($\lambda_{\text{CuK}\alpha 1} = 1.54056 \text{ \AA}$). El montante comprende un monocromador frontal (cristal Ge(111)) y un detector de estado sólido resuelto con energía (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

El compuesto es bien cristalizado: el ancho del rayo a la mitad de la altura es del orden de 0.07° (2θ). Los siguientes parámetros fueron determinados así:

- capa de cristal monoclinico
- parámetros de capa: $a = 20.0903 \text{ \AA}$, $b = 9.3194 \text{ \AA}$, $c = 15.4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108.667^\circ$
- grupo espacial: $P2_1/n$
- número de moléculas en la celda unitaria: 8

-volumen de celda unitaria: $V_{\text{celda unitaria}} = 2746.742 \text{ \AA}^3$

-densidad: $d = 1,13 \text{ g/cm}_3$.

Ejemplo 4: Composición Farmacéutica

La formulación para la preparación de 1000 tabletas que contiene cada una, una dosis de 25 mg:

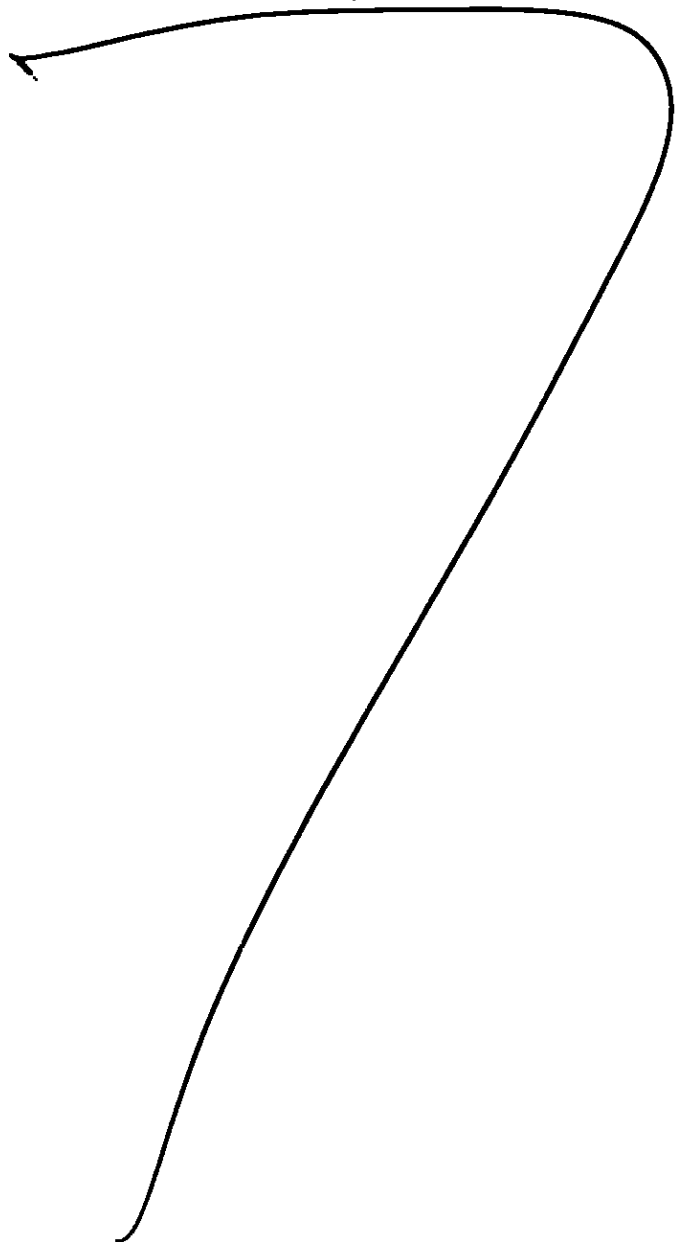
Compuesto del ejemplo 3.....	25 g
Monohidrato de lactosa.....	62 g
Estearato de magnesio.....	1.3 g
Almidón de maíz.....	26 g
Maltodextrinas.....	9 g
Sílice, anhidrida coloidal.....	0.3 g
Glicolato de almidón de sodio tipo A.....	4 g
Acido esteárico.....	2.6 g

Ejemplo 5: Composición farmacéutica

La formulación para la preparación de 1000 tabletas que contiene cada una, una dosis de 25 mg:

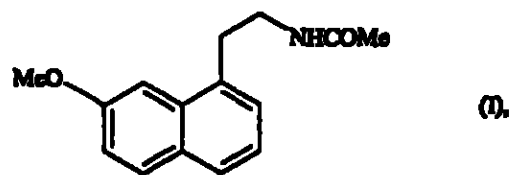
Compuesto del Ejemplo 3.....	25 g
Monohidrato de lactosa.....	62 g

Estearato de magnesio.....1.3 g
Povidona......9 g
Sílice, anhídrido coloidal.....0.3 g
Glicolato de celulosa de sodio......30 g
Ácido esteárico.....2.6 g

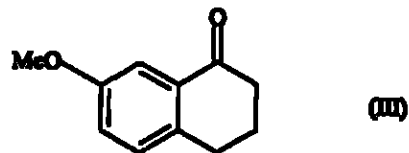


REIVINDICACIONES

1. Proceso para la síntesis industrial del compuesto de fórmula (I)



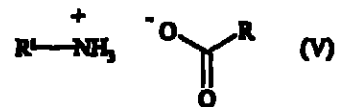
Que se caracteriza por que 7-metoxi-1-tetralona de fórmula (III):



Reacciona con ácido cianoacético de fórmula (IV)

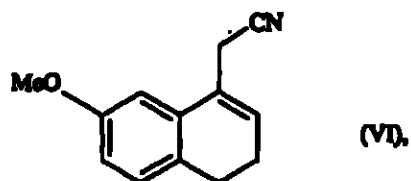


En condiciones en donde el agua formada se remueve, en la presencia de una cantidad catalítica de un compuesto de fórmula (V):

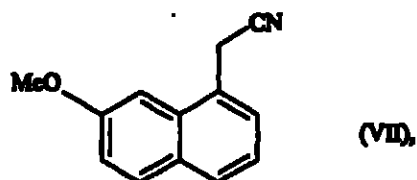


En donde R y R', que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo (C₃-C₁₀) lineal o ramificado, un grupo arilo no sustituido o sustituido, o un grupo aril (C₁-C₆) alquilo no sustituido o sustituido lineal o ramificado,

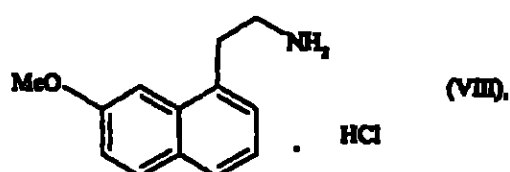
Para producir, después de filtración y lavado con una solución básica, (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo de fórmula (VI):



Cuyo compuesto de fórmula (VI) reacciona con un catalizador de hidrogenación en la presencia de un compuesto de alilo para producir el compuesto de fórmula (VII)



El cual es entonces sometido a reducción con hidrógeno en la presencia de níquel Raney en medio de etanol amoniacal, y subsecuentemente convertido a una sal utilizando ácido clorhídrico para producir el compuesto de fórmula (VIII):



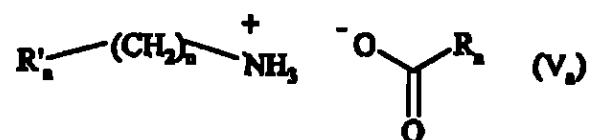
Que es sometido sucesivamente a la acción de acetato de sodio y luego anhídrido acético para producir el compuesto de fórmula (I) que aislado en la forma de un sólido,

En donde:

- arilo se entiende como significando un grupo felino, naftilo o bifenilo,

- el termino "sustituido" que gobierna los términos "arilo" y "arilalquilo" denota que la porción aromática de aquellos grupos puede ser sustituida por desde 1 a 3 grupos idénticos o diferentes seleccionados de alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, y alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado,
 - "compuesto arilo" se entiende como cualquier molécula que contiene 3 a 10 átomos de carbono, que puede contener además 1 a 5 átomos de oxígeno, y que contiene al menos un grupo de $-CH_2-CH=CH_2$.
2. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por que la conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (VI) es llevada a cabo con reflujo de tolueno.
3. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada por que R representa un grupo hexilo.

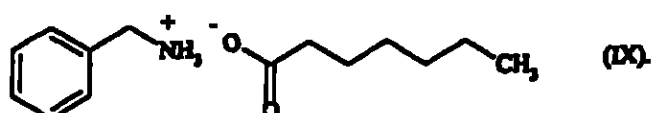
4. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por que R' representa un grupo benzilo.
5. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmulas de (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por que el catalizador empleado para la conversión del compuesto de fórmula (III) a un compuesto de fórmula (VI) es aquel de fórmula (V_a):



En donde R'_a representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido por uno o más grupos alquilo (C₁-C₆) lineales o ramificados, n es 0 o 1, y R_a representa un grupo alquilo (C₃-C₁₀) lineal.

6. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1,

caracterizado por que el catalizador utilizado para la conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (VI) es benzilamonio heptanoato de fórmula (IX):



7. Compuesto de fórmula (VI) que es (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)- acetonitrilo, para uso como un intermedio en la síntesis de agomelatina.
8. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por que la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) se lleva a cabo con reflujo de tolueno.
9. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por que el catalizador de hidrogenación utilizado en la conversión del

compuesto de fórmula (VI) del compuesto de fórmula (VII) es paladio.

10. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por que el catalizador de hidrogenación utilizado en la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) es paladio sobre carbono al 5%.

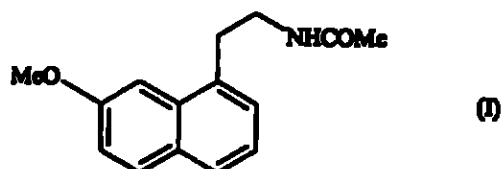
11. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por que la cantidad de catalizador de hidrogenación utilizado en la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) es 5% en peso del catalizador en relación con el peso del sustrato.

12. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por que la conversión del compuesto de fórmula (VII) al compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo a 40°C.

13. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por que la conversión del compuesto de fórmula (VIII) al compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo en etanol.
14. Proceso para la síntesis de agomelatina partiendo del compuesto de fórmula (VI), caracterizado por que el compuesto de fórmula (VI) se obtiene mediante el proceso de síntesis de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y está sometido a aromatización seguida por reducción y luego a acoplamiento con anhídrido acético.
15. Proceso para la síntesis de agomelatina partiendo del compuesto de fórmula (VII) caracterizado por que el compuesto de fórmula (VII) se obtiene mediante el proceso de síntesis de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 11, y es sometido a reducción y luego a acoplamiento con anhídrido acético.
16. Proceso para la síntesis de agomelatina partiendo del compuesto de fórmula (VIII) caracterizado por

que el compuesto de fórmula (VIII) se obtiene mediante el proceso de síntesis de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 12, y está sometido a acoplamiento con anhídrido acético.

17. Forma cristalina (II) de agomelatina de fórmula (I):



Caracterizada por los siguientes parámetros obtenidos de un diagrama de polvo obtenido utilizando un difractómetro de alta resolución Bruker AXS D8 que tiene un rango angular 2θ de 3° - 90° , un paso de 0.01° y 30 s por paso:

- capa de cristal monoclinico
- parámetros de capa: $a = 20.0903 \text{ \AA}$, $b = 9.3194 \text{ \AA}$, $c = 15.4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108.667^\circ$
- grupo espacial: $P2_1/n$
- número de moléculas en la celda unitaria: 8

-volumen de celda unitaria: V celda unitaria =
2746.742 Å³

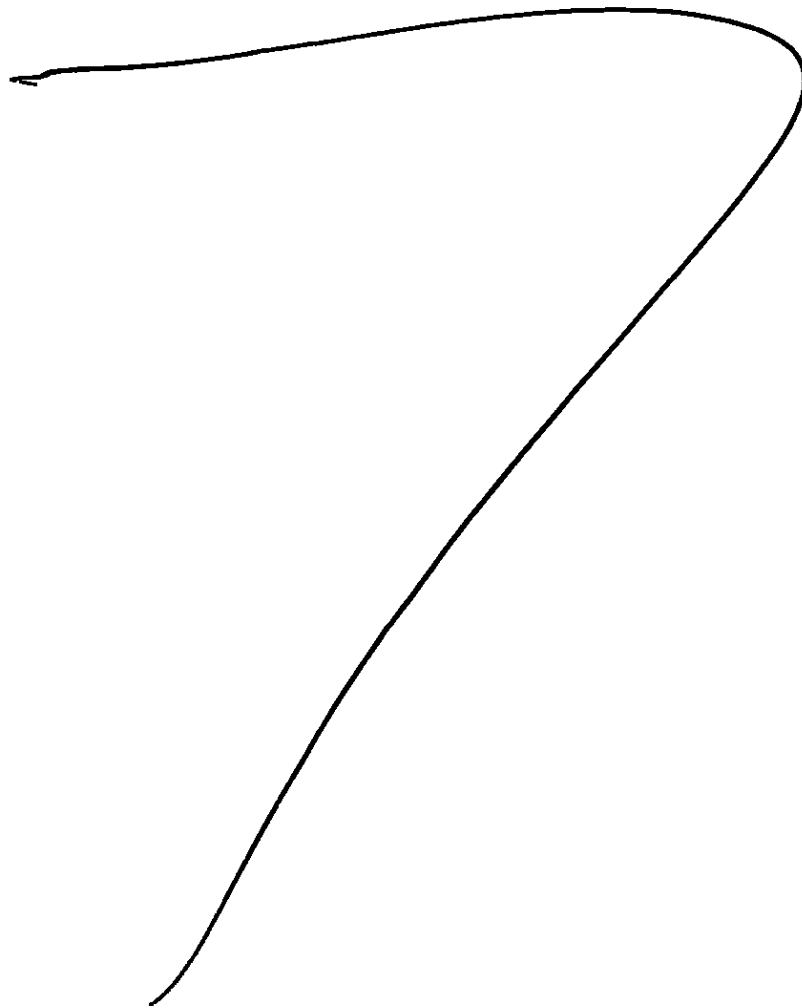
-densidad: $d = 1,13$ g/cm³.

18. Composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo la forma cristalina (II) de agomelatina de acuerdo a la reivindicación 17, en combinación con uno o más portadores inertes, no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

19. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 18 para uso en la elaboración de medicamentos para tratar desordenes del sistema melatoninérgico.

20. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 18 para uso en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de desordenes del sueño, tensión, ansiedad, desordenes afectivos estacionales, o depresión severa, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnio y fatiga debido a "jetlag" , esquizofrenia, ataques de pánico, melancolía, desordenes del apetito, obesidad,

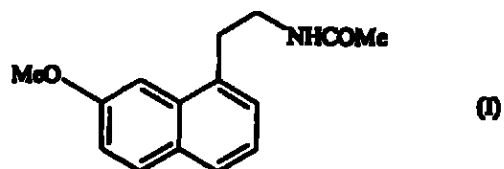
insomnio, desordenes sicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de parkinson, demencia senil, varios desordenes asociados con envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdida de memoria, enfermedad Alzheimer, desordenes de circulación cerebral, y también en disfunción sexual, como inhibidores de la ovulación, inmunomoduladores y en el tratamiento de cánceres.



RESUMEN

**NUEVO PROCESO PARA LA SINTESIS Y NUEVA FORMA CRISTALINA
DE AGOMELATINA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA
CONTIENEN**

Proceso para la síntesis industrial y nueva forma
cristalina del compuesto de fórmula I):



Medicamentos

51
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 7,177
FECHA : ENERO 31 DE 2005

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05012776 00000003 Folios: 52
Fecha (R2D): 2005-02-11 17:35:49
Tramite : 032 PATENTES 9 1 REG. STR. 411 PRESENTAC
Dependencia: 0022 DIVISION DE HECHOS PATENTES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33236109	31/01/2005	38,751,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Ob 14326-801-001-7

52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 3,464
FECHA : ENERO 17 DE 2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 85312770 00000000
Fecha (ACB): 2005-02-11 17:35:49
Trámite : 032 PATENTES Y REGISTRO 411 M/SEV
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758705	17/01/2005	25,385,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 REVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	124,000.00
	TOTAL :	124,000.00

SON: CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Ado 14526.801-001-7

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

Indicación de que se solicita la concesión de una patente. () ()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. () ()
Descripción de la invención. () ()
Dibujos de ser ellos pertinentes. X () ()
Comprobante de pago de las tasas establecidas. () ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial () ()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () ()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. () ()
Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. () ()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () ()
Representación gráfica del esquema de trazado () ()
Comprobante de pago de las tasas establecidas. () ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:

C. Claudia M. Neiva

Fecha: