

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-1611
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 547-3170

Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05012770 00000002

Folios: 41

Fecha (AND): 2005-04-22 17:42:45

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Trámite : 002

Evento : 001

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05.012.770

Asunto : Solicitud de patente para: **NUEVO PROCESO
PARA LA SÍNTESIS Y NUEVA FORMA CRISTALINA
DE AGOMELATINA Y LAS COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE LAS CONTIENEN**

Solicitante : **LES LABORATOIRES SERVIER**

Fecha solicitud : 11 de febrero de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 12210, notificado por fijación en lista de fecha 24 de febrero de 2005.

2. Mediante el Oficio No. 12210 se puso en conocimiento del solicitante el resultado del examen de forma realizado por ese Despacho, requiriéndole para completar los siguientes requisitos:

2.1. **Cesión:** Presento junto con este escrito el documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores a favor de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, debidamente firmado, notariado y legalizado por Apostilla.

2.2. **Prioridad.** Acompaño con este escrito copia certificada de la solicitud de patente francesa No. 04.01439 del 13 de febrero de 2004, junto con su respectiva traducción de su

descripción y reivindicaciones, de la cual se reclama prioridad en esta solicitud de patente.

La copia certificada del documento de prioridad está siendo presentada dentro del término legal correspondiente, 13 de junio de 2005, de conformidad con lo establecido en los artículos 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de fase nacional, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Bogotá, 22 ABR. 2005
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929

66 COLO 14526-801-001-7
JGG/JGG/ID-000026/WPC14526

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTÁ 8 - COLOMBIA

374

20098-Pl

Colombia

Cession

ASSIGNMENT

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

Jean-Claude SOUVIE

Isaac GONZALEZ BLANCO

Gilles THOMINOT

Geneviève CHAPUIS

Stéphane HORVATH

Gérard DAMIEN

domiciliado(s) en VER ANEXO

declaro(amos) bajo juramento ser unico(s) y verdadero(s)

inventor(es) de la invención :

NUEVO PROCESO PARA LA SINTESIS Y NUEVA
FORMA CRISTALINA DE AGOMELATINA Y LAS **

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(erimos), sin

limitación, a favor de la sociedad LES LABORATOIRES

SERVIER

constituida y existente de conformidad con las leyes de

FRANCIA

domiciliada en 12, place de La Défense

F-92415 Courbevoie Cedex, Francia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada

compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente

de invención correspondiente en la República de Colombia.

*Vu pour la certification matérielle des
signatures de: Jean-Claude SOUVIE.*

Isaac GONZALEZ BLANCO - Gilles THOMINOT

Geneviève CHAPUIS - Stéphane HORVATH - Odile OSTERMANN

Gérard DAMIEN. Opposés et-contre.

Dada y firmado hoy/ Given and signed this

January 12, 2005 ?

en/in Courbevoie (France)

Firma

Signatures

Signature : 1. Jean-Claude SOUVIE.....2. Isaac GONZALEZ BLANCO.....

Signature : 3. Gilles THOMINOT.....4. Geneviève CHAPUIS.....

Signature : 5. Stéphane HORVATH.....6. Gérard DAMIEN.....

** COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LAS CONTIENEN

O CAVELIER ABOGADOS WP/PODEDI-374



Odile OSTERMANN,
proxy for Les Laboratoires Servier

APOSTILLE

(convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. République Française

Le présent acte publié

et enregistré
le 11-01-2005
à Versailles
par le Greffier
du Tribunal
de Commerce
de Versailles
M. [Signature]
Greffier

5. **VERSAILLES** le 1 JAN. 2005

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

8. Sous le N° 1546/05

9. Sceau

10. Signature



20098-P4

Jean-Claude SOUVIE
(French)

36, avenue Foch
76600 LE HAVRE
FRANCE

**Isaac
GONZALEZ BLANCO**
(Spain)

Callejon de los Muertos - N° 7, 2C
45002 TOLEDO
SPAIN

Gilles THOMINOT
(French)

85, impasse La Chênaie
76640 NORMANVILLE - FRANCE

Geneviève CHAPUIS
(French))

Rue de La Poudrière
45000 ORLEANS - FRANCE

Stéphane HORVATH
(French)

35, route d'Orléans
45380 LA CHAPELLE-ST-MESMIN
FRANCE

Gérard DAMIEN
(French)

31bis, avenue du Blénois
45130 MEUNG-SUR-LOIRE
FRANCE

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 085/05 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 11 DE MARZO DE 2005 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTA, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No.2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que hallan a continuación de un documento de cesión conferido en inglés y español por Jean-Claude SOUVIE (*Francés*), Isaac GONZALEZ BLANCO (*Español*), Gilles THOMINOT (*Francés*), Geneviève CHAPUIS (*Francesa*), Stéphane HORVATH (*Francés*) y Gérard DAMIEN (*Francés*), domiciliados respectivamente en 36, avenue Foch, 76600 LE HAVRE, FRANCIA; Callejón de los Muertos – No. 7, 2C, 45002 TOLEDO, ESPAÑA; 85, Impasse La Chénaie, 76640 NORMANVILLE, FRANCIA; Rue de la Poudrière, 45000 ORLÉANS, FRANCIA; 35, route d'Orléans, 45380 LA CHAPELLE-ST-MESMIN, FRANCIA; y, 31bis, avenue du Blénois, 45130 MEUNG-SUR-LOIRE, FRANCIA, quienes declaran bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención "NUEVO PROCESO PARA LA SÍNTESIS Y NUEVA FORMA CRISTALINA DE AGOMELATINA Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN". Así mismo, declaran ceder y transferir sin limitación a favor de LES LABORATOIRES SERVIER, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Francia, domiciliada en 12, Place de la Défense F-92415 Courbevoie Cedex, Francia todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

Traducción Oficial No. 085/05-
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Ministerial No. 2680/91

Dado en Courbevoie, el 12 de enero de 2005. Firma ilegible de Jean-Claude SOUVIE, Isaac GONZALEZ BLANCO, Gilles THOMINOT, Geneviève CHAPUIS, Stéphane HORVATH, Gérard DAMIEN y Odile Ostermann, Apoderada para "Les Laboratoires Servier".

Legalización de la firma de Jean-Claude SOUVIE, Isaac GONZALEZ BLANCO, Gilles THOMINOT, Geneviève CHAPUIS, Stéphane HORVATH, Gérard DAMIEN y Odile Ostermann, por el Señor François GUILLERMAIN, Notario. Firma ilegible del Notario.
Sello: François GUILLERMAIN – Notario Asociado 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 Guillermain

3. - obrando en calidad de Notario en Sèvres

4. - con sello de su Notaria en Sèvres 92

CERTIFICADO

5. - En Versailles

6. - El 31 de enero de 2005

7. - Por el Procurador General del Tribunal Superior.

8. - Bajo el número 1546/05 ✓

Indemnité Officielle No. 085/05
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCE - ESPAGNOL
Res. Ministerielle No. 2480/91



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Dea
098129
Turpin

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO RESEMPENA
LAS FUNCIONES DE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAR 28 P 1:20

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

61

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. 085/05

Colo: 14526-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 11 de marzo de 2005

085/05
Intención Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCO - ESPAÑOL
Res. Ministerial No. 2480/91



7

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
Jean Piquel
A. Piquel
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 11 MAR 2005





BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

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

Fait à Paris, le

22 NOV. 2004

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

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75006 PARIS cedex 06
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

IN 540 • 8 / 210502

REMISE EN DÉPÔT DATE 13 FEV 2004 LIEU 75 INPI PARIS 26bis SP N° D'ENREGISTREMENT 0401439 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 13 FEV. 2004		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 2008B-P4			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cocher l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		☒	
Demande de certificat d'utilité		☐	
Demande divisionnaire		☐	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		☐ N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'AGOMELATINE			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ ☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cocher l'une des 2 cases)		☒ Personne morale ☐ Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	12, Place de la Défense	
	Code postal et ville	92415 COURBEVOIE Cedex	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			
		☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2^{ème} page



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

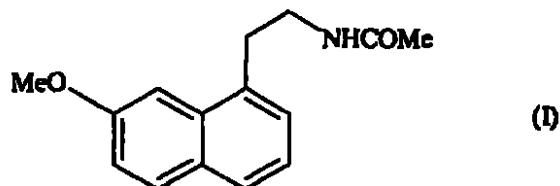
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DE LA REQUÊTE DATE 18 FEB 2004 LIEU 75 INPI PARIS 26Bis SP N° D'ENREGISTREMENT 0401439 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI 01 540 11 21/21502	
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom _____ Prénom _____ Cabinet ou Société _____ N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel _____ Adresse Rue _____ Code postal et ville _____ Pays _____ N° de téléphone (facultatif) _____ N° de télécopie (facultatif) _____ Adresse électronique (facultatif) _____		KUEHM-CAUBERE Catherine LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense 92141 15 COURBEVOIE Cedex FRANCE 01.55.72.60.00 01.55.72.72.13	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques ☐ Oui ☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) ☒ Établissement immédiat ☐ Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt ☐ Oui ☒ Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques ☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) ☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) - RG []	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences ☐ ☐	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI Carter	

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

- La littérature décrit l'accès en trois étapes au (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone par action de LiCH_2CN suivie d'une déshydrogénation au DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) et enfin d'une déshydratation en milieu acide (Synthetic Communication, 2001, 31(4), 621-629). Toutefois le rendement global est moyen (76%) et surtout le DDQ utilisé dans la réaction de déshydrogénation ainsi que le reflux de benzène nécessaire à la troisième étape ne répondent pas aux contraintes
- 15
- 20 industrielles de coût et d'environnement.

La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industrielle qui conduit, de façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, à l'agomélatine avec une pureté qui est compatible avec son utilisation comme principe actif pharmaceutique.

- 25 Une alternative aux difficultés rencontrées avec le procédé décrit dans le brevet EP 0 447 285 a été obtenue en condensant directement un dérivé cyano sur la 7-méthoxy-1-tétralone. Il fallait de plus que le composé de condensation obtenu puisse être facilement soumis à une aromatisation afin de conduire au (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile sans nécessiter de

- 3 -

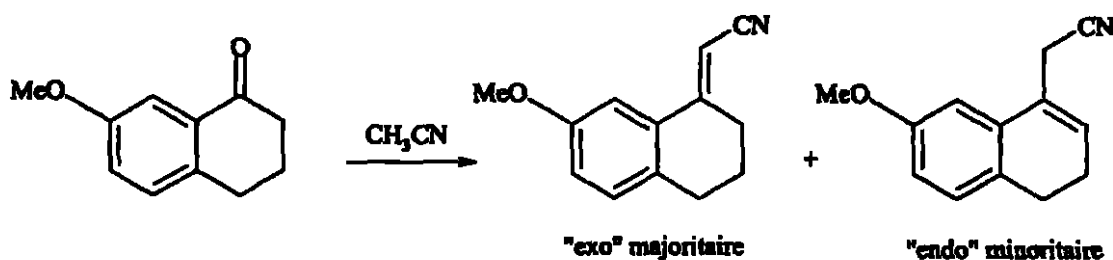
conditions drastiques et permette l'utilisation de réactifs compatibles avec les exigences industrielles de coût et d'environnement.

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

Des condensations directes de tétralones avec l'acétonitrile ou des dérivés d'acétonitrile sont décrites dans la littérature. En particulier, le brevet US 3,992,403 décrit la condensation de cyanométhylphosphonate sur la 6-fluoro-1-tétralone, et le brevet US 3,931,188 décrit la condensation de l'acétonitrile sur la tétralone conduisant à l'intermédiaire cyané qui est directement engagé dans la réaction suivante.

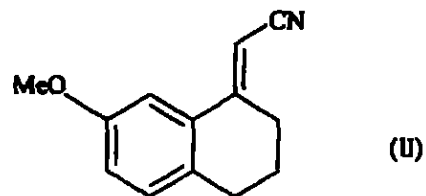
Appliqué à la 7-méthoxy-1-tétralone, la condensation de l'acétonitrile conduit à un mélange d'isomères « exo » majoritaire et « endo » minoritaire selon la figure 1 :

Figure 1



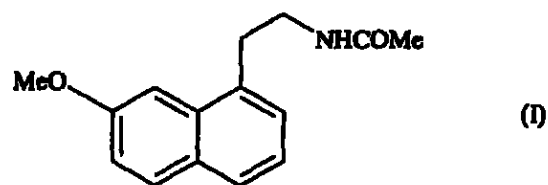
ce mélange nécessitant des conditions ultérieures d'aromatisation drastiques non compatibles avec les exigences industrielles pour poursuivre la synthèse de l'agomélatine.

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

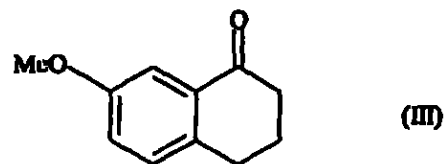


qui ne peut être soumis à la réaction d'aromatisation ultérieure dans des conditions opératoires compatibles avec les exigences industrielles afin de poursuivre la synthèse de l'agomélatine.

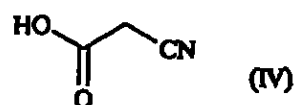
- 5 Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du composé de formule (I) :



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

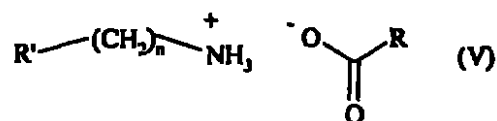


- 10 avec l'acide cyanoacétique de formule (IV) :



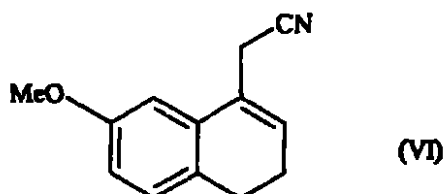
sous distillation azéotropique, en présence d'une quantité catalytique du composé de formule (V) :

- 5 -

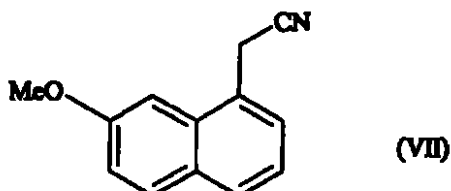


dans laquelle R représente un groupement alkyle linéaire (C₃-C₁₀), n vaut 0 ou 1, et R' représente un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

5 pour conduire après filtration et lavage par une solution d'hydroxyde de sodium au (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile de formule (VI) :

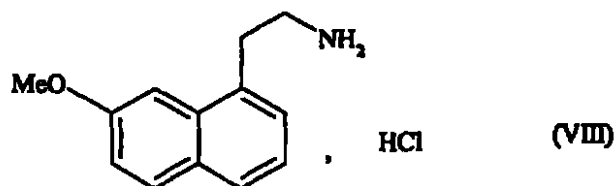


composé de formule (VI) qui est mis en réaction avec un catalyseur d'hydrogénation en présence de méthacrylate d'allyle pour conduire au composé de formule (VII) :



10

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



15

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

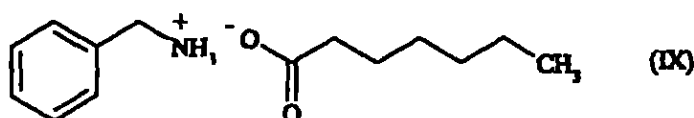
De façon préférentielle, la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est réalisée au reflux du toluène ou du xylène et plus préférentiellement au reflux du toluène .

Avantageusement, R' représente un groupement phényle non substitué ou substitué et plus particulièrement un groupement phényle non substitué.

Le groupement R préféré est le groupement hexyle.

La valeur préférée de n est 1.

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



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

Le catalyseur utilisé préférentiellement dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est le palladium et plus particulièrement le palladium sur charbon à 5% ou 10%. Avantageusement, on utilisera du palladium sur charbon dans des quantités allant de 5 à 10% en poids de catalyseur par rapport au poids de substrat et plus préférentiellement 5%.

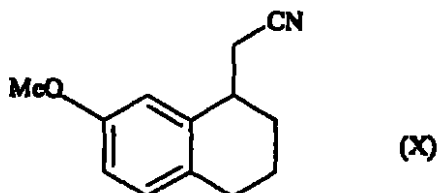
Avantageusement, la réaction de transformation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) selon le procédé de l'invention est réalisé entre 30 et 40°C et plus préférentiellement 40°C.

- 7 -

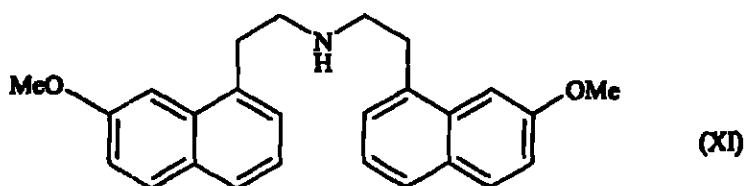
De façon avantageuse, la réaction de transformation du composé de formule (VIII) en composé de formule (I) est réalisée en milieu éthanolique.

Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

- il permet d'obtenir à l'échelle industrielle le composé « endo » de formule (VI) de façon exclusive. Ce résultat est tout à fait surprenant lorsqu'on considère la littérature concernant ce type de réaction qui fait le plus souvent état de l'obtention de mélanges « exo »/ « endo » (Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026). Ce résultat provient de l'utilisation d'un alcanolate (C_4-C_{11}) d'ammonium comme catalyseur de la réaction en lieu et place des acétates d'ammonium couramment utilisés dans ces réactions (Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, 884-890).
- le taux de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) obtenu est très élevé, supérieur à 97% contrairement à ce qui a pu être observé avec l'utilisation d'acide acétique pour lequel ce taux ne dépasse pas 75%.
- l'utilisation d'un catalyseur comme le palladium sur charbon en présence de méthacrylate d'allyle pour la transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est tout à fait compatible avec les exigences industrielles de coût et d'environnement, contrairement aux quinones couramment utilisées.
- il permet de plus d'obtenir à l'échelle industrielle le composé de formule (VII) de façon exclusive, en particulier exempt du produit de réduction correspondant de formule (X) :



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



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

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

Le composé de formule (VI) obtenu selon le procédé de l'invention est nouveau et est utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine dans laquelle il est soumis à une

- 9 -

réaction d'aromatisation suivie d'une réaction de réduction puis de couplage avec l'anhydride acétique.

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

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

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

Dans un réacteur de 670 l sont introduits 85,0 kg de 7-méthoxy-1-tétralone, 60,3 kg d'acide cyanoacétique et 15,6 kg d'acide heptanoïque dans du toluène en présence de 12,7 kg de benzylamine. Le milieu est porté à reflux. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, la solution est refroidie et filtrée. Le précipité obtenu est lavé par du toluène puis le filtrat obtenu est lavé par une solution de soude 2N, puis par de l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation du solvant, le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (80/20) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 90% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 48-50°C

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

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

Point de fusion : 83°C

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

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

Point de fusion : 243°C

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

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

Point de fusion : 108°C

Exemple 2 : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**Stade A : (7-Méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile**

20 Dans un réacteur de 670 l sont introduits 85,0 kg de 7-méthoxy-1-tétralone, 60,3 kg d'acide cyanoacétique et 15,6 kg d'acide heptanoïque dans du toluène en présence de 11,0 kg d'aniline. Le milieu est porté à reflux. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, la solution est refroidie et filtrée. Le précipité obtenu est lavé par du toluène puis le filtrat obtenu est lavé par une solution de soude 2N, puis par de l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation du

- 11 -

solvant, le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (80/20) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 87% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 48-50°C

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

- 5 On procède comme dans le stade B de l'Exemple 1.

Point de fusion : 83°C

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

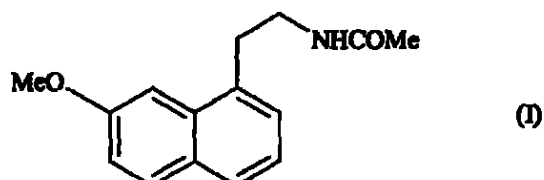
On procède comme dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 243°C

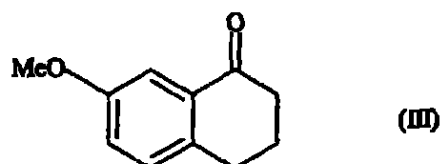
- 10 **Stade D : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**

On procède comme dans le stade D de l'Exemple 1.

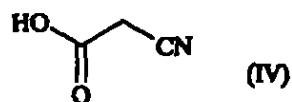
Point de fusion : 108°C

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

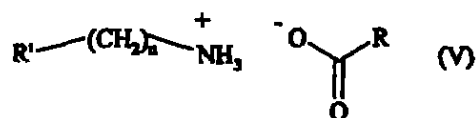
caractérisé en ce que l'on met en réaction la 7-méthoxy-1-tétralone de formule (III) :



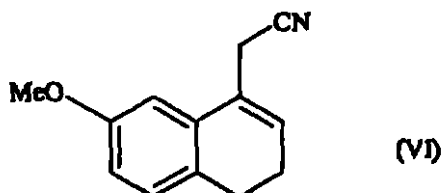
avec l'acide cyanoacétique de formule (IV) :



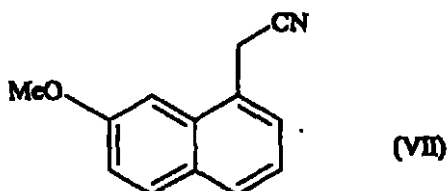
sous distillation azéotropique, en présence d'une quantité catalytique du composé de formule (V) :



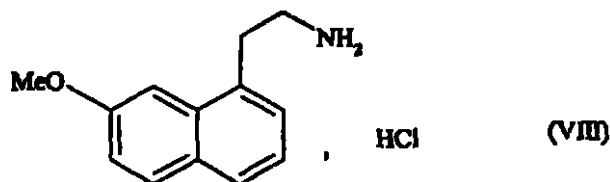
dans laquelle R représente un groupement alkyle linéaire (C_3-C_{10}), n vaut 0 ou 1, et R' représente un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
pour conduire après filtration et lavage par une solution d'hydroxyde de sodium au (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile de formule (VI) :



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



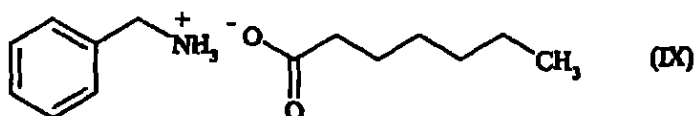
qui est ensuite soumis à une réduction par l'hydrogène en présence de Nickel de Raney dans un milieu éthanol ammoniacal, puis salifié avec de l'acide chlorhydrique concentré pour conduire au composé de formule (VIII) :



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

2. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est réalisée au reflux du toluène.

3. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R représente un groupement hexyle.
4. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R' représente un groupement phényle.
5. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que n vaut 1.
6. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur utilisé pour la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est l'heptanoate de benzylammonium de formule (IX) :



7. Composé de formule (VI) qui est le (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényle)acétonitrile, utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine.
8. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est réalisée au reflux du toluène.
9. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur d'hydrogénation utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est le palladium.
10. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur d'hydrogénation utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est le palladium sur charbon à 5%.

11. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la quantité de catalyseur d'hydrogénation utilisée dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est de 5% en poids de catalyseur par rapport au poids de substrat.
- 5 12. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de transformation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) est réalisée à 40°C.
13. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de transformation du composé de formule (VIII) en composé de
10 formule (I) est réalisée dans l'éthanol.
14. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (VI), caractérisé en ce que le composé de formule (VI) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, et que l'on soumet à une réaction d'aromatisation suivie d'une réduction puis à un couplage avec l'anhydride acétique.
- 15 15. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (VII), caractérisé en ce que le composé de formule (VII) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et 8 à 11, et que l'on soumet à une réduction puis à un couplage avec l'anhydride acétique.
- 20 16. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (VIII), caractérisé en ce que le composé de formule (VIII) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et 8 à 12, et que l'on soumet à un couplage avec l'anhydride acétique.



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 99 30

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

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

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		20098-P4	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'AGOMELATINE			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		SOUVIE	
Prénoms		Jean-Claude	
Adresse	Rue	36, avenue Foch	
	Code postal et ville	76600	LE HAVRE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		GONZALEZ BLANCO	
Prénoms		Isaac	
Adresse	Rue	Callejon de los Muertos N° 7, 2C	
	Code postal et ville	45002	TOLEDO (Espagne)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		THOMINOT	
Prénoms		Gilles	
Adresse	Rue	Résidence Chêneac	
	Code postal et ville	76640	NORMANVILLE
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 4 novembre 2004 Catherine KUEHM-GAUBERE, Ingénieur Brevets			

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



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

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

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



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

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

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		2009H-P4	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'AGOMELATINE			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CHAPUIS	
Prénoms		Geneviève	
Adresse	Rue	Rue de la Poudrière	
	Code postal et ville	45000	ORLEANS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		HORVATH	
Prénoms		Stéphane	
Adresse	Rue	35, route d'Orléans	
	Code postal et ville	45380	LA CHAPELLE-SAINT-MESMIN
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		DAMIEN	
Prénoms		Gérard	
Adresse	Rue	31bis, avenue du Blénois	
	Code postal et ville	45130	MEUNG-SUR-LOIRE
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 4 novembre 2004 Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			

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

INPI

**INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

PATENTE DE INVENCION

**CERTIFICADO DE UTILIDAD
CERTIFICADO DE ADICIÓN**

COPIA OFICIAL

El Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial
certifica que el documento adjunto es copia certificada de una solicitud de
un título de propiedad industrial depositada en este Instituto.

Hecho en Paris, a 22 de noviembre del 2004

P/o del Director General del
Instituto nacional de la propiedad
industrial.
El Jefe del Departamento de
Patentes
(firma)
Martine PLANCHE

**INSTITUTO
NACIONAL DE
LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL**

Establecimiento público nacional

SEDE

26 bis rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cédex 08
Teléfono: 33.1.53.04.53.04
Fax: 33.1.53.04.45.23
www.inpi.fr

creado por la ley nº 51-444 del 19 de abril de 1951

Primera solicitud**INPI****PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD
Código de la propiedad intelectual – Libro
VI****SOLICITUD DE CONCESSION
Página 1 de 2****Entrega del expediente: el 13 de febrero de 2004****En : 75 INPI PARIS 26 bis SP****Nº de Registro : 0401439****Fecha de solicitud : 13 de febrero de 2004****Sus referencias para este expediente: 20098-P4****1.- Nombre y dirección del solicitante o del mandatario
a quien se debe dirigir la correspondencia:****LES LABORATORIOS SERVIER****Direction Brevets****12, place de La Défense****92415 COURBEVOIE Cédex****FRANCIA****2.- Naturaleza de la solicitud :****X Solicitud de patente****3.- Título de la invención:****NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA****5.- Solicitante :****X Persona jurídica****Nombre o****denominación social: LES LABORATOIRES SERVIER****Dirección:****12 place de La Défense****92415 COURBEVOIE CÉDEX****FRANCIA****Nacionalidad : Francesa****Nº teléfono : 01.55.72.60.00****Nº fax : 01.55.72.72.13**

INPI

**PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD**

**SOLICITUD DE CONCESSION
Página 2 de 2**

Entrega del expediente: el 13 de febrero de 2004

En : 75 INPI PARIS 26 bis SP

Nº de Registro : 0401439

6.- Mandatario:

Apellido : KUEHM-CAUBERE
Nombre: Catherine
Despacho o Sociedad: LES LABORATOIRES SERVIER
Dirección: Calle : 12 place de La Défense
Código postal y ciudad : 92415 COURBEVOIE CÉDEX
País FRANCIA
Nº teléfono : 01.55.72.60.00
Nº fax : 01.55.72.72.13

7.- Inventores : Los inventores son necesariamente personas físicas.

Los solicitantes y los inventores son las mismas personas :

X No ; En este caso rellenar el formulario de designación de inventores

8.- Informe de búsqueda :

Únicamente para una solicitud de patente (incluido división y transformación)

Establecer de inmediato : X

11.- Firma del solicitante o del mandatario:

(Nombre y cargo del firmante)

Catherine KUEHM-CAUBERE , Ingeniero de Patentes

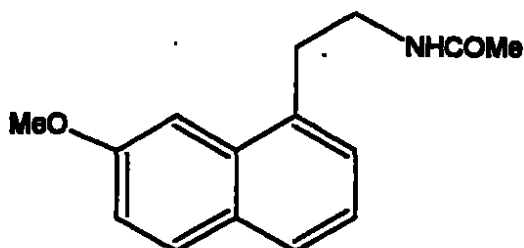
(Firma)

Visado de la Administración o del INPI

(Firma)

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE AGOMELATINA

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



(I)

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

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

La agomelatina, su preparación y su utilización en terapéutica se describen en la patente europea EP 0 447 285.

Teniendo en cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era importante poder obtener el mismo mediante un procedimiento de síntesis industrial eficaz, fácilmente aplicable a la escala industrial, y que condujera a la obtención de agomelatina con un alto rendimiento y una excelente pureza.

La patente EP 0 447 285 describe la obtención de agomelatina mediante ocho etapas partiendo de 7-metoxi-1-tetralona, con un rendimiento medio inferior al 30%.

Este procedimiento implica la reacción con bromoacetato de etilo, seguida por una aromatización y saponificación para conducir al ácido correspondiente, que se transforma a continuación en la acetamida y se deshidrata seguidamente para conducir a (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo, con posterior reducción y condensación del cloruro de acetilo.

En particular, la obtención de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo implica seis etapas de reacción y, llevado a escala industrial, se ponen rápidamente en evidencia las dificultades para poner en funcionamiento este proceso, debidas principalmente a problemas de reproducibilidad en la primera fase, reacción del bromoacetato de etilo con 7-metoxi-1-tetralona según la reacción de Reformatsky que conduce a (7-metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilideno)etanoato de etilo.

Además, la etapa siguiente de aromatización del (7-metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilideno)etanoato de etilo a menudo era parcial y conducía, después de saponificación, a una mezcla de productos difícilmente purificable.

La literatura describe la síntesis del (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo en tres fases, a partir de 7-metoxi-1-tetralona y mediante la acción de LiCH_2CN seguida por deshidrogenación con DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) y, por último, deshidratación en medio ácido (Synthetic Communication, 2001, 31 (4), 621-629). Sin embargo, el rendimiento total es medio (76%) y sobre todo el DDQ utilizado en la reacción de deshidrogenación así como el reflujo de benceno necesario para la tercera etapa no se corresponden a las exigencias industriales de coste y medioambientales.

La firma solicitante presenta ahora un nuevo procedimiento de síntesis industrial que conduce, de forma reproducible y sin necesitar de una laboriosa purificación, a agomelatina con una pureza compatible con su utilización como principio activo farmacéutico.

Se ha encontrado una alternativa frente a las dificultades que implica el procedimiento descrito en la patente EP 0 447 285, condensando directamente un derivado ciano de la 7-metoxi-1-tetralona. Hacía falta además que el compuesto de condensación obtenido pudiera someterse fácilmente a una aromatización con el fin de conducir al (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo sin

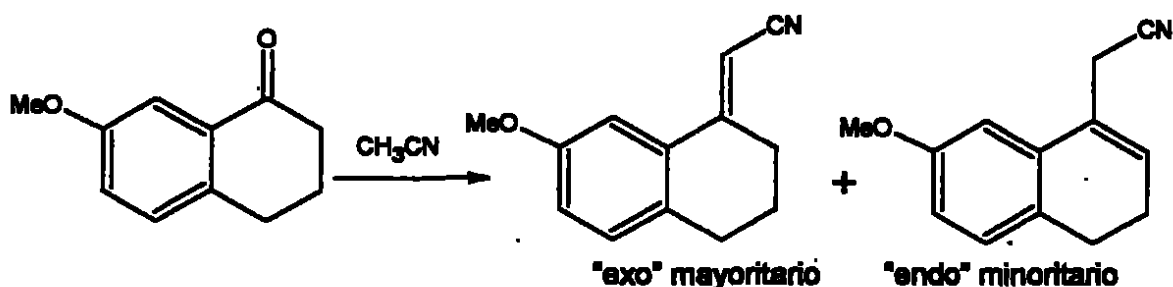
necesidad de condiciones drásticas y permitiendo la utilización de reactivos compatibles con las exigencias industriales de coste y medioambientales.

Se ha encontrado que el (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo constituye un intermediario de síntesis ideal que responde a las exigencias requeridas de síntesis directa a partir de 7-metoxi-1-tetralona, siendo un excelente sustrato para la fase de aromatización.

En la literatura se describen condensaciones directas de tetralonas con acetonitrilo o con derivados de acetonitrilo. En particular, la patente US 3,992,403 describe la condensación de cianometilfosfonato en 6-fluoro-1-tetralona, y la patente US 3,931,188 describe la condensación de acetonitrilo en tetralona que conduce al intermedio ciano, directamente ligado con la reacción siguiente.

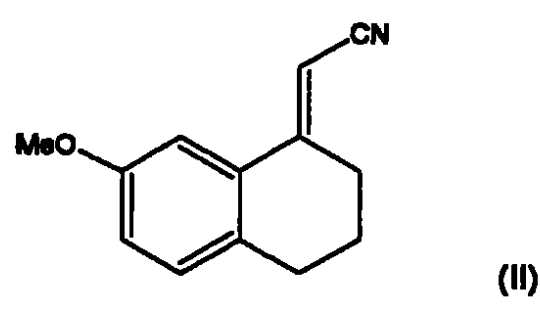
Aplicada a la 7-metoxi-1-tetralona, la condensación de acetonitrilo conduce a una mezcla de isómeros "exo" mayoritario y "endo" minoritario según la figura 1:

Figura 1



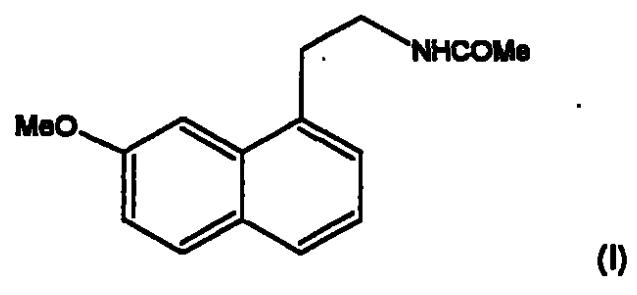
Esta mezcla implica condiciones ulteriores de aromatización drásticas, no compatibles con las exigencias industriales, para proseguir con la síntesis de agomelatina.

La firma solicitante ha encontrado ahora un nuevo procedimiento de síntesis industrial que permite obtener (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo de forma reproducible y sin necesidad de una purificación laboriosa, tan sólo en dos etapas a partir de 7-metoxi-tetralona y utilizando como intermediario de síntesis el (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo exento de la impureza "exo" de Fórmula (II):

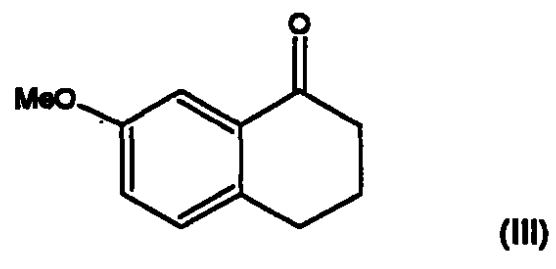


que no puede someterse a la reacción de aromatización ulterior en condiciones operativas compatibles con las exigencias industriales cuyo fin es conducir a la síntesis de agomelatina.

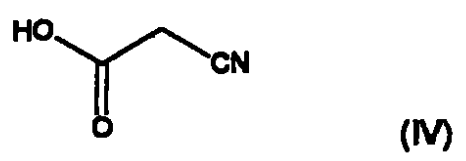
Mas específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de Fórmula (I):



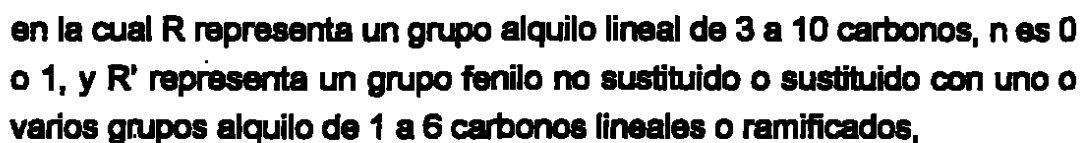
caracterizado porque se hace reaccionar la 7-metoxi-1-tetralona de Fórmula (III):



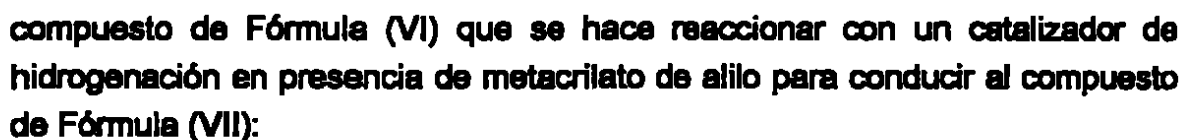
con el ácido cianoacético de Fórmula (IV):



3



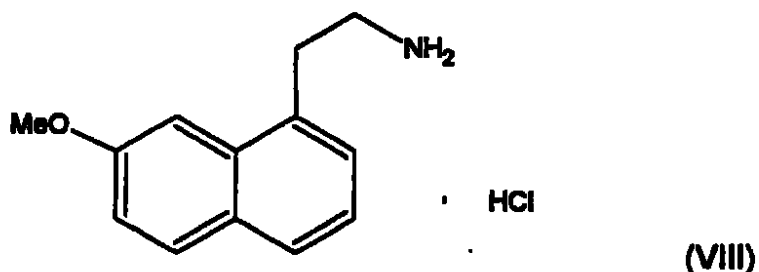
15



que a continuación se somete a una reducción mediante hidrógeno en presencia de Níquel de Raney en medio etanol-amoniaco, y que después se salifica con ácido clorhídrico concentrado para conducir al compuesto de

25 Fórmula (VIII):

-6-



que se somete sucesivamente a reacción con acetato de sodio y después con anhídrido acético para conducir al compuesto de Fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

Preferentemente, la reacción de transformación del compuesto de Fórmula (III) en el compuesto de Fórmula (VI) se realiza a reflujo de tolueno o xileno, y en particular a reflujo de tolueno.

10

De manera ventajosa, R' representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido, y más particularmente un grupo fenilo no sustituido.

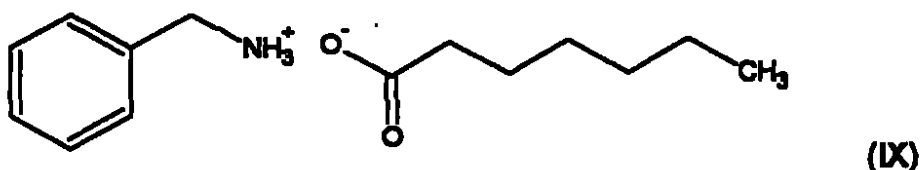
El grupo R preferente es el grupo hexilo.

15

El valor preferente de n es 1.

El catalizador preferente a utilizar en la reacción de transformación del compuesto de Fórmula (III) en el compuesto de Fórmula (VI) según el procedimiento de la invención es heptanoato de bencilamonio, de Fórmula (IX):

20



De manera preferente, la reacción de transformación del compuesto de Fórmula (VI) en el compuesto de Fórmula (VII) se realiza a reflujo de tolueno o de xileno y más preferentemente a reflujo de tolueno.

25

El catalizador a utilizar preferentemente en la reacción de transformación del compuesto de Fórmula (VI) en el compuesto de Fórmula (VII) es paladio, y más particularmente paladio sobre carbono al 5% o al 10%. Ventajosamente,

30

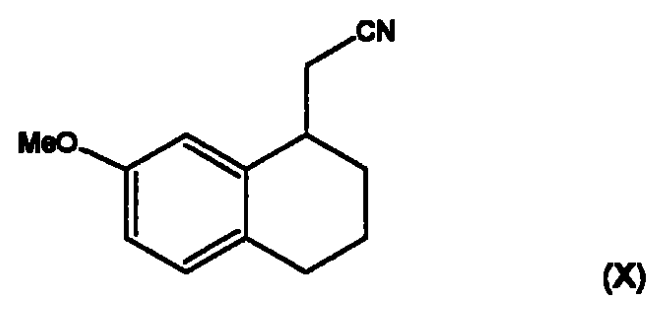
se utilizará paladio sobre carbono en unas cantidades que oscilarán desde un 5% a un 10% en peso de catalizador con respecto al peso del sustrato, y más preferentemente un 5%.

- 5 De manera ventajosa, la reacción de transformación del compuesto de Fórmula (VII) en el compuesto de Fórmula (VIII) según el procedimiento de la invención se realiza entre 30°C y 40°C, en particular a 40°C.

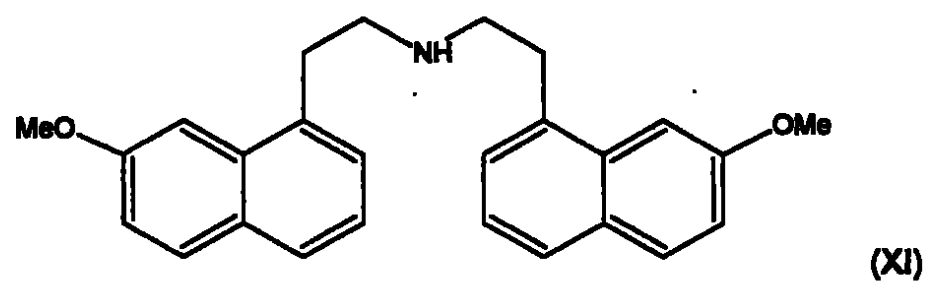
- 10 De manera ventajosa, la reacción de transformación del compuesto de Fórmula (VIII) en el compuesto de Fórmula (I) se realiza en un medio etanólico.

Este procedimiento es particularmente interesante por las siguientes razones:

- 15 - Permite obtener a escala industrial el compuesto "endo" de Fórmula (VI) de manera exclusiva. Este resultado es totalmente sorprendente cuando se considera la literatura referente a este tipo de reacción y que frecuentemente describe la obtención de mezclas "exo"/"endo" (Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026). Este resultado se debe a la
- 20 utilización de un alcanato de amonio de 4 a 11 carbonos como catalizador de reacción en lugar de los acetatos de amonio normalmente utilizados en estas reacciones (Bull. Soc. Chim. Fr. 1949, 884-890).
- 25 - La tasa de transformación del compuesto de Fórmula (III) en el compuesto de Fórmula (VI) obtenida es muy elevada, superior al 97%, contrariamente a la que se ha podido observar con la utilización de ácido acético, para el cual esta tasa no sobrepasa el 75%.
- 30 - La utilización de un catalizador tal como paladio sobre carbono en presencia de metacrilato de alilo para la transformación del compuesto de Fórmula (VI) en el compuesto de Fórmula (VII) es totalmente compatible con las exigencias industriales de coste y medioambientales, al contrario de lo que sucede con las quinonas normalmente empleadas.
- 35 - Permite además obtener a escala industrial el compuesto de Fórmula (VII) de manera exclusiva, en particular exento del producto de reducción correspondiente de Fórmula (X):



- Por último, las tasas de transformación del compuesto de Fórmula (VI) en el compuesto de Fórmula (VII) observadas son elevadas, superiores al 90%.
- La hidrogenación del compuesto de Fórmula (VII) en presencia de Níquel de Raney en medio etanol-amoniaco está ya descrita (J. Med. Chem., 1994, 37 (20), 3231-3239), pero necesita de unas condiciones difícilmente transponibles a escala industrial: la reacción se realiza a 60°C y durante 15 horas, siendo el rendimiento final inferior al 90%. Por otra parte, el principal inconveniente de esta reacción es la formación concomitante del derivado "bis" de Fórmula (XI):



y la dificultad es dominar la tasa de formación de esta impureza. El procedimiento elaborado por los solicitantes permite obtener el compuesto de Fórmula (VIII) con una tasa de impureza "bis" inferior al 4% en condiciones experimentales compatibles con las exigencias industriales, ya que la reacción se realiza entre 30°C y 40°C y conduce a un rendimiento superior al 90% y a una pureza química superior al 99,5%.

- La etapa de amidificación realizada en medio etanólico permite aislar el compuesto de Fórmula (I) muy fácilmente y con un rendimiento cuantitativo. Este resultado es totalmente sorprendente ya que este tipo

de reacción es poco compatible con dicho disolvente, ya que se esperaría un consumo competitivo de anhídrido acético.

5 El compuesto de Fórmula (VI) obtenido según el procedimiento de la invención es nuevo y es útil como intermediario de síntesis de agomelatina, síntesis en la que se somete a una reacción de aromatización seguida de una reacción de reducción y a continuación de acoplamiento con anhídrido acético.

10 Los ejemplos dados a continuación ilustran la invención pero no la limitan de ningún modo.

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

15 **Fase A:** (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo

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

25 ***Punto de fusión: 48-50°C***

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

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

Punto de fusión: 83°C

Fase C: Clorhidrato de 2-(7-metoxi-1-naftil)etanoamina

5 En un reactor de 1.100 l se introducen 80,0 kg del compuesto obtenido en la Fase B y 24,0 kg de Níquel de Raney en etanol y 170 l de amoníaco. Se agita el medio y se pone bajo una presión de hidrógeno de 30 bar, a continuación se lleva 40°C. Cuando todo el sustrato de partida ha desaparecido, el disolvente se evapora y el residuo obtenido se pone en
10 solución con acetato de etilo y se añaden 41,5 l de una disolución de ácido clorhídrico 11N. Después de filtración, el precipitado obtenido se lava con acetato de etilo y se seca en un secadero para conducir el producto del título con un rendimiento del 95,3% y una pureza química superior al 99,5%.

Punto de fusión: 243°C

15

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

 En un reactor de 1.600 l se introducen 173 kg del compuesto obtenido en la Fase C y 66 kg de acetato de sodio en etanol. Se agita el medio y a
20 continuación se añaden 79 kg de anhídrido acético, el medio de reacción se lleva a reflujo y se añaden 600 l de agua. Se deja que la reacción vuelva a temperatura ambiente y el precipitado obtenido se filtra, se lava con una mezcla etanol /agua 35/65 para conducir al producto del título con un rendimiento del 92,5% y una pureza química superior al 99%.

25

Punto de fusión: 108°C

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

Fase A: (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo

30

 En un reactor de 670 l se introducen 85,0 kg de 7-metoxi-1-tetralona, 60,3 kg de ácido cianoacético y 15,6 kg de ácido heptanoico en tolueno y en presencia de 11,0 kg de anilina. El medio se lleva a reflujo. Cuando todo el sustrato de partida ha desaparecido, la solución se enfría y se filtra. El
35 precipitado obtenido se lava con tolueno, a continuación se lava el filtrado obtenido con una disolución de hidróxido sódico 2N, y luego con agua hasta neutralidad. Después de la evaporación del disolvente, el sólido obtenido se

recristaliza en una mezcla etanol/agua (80/20) para conducir al producto del título con un rendimiento del 87% y una pureza química superior al 99%.

Punto de fusión: 48-50°C

5 **Fase B:** (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo

Se procede como en la Fase B del Ejemplo 1.

Punto de fusión: 83°C

10 **Fase C :** Clorhidrato de 2-(7-metoxi-1-naftil)etanoamina

Se procede como en la Fase C del Ejemplo 1.

Punto de fusión: 243°C

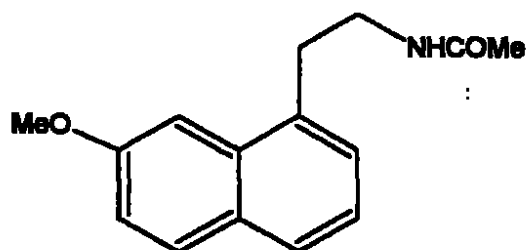
15 **Fase D:** N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Se procede como en la Fase D del Ejemplo 1.

Punto de fusión: 108°C

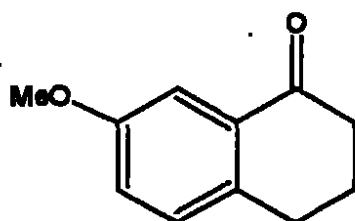
REIVINDICACIONES

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



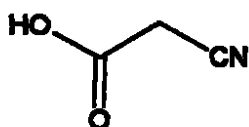
(I)

caracterizado porque se hace reaccionar la 7-metoxi-1-tetralona de Fórmula (III):



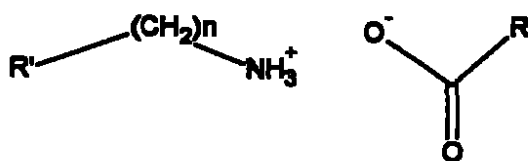
(III)

con el ácido cianoacético de Fórmula (IV):



(IV)

bajo destilación azeotrópica, en presencia de una cantidad catalítica del compuesto de Fórmula (V):

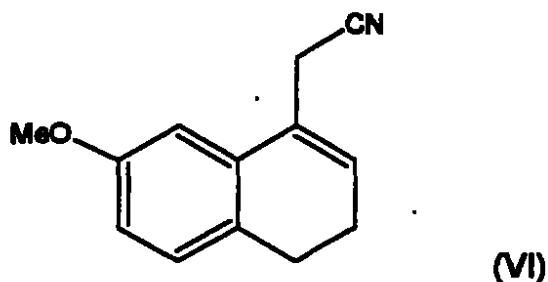


(V)

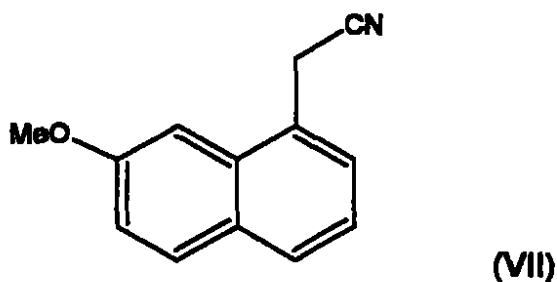
en la cual R representa un grupo alquilo lineal de 3 a 10 carbonos, n es 0 o 1, y R' representa un grupo fenilo no sustituido o

sustituido con uno o varios grupos alquilo de 1 a 6 carbonos lineales o ramificados,

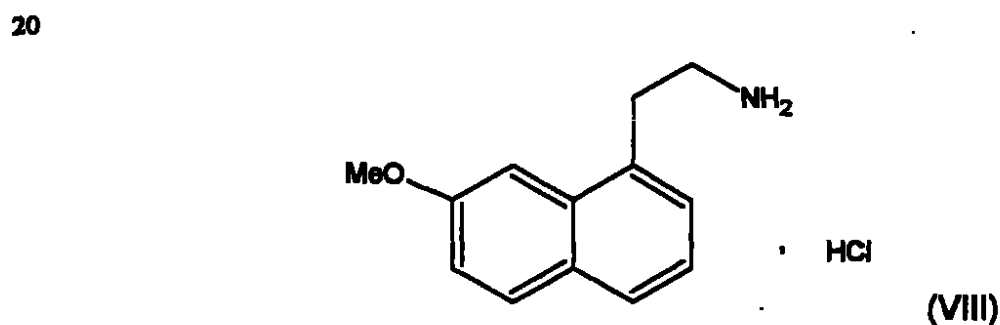
5 para conducir, después de filtración y lavado con una disolución de hidróxido de sodio, a (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo de Fórmula (VI):



10 compuesto de Fórmula (VI) que se hace reaccionar con un catalizador de hidrogenación y en presencia de metacrilato de alilo para conducir al compuesto de Fórmula (VII):

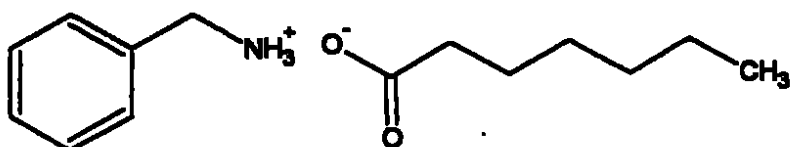


15 que, a continuación, se somete a reducción con hidrógeno en presencia de Níquel de Raney en medio etanol-amoniaco, y que después se salifica con ácido clorhídrico concentrado para conducir al compuesto de Fórmula (VIII):



el cual se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y después de anhídrido acético, para conducir al compuesto de Fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

- 5 2. Procedimiento de síntesis del compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de transformación del compuesto de Fórmula (III) en el compuesto de Fórmula (VI) se realiza a reflujo de tolueno.
- 10 3. Procedimiento de síntesis del compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R representa un grupo hexilo.
4. Procedimiento de síntesis del compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R' representa un grupo fenilo.
- 15 5. Procedimiento de síntesis del compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque n es 1.
6. Procedimiento de síntesis del compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador utilizado para la reacción de transformación del compuesto de Fórmula (III) en el compuesto de Fórmula (VI) es heptanoato de bencilamonio de Fórmula (IX):
- 20



(IX)

7. Compuesto de Fórmula (VI) que es (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo, útil como intermediario de síntesis de la agomelatina.
- 30 8. Procedimiento de síntesis del compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de transformación del

compuesto de Fórmula (VI) en el compuesto de Fórmula (VII) se realiza a reflujo de tolueno.

- 5 9. Procedimiento de síntesis del compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador de hidrogenación utilizado en la reacción de transformación del compuesto de Fórmula (VI) en el compuesto de Fórmula (VII) es paladio.
- 10 10. Procedimiento de síntesis del compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador de hidrogenación utilizado en la reacción de transformación del compuesto de Fórmula (VI) en el compuesto de Fórmula (VII) es el paladio sobre carbono al 5%.
- 15 11. Procedimiento de síntesis del compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de catalizador de hidrogenación utilizada en la reacción de transformación del compuesto de Fórmula (VI) en el compuesto de Fórmula (VII) es del 5% en peso de catalizador con respecto al peso del sustrato.
- 20 12. Procedimiento de síntesis del compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de transformación del compuesto de Fórmula (VII) en el compuesto de Fórmula (VIII) se realiza a 40°C.
- 25 13. Procedimiento de síntesis del compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de transformación del compuesto de Fórmula (VIII) en el compuesto de Fórmula (I) se realiza en etanol.
- 30 14. Procedimiento de síntesis de agomelatina a partir del compuesto de Fórmula (VI), caracterizado porque el compuesto de Fórmula (VI) se obtiene por el procedimiento de síntesis según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y que se somete a una reacción de aromatización seguida de reducción y a continuación acoplamiento con anhídrido acético.
- 35

- 5 **15.** Procedimiento de síntesis de agomelatina a partir del compuesto de Fórmula (VII), caracterizado porque el compuesto de Fórmula (VII) se obtiene por el procedimiento de síntesis según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 11, y que se somete a reducción y a continuación a acoplamiento con anhídrido acético.
- 10 **16.** Procedimiento de síntesis de agomelatina a partir del compuesto de Fórmula (VIII), caracterizado porque el compuesto de Fórmula (VIII) se obtiene por el procedimiento de síntesis según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 12, y que se somete a acoplamiento con anhídrido acético.

Recibida el 05/11/2004

I N P I

Departamento de Patentes

PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la propiedad intelectual – Libro VI

Designación de inventores

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

Página 1 de 2

Sus referencias para este expediente: 20098-P4

Título de la invención:

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

Los solicitantes :

LES LABORATOIRES SERVIER

12 place de La Défense

92415 COURBEVOIE CÉDEX (FRANCIA)

DESIGNAN COMO INVENTORES : (indicar arriba a la derecha "página nº /1" si hay mas de tres inventores, utilice un formulario idéntico y numere cada página indicando el número total de páginas).

Apellido: SOUVIE

Nombre: Jean-Claude

Dirección : Calle: 36, avenue Foch

Código postal y ciudad : 76600 LE HAVRE

Apellido: GONZALEZ BLANCO

Nombre: Isaac

Dirección : Calle : Callejón de los Muertos nº 7, 2 C

Código postal y ciudad : 45002 TOLEDO (España)

Apellido: THOMINOT

Nombre: Gilles

Dirección : Calle : Résidence Chênaie

Código postal y ciudad : 76640 NORMANVILLE

Fecha y firma del solicitante

o del mandatario (nombre y cargo del firmante)

el 4 novembre 2004

(firma)

Catherine KUEHM-CAUBERE Ingeniero de Patentes

Recibida el 05/11/2004

INPI
Departamento de Patentes

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD
Código de la propiedad intelectual – Libro VI

Designación de inventores
(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

Página 2 de 2

Sus referencias para este expediente: 20098 – P4

Título de la invención:

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

Los solicitantes :

LES LABORATOIRES SERVIER
12 place de La Défense
92415 COURBEVOIE CEDES (FRANCIA)

DESIGNAN COMO INVENTORES : (indicar arriba a la derecha "página nº /1" si hay mas de tres inventores, utilice un formulario idéntico y numere cada página indicando el número total de páginas).

Apellido: **CHAPUIS**
Nombre: **Geneviève**
Dirección : Calle : **Rue de la Poudrière**
Código postal y ciudad : **45000 ORLEANS**

Apellido: **HORVATH**
Nombre: **Stéphane**
Dirección : Calle : **35, route d'Orléans**
Código postal y ciudad : **45380 LA CHAPELLE-SAINT-MESMIN**

Apellido: **DAMIEN**
Nombre: **Gérard**
Dirección : Calle : **31 bis, avenue du Blénois**
Código postal y ciudad : **45130 MEUNG-SUR-LOIRE**

Fecha y firma del solicitante
o del mandatario (nombre y cargo del firmante)
el 4 de noviembre de 2004
(firma)
Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingeniero de Patentes

2° EXAMEN DE FORMA, PATENTE DE INVENCION

Radicación N° 05-12770

Folio 95

Concepto Técnico N° 865

Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/165

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486, se determinó que esta solicitud de Patente:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art. 26-e)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art. 27-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art. 26-b)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art. 26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones (Art. 26-c)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art. 26-h)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los Países Miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes (Art. 26-i)
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art. 26-j)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ Ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO: 202051

Bogotá D C, octubre 28 de 2005.

2020
Bogotá D C

Doctor(a):
EMILIO FERRERO.
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	05-12770
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio N°	1301
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486, a partir del 11 de agosto de 2006, por indicación del solicitante.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C,

31 OCT. 2005


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202051