

# CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 - 35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611  
Telefax: (57-1) 211 8650  
(57-1) 700 4814  
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director  
**DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-012770-00021-0002

Fecha: 2012-03-22 16:26:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

Trámite :  
Evento : 001  
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05012770  
Asunto : Solicitud de patente para: **"Nuevo proceso para la síntesis y nueva forma cristalina de agomelatina y las composiciones farmacéuticas que las contienen"**.  
Solicitante : LES LABORATOIRES SERVIER  
Fecha de solicitud: 11 de febrero de 2005.

1. Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 20463 notificado por fijación en lista del 29 de diciembre de 2011.

2. Mediante el Oficio No. 20463 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

### 3. De la solicitud de patente.

Su Despacho concluye que el pliego reivindicatorio de la presente solicitud de patente carece de claridad. En particular, su Despacho enuncia:

- Las reivindicaciones 17 y 18 no son claras porque reclaman nuevamente la composición reclamada en la reivindicación 16 por su uso, sin aportar una característica técnica adicional. Se recuerda que las composiciones se caracterizan por sus elementos técnicos constitutivos y/o proporciones.

Con respecto a lo señalado por su Despacho, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

Con el fin de atender las anteriores observaciones y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 16 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. En este nuevo capítulo reivindicatorio no han sido incluidas las reivindicaciones 17 y 18 y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Así entonces, con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, es claro que quedan subsanadas las objeciones que por claridad hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego no incluye las reivindicaciones objetadas en la Acción Oficial pendiente y permite determinar el alcance de la protección reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2. de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

#### 4. Nivel inventivo.

Su Despacho concluye que el nivel inventivo de las reivindicaciones 15 y 16 de la presente solicitud de patente se ve afectada por los documentos "TITAN, BERNARD ET AL: Acta crystallographic section C" (D2) y "Remington Farmacia" (D3). Su Despacho enuncia:

- "Por lo tanto, para la persona medianamente versada en la materia en vista del estado de la técnica en su totalidad, es decir, en vista de D2 y D3, habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte la aplicación de conocimientos básicos sobre el polimorfismo divulgado en D3 al compuesto de agomelatina (del cual ya se tiene el conocimiento que posee la capacidad de cristalizar según D2). Adicionalmente, aplicando las técnicas de preparación de diferentes formas cristalinas, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio le resultaría obvio para una persona versada en la materia técnica, diseñar la preparación de la forma cristalina (II), más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales (cristalización) por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales en la reacción como la temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, etc. con el fin de obtener la forma cristalina de agomelatina reivindicada. Por lo cual se considera obvia para la persona medianamente versada en la materia. En consecuencia, la forma cristalina reclamada carece de nivel inventivo".

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea poner de presente lo siguiente:

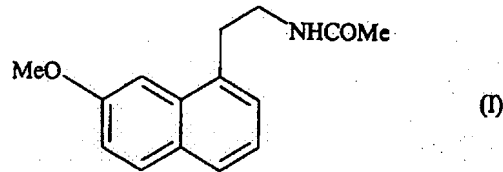
De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

*"Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".*

Así entonces, es posible concluir que para ser pertinentes en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, los documentos D1 y D2 citados deberían revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con dicho documento, una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior, procederemos a continuación a exponer los argumentos por los cuales la presente invención es inventiva frente a las anterioridades D1 y D2 citadas.

Las reivindicaciones 15 y 16 de la presente solicitud de patente se refieren respectivamente a una forma cristalina (II) de agomelatina de fórmula (I):



Y a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo la forma cristalina (II) de agomelatina, en combinación con uno o más portadores inertes, no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con el Señor Examinador, debido a que D2 divulga una forma cristalina del compuesto de agomelatina N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida y D3 enseña el estudio del poliformismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico ya que la variedad de formas cristalinas y solvatos de un compuesto permiten ajustar propiedades como la solubilidad y estabilidad, la forma cristalina del compuesto de fórmula I del compuesto acá reivindicado se deriva de manera obvia a partir de la combinación de las enseñanzas de dichos documentos.

En efecto, si bien es cierto que a partir del estado de la técnica se conoce que algunos compuestos pueden tener varias formas cristalinas, es importante resaltar que no se había divulgado con anterioridad la forma cristalina acá reivindicada.

Con respecto al libro "Remington farmacia" (D3), deseamos poner de presente que dicho documento enseña de forma general la importancia de obtener formas cristalinas estables de los compuestos de interés farmacéutico para obtener materia prima aceptable para ser adaptada a composiciones farmacéuticas y la obtención de los diferentes polimorfos mediante solvente. Sin embargo, no se revelan los cristales reivindicados en la presente solicitud y/o condiciones de proceso específicas para obtener dichos cristales.

A este respecto, se aclara a su Despacho que para comprobar si un compuesto determinado presenta formas cristalinas, se deben plantear hipótesis y efectuar una serie de experimentos, tal y como ocurrió durante el desarrollo de la invención reclamada. De modo que, enseñanzas generales como las reveladas en D3 carecen de total validez desde el punto de vista técnico, pues no solamente son vagas sino que pueden llegar a constituir ciencia ficción y por tanto, las mismas no pueden impedir la patentabilidad de creaciones que tengan la entidad de una invención, en la medida que no anticipan científicamente la solución a un problema técnico.

En efecto, respetuosamente nos permitimos poner de presente que otorgar el carácter de anterioridad a este tipo de enseñanzas impediría el desarrollo de la ciencia por cuanto a nadie le interesaría continuar investigando sobre dicha materia en la medida que no sería posible obtener el privilegio de patente para una nueva invención al respecto (nuevas formas cristalinas).

Así entonces, a pesar de que D2 se refiere a una forma cristalina del compuesto de agomelatina N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida (la cual es distinta a la forma cristalina acá reivindicada y presenta características ventajosas) y D3 revela la importancia de obtener estructuras cristalinas, debido a que dichos documentos no enseñan ni sugiere como obtener la estructura cristalina específica acá reivindicada y/o las características técnicas de la misma es claro que a partir de las enseñanzas reveladas en dichos documentos no es posible obtener de manera obvia u evidente la presente solicitud.

En efecto, vale la pena resaltar que la forma cristalina reivindicada es el resultado de un estudio cuidadoso y amplio de una serie de factores y condiciones que en primer lugar, no pueden ser obviamente derivados a partir de los documentos D1 y D2 y que en segundo lugar, permiten la obtención de la estructura cristalina reivindicada, que son bien definidas y perfectamente reproducibles (ver descripción de la presente solicitud). De esta manera, el inventor tuvo que escoger y ensayar:

- El solvente, a partir de los posibles solventes seleccionados de:
  - o solventes polares,
  - o solventes apolares,
  - o solventes hidrófilos y,
  - o solventes hidrófobos
- La temperatura, a partir de diferentes temperaturas,
- El rápido enfriamiento de soluciones,
- La opción adicional de un segundo solvente,
- El agitación,
- El calentamiento,
- La sublimación,
- El cambio rápido en el pH

**Por lo tanto, no es suficiente saber que la cristalización es posible, dado que aún es necesario ensayar y escoger las condiciones a ser empleadas para dicho fin.**

El(los) arreglo(s) cristalino(s) específico(s) y el número de arreglos posibles de un polimorfo no son predecibles. Aún cuando la persona medianamente versada en la materia predijera que el polimorfo de cierta sustancia existe, no hay una enseñanza o sugerencia general en el arte que permita predecir cómo obtener un polimorfo particular. Cabe anotar que aún en nuestros días no existe un método específico para realizar dicha tarea y tampoco para identificar y apreciar las propiedades y las características de un polimorfo particular antes de ser identificado.

El problema a ser resuelto por la invención es proporcionar nuevas formas cristalinas de la agomelatina N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, en una forma que sea suficientemente estable para permitir su facilidad de formulación y/o con propiedades físico químicas mejoradas, tales como el punto de fusión.

De modo que, es el investigador mediante su trabajo en el laboratorio quien establece las condiciones para la obtención de nuevas formas cristalinas, las cuales no eran predecibles ni conocidas con anterioridad y que adicionalmente presenta punto de fusión significativamente mayor al de la forma cristalina ya conocida en D2, lo cual demuestra que la estabilidad fisicoquímica de la forma cristalina reivindicada en comparación con las ya conocidas en el estado del arte. De modo que, se requieren de inmensos esfuerzos por parte del inventor para obtener dichos cristales, que además deben satisfacer unos estrictos criterios para ser aceptable como compuesto activo en un medicamento.

Así entonces, la forma cristalina reivindicada si representa un adelanto tecnológico, toda vez que es fruto de un trabajo de laboratorio y experimentación y representa una mejora en el producto final. En consecuencia, la presente solicitud SI posee nivel inventivo.

Adicionalmente, se reitera a su Despacho que se observan las siguientes diferencias entre los parámetros de la forma cristalina de D2 y la reivindicada en la presente solicitud:

Parámetros revelados en el estado del arte:

- Red ortorrómbica de cristal
- Parámetros de red:  $a=31.501\text{\AA}$ ,  $b=9.5280\text{\AA}$ ,  $c=17.906\text{\AA}$
- Grupo espacial:  $Pca2_1$
- Número de moléculas en la celda unitaria: 16
- Volumen de celda unitaria:  $V_{\text{celda unitaria}} = 5374.3\text{\AA}^3$
- Densidad:  $d= 1.13\text{g/cm}^3$

Dichos parámetros, se alejan en gran medida de la nueva forma cristalina obtenida mediante el nuevo proceso de síntesis revelado en la presente invención, como se ve a continuación:

Parámetros de la presente invención:

- Red monoclinica de cristal
- Parámetros de red:  $a=20.0903\text{\AA}$ ,  $b=9.3194\text{\AA}$ ,  $c=15.4796\text{\AA}$ ,  $\beta=108.667^\circ$
- Grupo espacial:  $P2_1/n$
- Número de moléculas en la celda unitaria: 8
- Volumen de celda unitaria:  $V_{\text{celda unitaria}} = 1746.742\text{\AA}^3$
- Densidad:  $d= 1.13\text{g/cm}^3$

En efecto, la forma cristalina acá reivindicada se puede obtener de manera reproducible y muestra buenas propiedades de estabilidad. A continuación, se presentan estudios de estabilidad de la forma cristalina reivindicada, con los cuales se demuestran que dicha forma cristalina presenta parámetros de estabilidad reproducibles y mejorados:

**Aspecto:**

|          | 4 °C | 25 °C | 25 °C<br>75% RH | 25 °C<br>90% RH | 37 °C | 37 °C<br>75% RH | 37 °C<br>90% RH | 50 °C |
|----------|------|-------|-----------------|-----------------|-------|-----------------|-----------------|-------|
| 6 meses  |      |       |                 |                 |       | *               | *               | *     |
| 12 meses |      |       |                 | (-)             | (-)   | (-)             | (--)            | (-)   |
| 24 meses |      |       |                 | (-)             | (-)   | (-)             | (-)             | (-)   |
| 36 meses |      |       | **              | (-)             | (-)   | (-)             | (-)             | (--)  |

I : idéntico a la referencia, polvo blanco      \* : ligeramente amarillo

- : ligeramente gris

(-) : no probado

**Contenido de agua (%)- Contenido inicial : 0.1%**

|          | 4 °C | 25 °C | 25 °C<br>75% RH | 25 °C<br>90% RH | 37 °C | 37 °C<br>75% RH | 37 °C<br>90% RH | 50 °C |
|----------|------|-------|-----------------|-----------------|-------|-----------------|-----------------|-------|
| 6 meses  | 0,1  | 0,1   | 0,1             | 0,1             | 0,1   | 0,1             | 0,1             | 0,1   |
| 12 meses | 0,1  | 0,1   | 0,1             | (-)             | (-)   | (-)             | (-)             | (-)   |
| 24 meses | 0,1  | 0,1   | 0,1             | (-)             | (-)   | (-)             | (-)             | (-)   |
| 36 meses | 0,1  | 0,1   | 0,1             | (-)             | (-)   | (-)             | (-)             | (-)   |

(-) : no probado

**Principio activo remanente (%)**

|          | 4 °C | 25 °C | 25 °C<br>75% RH | 25 °C<br>90% RH | 37 °C | 37 °C<br>75% RH | 37 °C<br>90% RH | 50 °C |
|----------|------|-------|-----------------|-----------------|-------|-----------------|-----------------|-------|
| 6 meses  | 100  | 100   | 100             | 100             | 100   | 100             | 100             | 100   |
| 12 meses | 101  | 100   | 100             | (-)             | (-)   | (-)             | (-)             | (-)   |
| 24 meses | 100  | 100   | 100             | (-)             | (-)   | (-)             | (-)             | (--)  |
| 36 meses | 101  | 100   | 100             | (--)            | (-)   | (-)             | (-)             | (-)   |

(-) : no probado

Los resultados arriba mencionados muestran que bajo condiciones usuales de temperatura y humedad, la nueva forma cristalina reivindicada es estable y que sus propiedades permanecen inalteradas luego de 3 años, de modo que no se necesitan cuidados especiales para las formulaciones durante el almacenamiento del principio activo.

Asimismo, vale la pena resaltar nuevamente que se realizaron ensayos de calorimetría diferencial de barrido con el fin de comparar la nueva forma cristalina II de la solicitud con la del estado del arte (D2). Dichos ensayos mostraron que la energía de fusión para la forma cristalina de D2 es de 56.9 J/g, mientras que para la forma cristalina II de la presente solicitud es de 126.3 J/g, lo que significa que la nueva forma es más estable que la forma revelada anteriormente en D2. En consecuencia, consideramos que la mejoría en la estabilidad de la nueva forma cristalina de la presente solicitud no confiere mejores características en cuanto a la seguridad del uso del compuesto como fármaco, sino que además proporciona una ventaja adicional con respecto al los pasos de escalado para propósitos de producción a nivel industrial.

Lo anterior, resulta de especial relevancia teniendo en cuenta que adicionalmente, la nueva forma cristalina de la presente solicitud presenta ventajas técnicas sorprendentes, como lo es que pueda ser usada para la ampliación y producción a nivel industrial, debido a que el proceso para la obtención de dicha nueva forma cristalina es un proceso industrial que permite la obtención del fármaco a gran escala, bajo condiciones reproducibles, y cumpliendo los requerimientos impuestos por las autoridades de la salud.

Así entonces, no se considera que para una persona versada en la materia correspondiente, esta invención pudiera resultar obvia o se derive de manera evidente a partir de los documentos.

5. Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que la presente solicitud de patente es clara y tiene nivel inventivo frente al estado de la técnica y por tanto, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

**6. Anexos.**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones.
- Formulario de modificaciones.
- Recibo por \$180.000 por concepto de 6 reivindicaciones adicionales a la décima reivindicación.

Señor Director,

*Luiz Clemencia de Paéz*  
**LUZ CLEMENCIA DE PAÉZ**  
C.C. N° 35.456.344  
T.P.A. No. 23.555

COLO-14526-801-001-7  
MGM\MGM\ID-213298\WPC14526  
No. M-2012-213298\MGM

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                                         | <b>SOLICITUD DE:</b><br><input type="checkbox"/> Corrección de Error Material <input checked="" type="checkbox"/> Modificación a una solicitud                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                             |
| <b>2</b><br><b>SOLICITANTE</b>                   | <b>Nombre:</b> LES LABORATOIRES SERVIER<br>Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.<br><b>Dirección:</b> 12 Place de La Défense,<br>92415 Courbevoie Cedex,<br>Francia<br><b>Domicilio:</b> Courbevoie Cedex,<br>Francia<br><b>Teléfono:</b> 347 36 11 <b>Fax:</b> 211 86 50<br><b>E-mail:</b> <a href="mailto:clientes@cavelier.com">clientes@cavelier.com</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>IDENTIFICACION</b><br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número: _____                                         |
| <b>3</b><br><b>REPRESENTANTE<br/>O APODERADO</b> | <b>Nombre:</b> Luz Clemencia de PAEZ<br><b>Dirección:</b> Carrera 4ª No. 72-35<br><b>Teléfono:</b> 347 36 11 <b>Fax:</b> 217 92 11<br><b>E-mail:</b> <a href="mailto:cavelier@cavelier.com">cavelier@cavelier.com</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>IDENTIFICACION</b><br>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número: <u>35.456.344</u> TP <u>23.555</u> |
| <b>4</b>                                         | <b>Número de expediente:</b> <u>05.012.770</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                             |
| <b>5</b>                                         | <b>Descripción de la corrección o modificación solicitada:</b><br>Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 16 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                             |
| <b>6</b>                                         | <b>Comprobante de pago No.</b> <u>12-0024908</u> <b>Fecha:</b> <u>12 de marzo de 2012</u><br><b>Comprobante de pago No.</b> <u>12-0025022</u> <b>Fecha:</b> <u>12 de marzo de 2012</u><br><b>Comprobante de pago No.</b> <u>12-0025023</u> <b>Fecha:</b> <u>12 de marzo de 2012</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                             |
| <b>7</b>                                         | <b>Anexos</b><br><input type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por \$120.000.00, por concepto de modificaciones.<br><input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$180.000.00.<br><input type="checkbox"/> Poderes, si fuere el caso<br><input type="checkbox"/> Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.<br><input type="checkbox"/> Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia. |                                                                                                                                                                                                             |

8

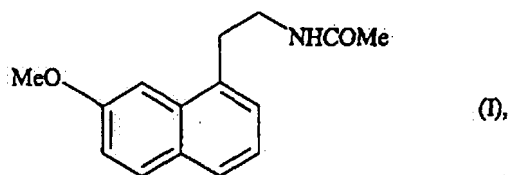
NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA: Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

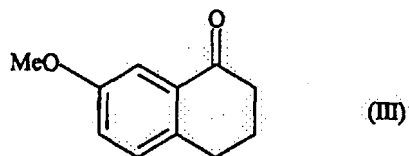
MGM

## REIVINDICACIONES

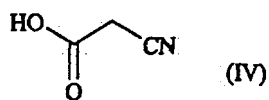
1. Proceso para la síntesis industrial del compuesto de fórmula (I)



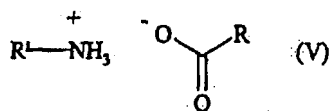
Que se caracteriza por que 7-metoxi-1-tetralona de fórmula (III):



Reacciona con ácido cianoacético de fórmula (IV)

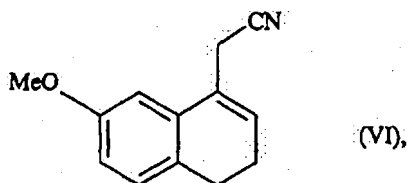


En condiciones en donde el agua formada se remueve, en la presencia de una cantidad catalítica de un compuesto de fórmula (V):

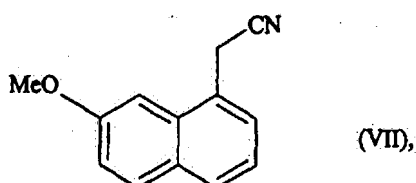


En donde R y R', que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) lineal o ramificado, un grupo arilo no sustituido o sustituido, o un grupo aril (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo no sustituido o sustituido lineal o ramificado,

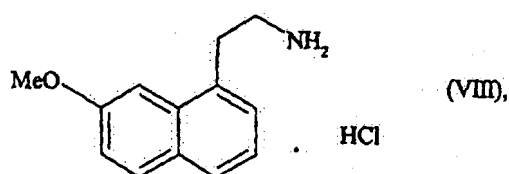
Para producir, después de filtración y lavado con una solución básica, (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo de fórmula (VI):



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):

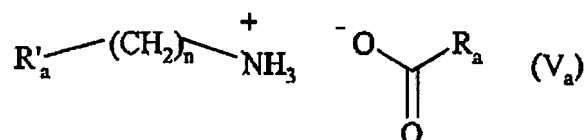


Que es sometido sucesivamente a la acción de acetato de sodio y luego anhídrido acético para producir el compuesto de fórmula (I) que aislado en la forma de un sólido,

En donde:

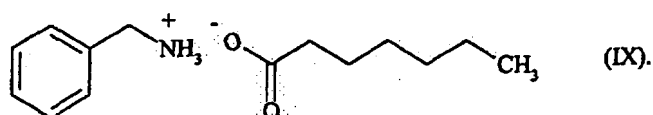
- arilo se entiende como significando un grupo felino, naftilo o bifenilo,
- el termino "sustituido" que gobierna los términos "arilo" y "arilalquilo" denota que la porción aromática de aquellos grupos puede ser sustituida por desde 1 a 3 grupos idénticos o diferentes seleccionados de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 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  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ .
- 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.
  - Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada por que R representa un grupo hexilo.
  - Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por que R' representa un grupo benzilo.
  - 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<sub>a</sub>):



En donde R'<sub>a</sub> representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido por uno o más grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineales o ramificados, n es 0 o 1, y R<sub>a</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) lineal.

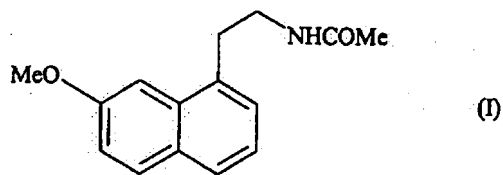
- Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por que el catalizador utilizado para la conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (VI) es benzilamonio heptanoato de fórmula (IX):



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. 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  $2\theta$  de  $3^\circ$ - $90^\circ$ , un paso de  $0.01^\circ$  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:  $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$ .

16. Composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo la forma cristalina (II) de agomelatina de acuerdo a la reivindicación 15, en combinación con uno o más portadores inertes, no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0024908

Bogotá D.C., Marzo 12 de 2012 - 07:29:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO      |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 157717630 | 09/03/2012 | 64.070.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                            | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES | 170.000.00    | 170.000.00   |
|       |                         |                                                     |               | \$170.000.00 |

SON: \*\*CIENTO SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-012770- -00021-0002

Fecha: 2012-03-22 16:26:07 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.  
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES  
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 17

Colo 14526 - 801 - 001-7.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 12 de 2012 - 07:29:49

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0025022

Bogotá D.C., Marzo 12 de 2012 - 07:29:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO       |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 157717630 | 09/03/2012 | 64.070.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO                                          | CONCEPTO                           | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO |
|-------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|--------------|-------------|
| 1     | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 5.000.00     | 5.000.00    |
|       |                                                     |                                    |              | \$5.000.00  |

SON: \*\*CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-012770- -00021-0002

Fecha: 2012-03-22 16:26:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

Cw: 14526-801-001-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 12 de 2012 - 07:29:52

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0025023

Bogotá D.C., Marzo 12 de 2012 - 07:29:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO       |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 157717630 | 09/03/2012 | 64.070.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO                                          | CONCEPTO                          | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO |
|-------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------|-------------|
| 1     | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL | 99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS | 5.000.00     | 5.000.00    |
|       |                                                     |                                   |              | \$5.000.00  |

SON: \*\* CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE \*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
No. 05-012770- -00021-0002  
Fecha: 2012-03-22 16:26:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

QW: 14526 - 801 - 001 - 7 -

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 12 de 2012 - 07:29:52