



No. 13-158553- -00000-0000

Fecha: 2013-07-03 12:38:48

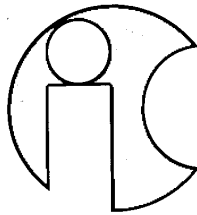
Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 100

**Industria y Comercio****SUPERINTENDENCIA****DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL**

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO NUEVO PROCEDIMIENTO DE
SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE LES LABORATOIRES SERVIERDOMICILIO FRANCIA74. APODERADO NATALIA CABRERA MARTÍNEZ

22. BOGOTÁ, D.C., _____

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/FR12/000004	Fecha 04/01/2012
Publicación Internacional No.		WO2012/093225 A1	Fecha 12/07/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
LES LABORATOIRES SERVIER		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN 35, rue De Verdun 92284 Suresnes cedex CIUDAD. Suresnes DEPARTAMENTO/ESTADO PAÍS DE RESIDENCIA Francia		No. TELÉFONO 01.55.72.60.00 CORREO ELECTRÓNICO NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Francia	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ZARD	Samir	Francesa	
2. SIRE	Béatrice	Francesa	
3. BOUMEDIENE	Mehdi	Francesa	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Francia.		Gif-Sur-Yvette	6, impasse des 4 vents F-91190
2. Francia.		Palaiseau	2, rue du 11 Novembre – Bât. B F-91120
3. Francia.		Choisy Le Roi	9, rue Albert 1er F-94600
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CABRERA MARTÍNEZ		NATALIA	C.C. 52.961.772 T.P. 198.677
DIRECCIÓN	Calle 122 No. 48 - 11		No. TELÉFONO 7420191
CIUDAD	Bogotá		CORREO ELECTRÓNICO nataliacabrera@estrategiajuridica.net
PAÍS	Colombia		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL 2012 - 95636
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		

(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Francia		FR	11.00023	2011/01/05
2.				
3.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el peticionario)				
_____ _____ _____				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios: 20		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. Obra en el Expediente No. 2012 - 95636		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 26		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

ANEXO No. 1

● TRADUCCION SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD – DESCRIPCION DE LA INVENCION

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

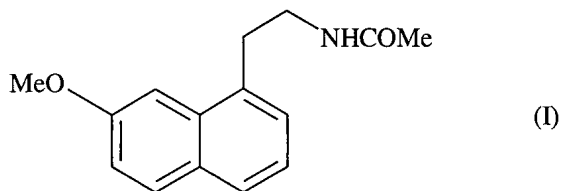
LES LABORATOIRES SERVIER

**NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS
DE LA AGOMELATINA**

LES LABORATOIRES SERVIER
35, rue de Verdun
92284 SURESNES Cedex
FRANCIA

INVENTORES : Samir ZARD
Béatrice SIRE
Mehdi BOUMEDIENE

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



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

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

La agomelatina, su preparación y su utilización en terapéutica han sido descritas en las patentes europeas EP 0 447 285 y EP 1 564 202.

Habida cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era importante poder acceder a él con un procedimiento de síntesis industrial muy eficiente, fácilmente transponible a escala
15 industrial, que da lugar a la agomelatina con un buen rendimiento, y una excelente pureza.

La patente EP 0 447 285 describe el acceso en ocho etapas a la agomelatina a partir de la 7-metoxi-1-tetralona.

En la patente EP 1 564 202, la solicitante ha puesto a punto una nueva vía de síntesis mucho más eficiente e industrializable, solamente en cuatro etapas a partir de la 7-metoxi-
20 1-tetralona, y que permite obtener la agomelatina de forma muy reproducible en una forma cristalina bien definida.

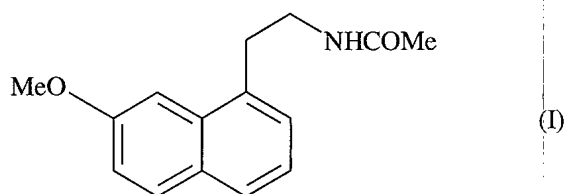
Sin embargo, la búsqueda de nuevas vías de síntesis, en particular a partir de materias primas menos onerosas que la 7-metoxi-1-tetralona, está siempre de actualidad.

La solicitante ha continuado sus investigaciones y ha puesto a punto un nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina a partir de la 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona y de un derivado xantato: estas nuevas materias primas presentan la ventaja de ser simples, fácilmente accesibles en grandes cantidades con bajos costes.

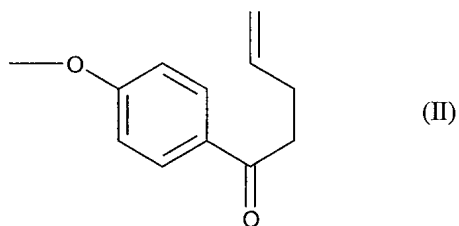
Esta vía de síntesis se basa en la aplicación de reacciones radicalarias poco extendidas y sin embargo muy eficaces. La transposición de estas reacciones a la escala industrial en reactores de flujo continuo es prometedora en la medida en la que se vuelve más fácil controlar la propagación de la reacción en cadena.

Este nuevo procedimiento permite por otra parte obtener la agomelatina de forma reproducible y sin necesitar una purificación laboriosa, con una pureza que es compatible con su utilización como principio activo farmacéutico. En efecto, la agomelatina puede sintetizarse así en 6 etapas a lo largo de las cuales sólo se aísla uno de los intermedios.

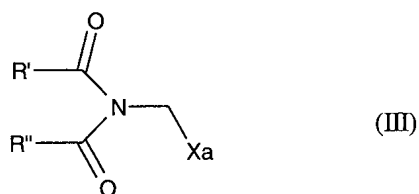
Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) :



caracterizado porque se hace reaccionar la 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona de fórmula (II) :

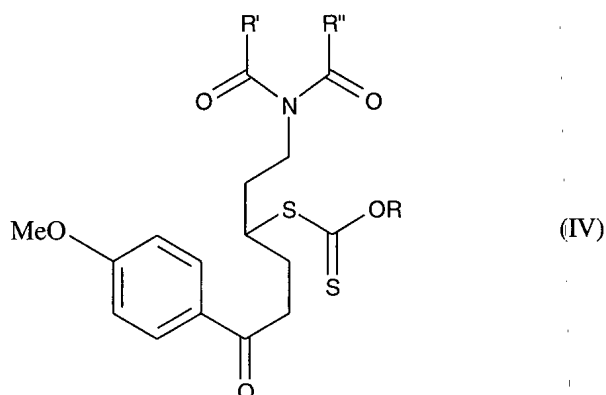


con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un cebador radicalario:



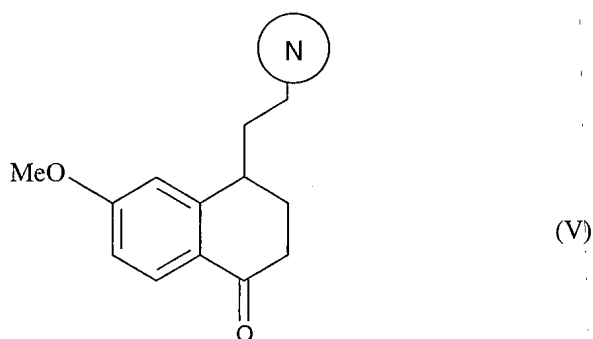
en la que R' y R'', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, o bien R' y R'' forman juntos una cadena alquileo (C₂-C₃), pudiendo estar el ciclo así formado fusionado con un fenilo, y Xa representa un grupo -S-C(S)-OR en el que R representa un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

5 para dar lugar al aducto de fórmula (IV) :

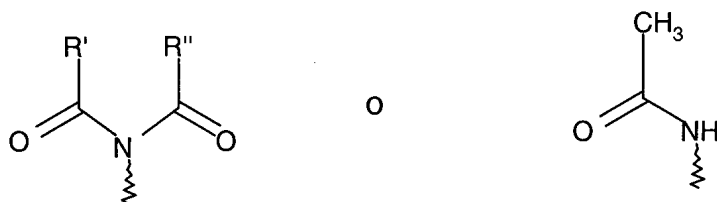


en la que R, R' y R'' son tales como se han definido anteriormente, compuesto de fórmula (IV) que puede aislarse opcionalmente, cuya función amina puede desprotegerse opcionalmente y convertirse en una función acetamida,

10 el cual se somete a una reacción de ciclación en presencia de un cebador radicalario para formar el compuesto de fórmula (V) :



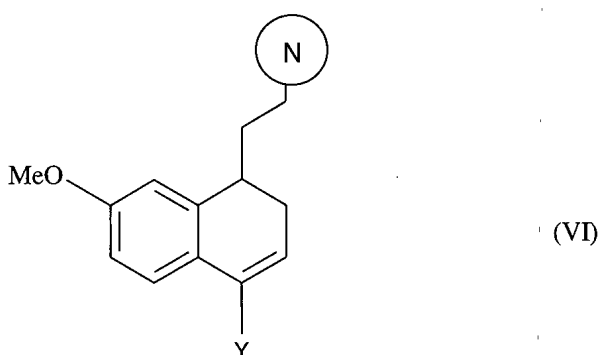
entendiéndose que el grupo designa una amina protegida definida como sigue:



en la que R' y R'' se definen tal como anteriormente,

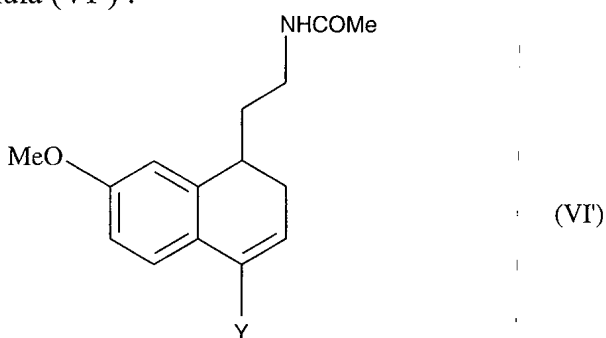
compuesto de fórmula (V) cuya función amina puede desprotegerse opcionalmente,

dicho compuesto de fórmula (V) se somete bien a una reducción/esterificación seguida de una deshidratación, bien se transforma en halogenuro vinílico para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) :



en la que Y representa un átomo de halógeno (denominado X en el texto siguiente) o un átomo de hidrógeno, teniendo el grupo  la misma definición que anteriormente,

compuesto de fórmula (VI) cuya función amina protegida se convierte en función acetamida llegado el caso, es decir, cuando esta conversión no ha tenido lugar antes, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI') :

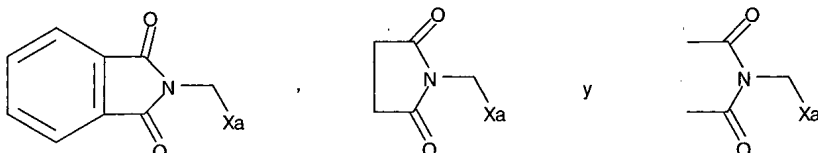


en la que Y es tal como se ha definido anteriormente,

el cual se somete finalmente a una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

El compuesto de fórmula (II) es accesible para el experto en la técnica por reacciones químicas clásicas y/o descritas en la bibliografía (Pattisson, V.A. *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 4295).

Los compuestos de fórmula (III) preferidos son:



en la que $Xa = -S-C(S)-OR$ es tal como se ha definido anteriormente.

En el grupo Xa preferido, R representa un grupo etilo.

En los procedimientos según la invención, el inicio de las reacciones radicalarias se realiza por vía térmica. De manera preferente, el medio de reacción se lleva a una temperatura comprendida entre 50°C y 140°C.

Los peróxidos son cebadores radicalarios particularmente adaptados para efectuar la etapa de adición del compuesto de fórmula (II) sobre el compuesto de fórmula (III), o bien para realizar la ciclación del compuesto de fórmula (IV) en compuesto de fórmula (V). A título de ejemplos, se pueden citar principalmente el peróxido de diisobutirilo, peroxineodecanoato de cumilo, peroxineodecanoato de *terc*-amilo, peroxidicarbonato de di(2-etilhexilo), peroxineodecanoato de *terc*-butilo, peroxidicarbonato de dibutilo, peroxidicarbonato de dicetilo, peroxidicarbonato de dimiristilo, peroxineoheptanoato de *terc*-butilo, peroxipivalato de *terc*-amilo, peróxido de didecanoilo, peroxi-2-etilhexanoato de *terc*-amilo, peroxiisobutirato de *terc*-butilo, 1,4-di(*terc*-butilperoxicarbo)ciclohexano, peroxiacetato de *terc*-butilo, peroxibenzoato de *terc*-butilo, peróxido de di-*terc*-amilo, peróxido de *terc*-butil cumilo, peróxido de bis-*terc*butilo, peróxido de dicumilo, peróxido de dilauroilo (DLP), peróxido de dibenzoilo o peroxidicarbonato de di(4-*terc*-butilciclohexilo).

De manera preferente, la reacción de adición se realiza en presencia de peróxido de dilauroilo.

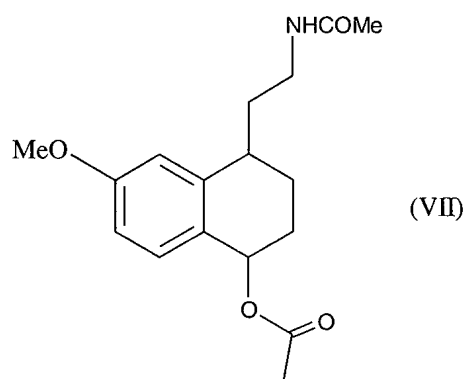
En un modo de realización preferido de la invención, la reacción de ciclación del aducto de fórmula (IV) se hace en presencia de peróxido de dilauroilo o en presencia de peróxido de dilauroilo y de peróxido de dibenzoilo.

Las reacciones de adición y/o de ciclación tienen lugar en un disolvente utilizado clásicamente en química radicalaria como 1,2-dicloroetano, diclorometano, benceno, tolueno, trifluorometilbenceno, clorobenceno, hexano, ciclohexano, heptano, octano, acetato de etilo, alcohol tercbutílico, y sus mezclas.

Se utiliza preferentemente acetato de etilo en los procedimientos según la invención.

Cuando la amina del compuesto de fórmula (V) está protegida con un grupo ftalimida (es decir, R' y R'' forman juntos una cadena etileno, estando el ciclo así formado fusionado con un fenilo) :

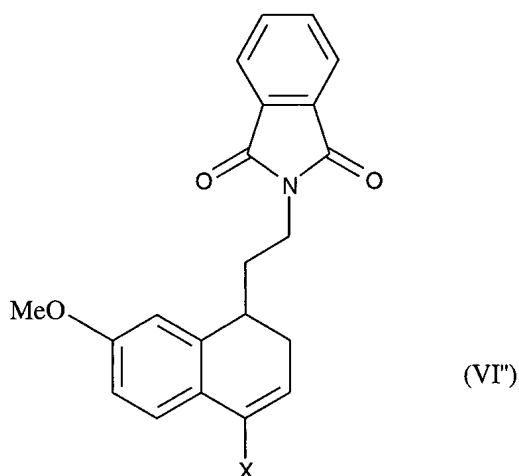
- el compuesto de fórmula (V) se somete ventajosamente a una reacción de desprotección de la amina y se hace reaccionar con anhídrido acético para formar el compuesto de fórmula (VII) :



compuesto de fórmula (VII) que se saponifica y se deshidrata antes de experimentar una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido,

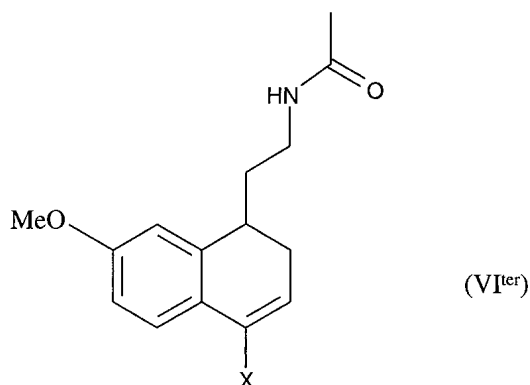
10

- alternativamente, el compuesto de fórmula (V) puede someterse a una reacción de halogenación para dar lugar al compuesto de fórmula (VI''), caso particular de los compuestos de fórmula (VI) :



en la que X representa un átomo de halógeno (preferentemente Cl o Br),

5 sometándose dicho compuesto de fórmula (VI'') a una reacción de desprotección de la amina y se hace reaccionar con anhídrido acético para formar el compuesto de fórmula (VI^{ter}), caso particular de los compuestos de fórmula (VI) :



en la que X es tal como se ha definido anteriormente,

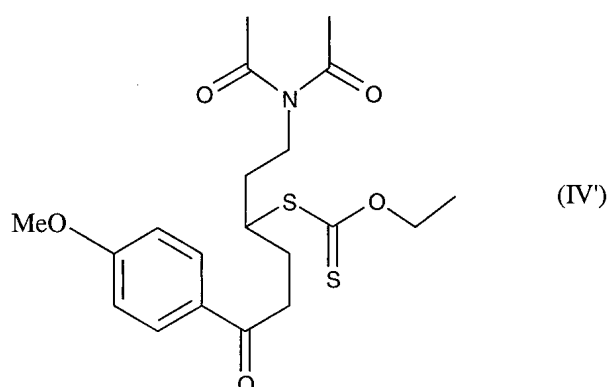
10 compuesto de fórmula (VI^{ter}) que se aromatiza finalmente en medio básico para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

En un modo de realización preferido de la invención, la reacción de desprotección de la amina cuando ésta está protegida con un grupo ftalimida se realiza en presencia de un

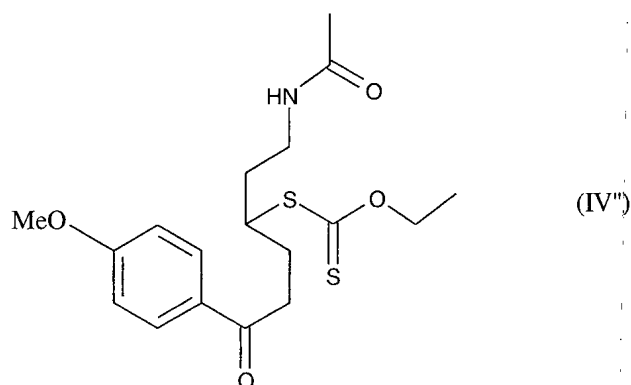
agente reductor como borohidruro de sodio. También pueden utilizarse los agentes de tipo hidrazina.

De manera preferente, la etapa de aromatización del compuesto de fórmula (VII) puede realizarse mediante una benzoquinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), mientras que la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se hace ventajosamente en presencia de una base fuerte y no nucleófila. Esta última reacción se realiza en medio prótico polar. En un modo de realización preferido de la invención, la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) tiene lugar en presencia de una pareja alcoholato/alcohol y, más preferentemente aún, en presencia de la pareja *terc*-butilato de potasio/*terc*-butanol o de la pareja 3-metil-3-pentilato de potasio/3-metil-3-pentanol.

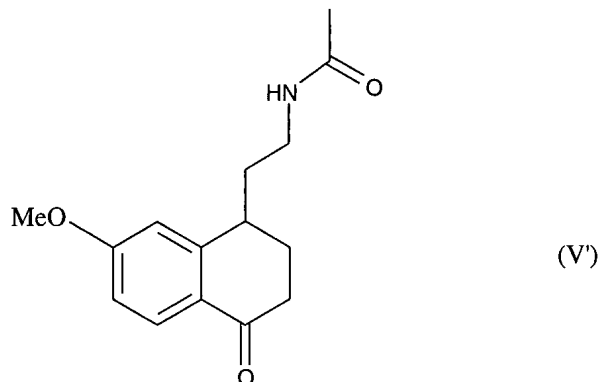
En otra variante de la invención, se realiza la adición de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en el que R' y R'' representan cada uno un grupo metilo para dar lugar al aducto de fórmula (IV') :



el cual se somete a una reacción de desprotección en presencia de una base (tal como trietilamina) para proporcionar el compuesto de fórmula (IV'') que se aísla opcionalmente:



dicho compuesto de fórmula (IV'') experimenta una reacción de ciclación en presencia de un cebador radicalario para dar lugar al compuesto de fórmula (V'), caso particular de los compuestos de fórmula (V) :



el cual se transforma en halogenuro vinílico y se somete a una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

Este procedimiento es particularmente interesante por las razones siguientes :

- permite obtener a escala industrial el compuesto de fórmula (I) con buenos rendimientos a partir de una materia prima simple y poco onerosa ;
- sólo el intermedio de fórmula (V) necesita una etapa de purificación y de aislamiento.

Los compuestos de fórmula (V), (VI), (VII), obtenidos según el procedimiento de la invención son nuevos y útiles como intermedios de síntesis de la agomelatina.

Los compuestos de fórmula (V) preferidos son los siguientes:

- 2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- *N*-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

Los compuestos de fórmula (VI) preferidos son los siguientes:

- 2-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- 2-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- *N*-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,
- *N*-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,
- 5 - *N*-[2-(7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

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

Con el fin de validar bien la ruta de reacción, los intermedios de síntesis se han aislado y caracterizado sistemáticamente. Sin embargo, es posible optimizar considerablemente los procedimientos limitando el número de intermedios aislados. Así, el ejemplo 5 detallado
10 más adelante corresponde a la misma ruta de reacción que la tomada en el ejemplo 4, excepto con la diferencia de que sólo se ha aislado *N*-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

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

Etapa A : Ditiocarbonato de S-[(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-O-etilo

A una disolución fría (0°C) de N-(clorometil)ftalimida (40,0 g, 205,0 mmoles) en acetona (400 mL), se añade por partes sucesivas O-etilxantato de potasio (36,1 g, 225,0 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 min y el disolvente se evapora. El resto así obtenido se recoge en agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano, mientras que las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida. El resto así obtenido se recrystaliza en una mezcla acetato de etilo – éter de petróleo para dar lugar al producto del título con un rendimiento de 74%.

¹H RMN (δ, ppm) 7,90-7,84 (m, 2H, CH-2), 7,77-7,72 (m, 2H, CH-1), 5,33 (s, 2H, (CDCl₃, 400 MHz) CH₂-5), 4,68 (q, 2H, J = 7,1 Hz, CH₂-7), 1,46 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH₃-8).

¹³C RMN (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 210,2 (CS), 166,6 (NCO), 134,4 (CH-1), 131,8 (C-3), 123,6 (CH-2), 70,5 (CH₂-7), 41,2 (CH₂-5), 13,7 (CH₃-8).

Etapa B : Ditiocarbonato de S-[1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutil]-O-etilo

Una mezcla de 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona¹ (11,0 g, 57,6 mmoles) y de xantato obtenido en la etapa A (19,4 g, 69,2 mmoles) en acetato de etilo (580 mL) se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Después, se añade 10% en moles de peróxido de dilauroilo cada 1,5 h. Después de la adición de 4×10% en moles y de 1×5% en moles de peróxido de dilauroilo, el disolvente se evapora finalmente y el resto obtenido se purifica por cromatografía en columna flash (éter de petróleo - acetato de etilo: 80-20) para dar lugar al compuesto del título en forma de un aceite con un rendimiento de 78%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para C₂₄H₂₅NO₅S₂ : 471,1174; Encontrado : 471,1172.

¹ La 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona se obtiene según el protocolo descrito en Pattisson, V.A. *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4295.

15

Etapa C : 2-[2-(7-Metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Una disolución del producto obtenido en la etapa B (20,6 g, 43,7 mmoles) en clorobenceno (660 mL) se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Después, se añade 10% en moles de peróxido de dilauroilo cada 15 min hasta el consumo completo del reactivo de partida. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Se introduce acetonitrilo para hacer que precipite una gran parte de los derivados de peróxido de dilauroilo. La mezcla se filtra, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna flash (éter de petróleo - acetato de etilo: 90-10 y, después, 70-30) para dar lugar al producto del título en forma de un sólido con un rendimiento de 39%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{21}H_{19}NO_4$: 349,1314; Encontrado : 349,1316.

Etapa D : Acetato de 4-[2-(acetilamino)etil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo

A una disolución de la tetralona obtenida en la etapa C (350 mg, 1,0 mmol) en isopropanol (10 mL) a temperatura ambiente se añade borohidruro de sodio (190 mg, 5,0 mmoles). La mezcla se agita a reflujo durante una noche y, después, se añade gota a gota una disolución de hidróxido de sodio (80 mg, 2,0 mmoles) en agua (2,0 mL). La mezcla se mantiene a reflujo durante 30 min y se añade acetona (1,5 mL). Al cabo de 10 min, la mezcla se enfría a temperatura ambiente antes de concentrarla bajo presión reducida. El aceite así obtenido se disuelve en diclorometano (10 mL). Se añaden dimetilaminopiridina (270 mg, 2,2 mmoles) y, después, anhídrido acético (210 μ L, 2,2 mmoles) gota a gota. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y, después, se añade agua. El pH de la disolución se ajusta entre 8 y 9 por adición de una disolución saturada en hidrógenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada en NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo-metanol: 90-10) en forma de un aceite con un rendimiento de 79%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{17}H_{23}NO_4$: 305,1627; Encontrado : 305,1630.

Etapa E : N-[2-(7-Metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa D (261 mg, 0,86 mmoles) en una mezcla metanol/agua (2/0,2 mL) a temperatura ambiente se añade hidróxido de sodio (86 mg, 2,14 mmoles). La mezcla se agita durante 1 h a reflujo y, después, la disolución se enfría. Se añade ácido clorhídrico (2,6 mL, 2,6 mmoles, 1N) y la mezcla se agita durante una noche. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada en NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo-metanol: 90-10) en forma de un aceite con un rendimiento de 61%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{15}H_{19}NO_2$: 245,1416; Encontrado : 245,1413.

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

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa E (100 mg, 0,41 mmoles) en diclorometano (4 mL) se añade a temperatura ambiente DDQ (111 mg, 0,49 mmoles). El medio de reacción se agita durante 2 días y, después, se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se recogen y se secan con disolución salina concentrada y, después, sobre $MgSO_4$. Después de filtrar, los disolventes se evaporan bajo presión reducida y el bruto de la reacción obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente acetato de etilo/éter de petróleo 90/10 y, después, acetato de etilo/metanol 90/10) para dar lugar al producto del título con un rendimiento de 48%.

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

Etapa A : 2-[2-(7-Metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

El compuesto se obtiene aplicando los modos de operación descritos en las etapas A a C del ejemplo 1.

Etapa B : 2-[2-(4-Cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A una disolución de DMF (190 µL, 2,4 mmoles) en 1,0 mL de diclorometano a 0 °C se añade gota a gota POCl₃ (190 mL, 2,0 mmoles)². Al cabo de 30 min, la tetralona obtenida en la etapa A (0,70 g, 2,0 mmoles), disuelta en diclorometano (2,0 mL), se añade gota a gota al reactivo de Vilsmeier. Se deja que la temperatura de la mezcla de reacción vuelva a la ambiente. El medio se agita hasta la desaparición completa de los reactivos (seguida por TLC). Se añade una disolución saturada de acetato de sodio y la disolución se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava mediante una disolución saturada en NaCl y agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (éter de petróleo - acetato de etilo: 80-20) en la forma de un sólido con un rendimiento de 75%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para C₂₁H₁₈ClNO₃ : 367,0975; Encontrado : 367,0975.

Etapa C : N-[2-(4-Cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa B (370 mg, 1,0 mmol) en isopropanol (10 mL) a temperatura ambiente se añade borohidruro de sodio (190 mg, 5,0 mmoles). La mezcla se agita a reflujo durante 3 h y, después, se añade gota a gota una disolución de hidróxido de sodio (80 mg, 2,0 mmoles) en agua (2,0 mL). La mezcla se mantiene a reflujo durante 30 min y se añade acetona (1,5 mL). Al cabo de 10 min, la mezcla se enfría a temperatura ambiente antes de concentrarla bajo presión reducida. El aceite así obtenido se disuelve en diclorometano (10 mL). Se añaden dimetilaminopiridina (270 mg, 2,2 mmoles)

² Lilienkamp A. *et al*, *Org. Letters*. **2003**, 5, 3387

18

y, después, anhídrido acético (210 μ L, 2,2 mmoles) gota a gota. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y, después, se añade agua. Se añaden igualmente algunas gotas de ácido clorhídrico (1N) para obtener un pH ácido. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada en NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo-metanol:90-10) en la forma de un aceite con un rendimiento de 71%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{15}H_{18}ClNO_2$: 279,1026; Encontrado : 279,1030.

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

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa C (125 mg, 0,45 mmoles) en *terc*-butanol (1 mL) a reflujo se añade *terc*-butilato de potasio (200 mg, 1,8 mmoles). La mezcla se agita a reflujo durante 3 h y se añade ácido clorhídrico (1N). La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada en NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo-metanol: 90-10) en la forma de un sólido con un rendimiento de 68%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{15}H_{19}NO_3$: 261,1365; Encontrado : 261,1369.

Ejemplo 3 : N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Etapas A : 2-[2-(7-Metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

El compuesto se obtiene aplicando los modos de operación descritos en las etapas A a C del ejemplo 1.

Etapa B : 2-[2-(4-Bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A una disolución fría de fosfito de trifenilo (290 μ L, 1,1 mmoles) en diclorometano (3,5 mL) mantenida a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno, se añade gota a gota bromo (60 μ L, 1,2 mmoles)³. Se añaden a la disolución trietilamina (180 μ L, 1,3 mmoles) y la tetralona obtenida en la etapa A (350 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 18 h mientras que su temperatura vuelve hasta la ambiente. Después, la mezcla se calienta a reflujo durante una hora antes de concentrarla y purificarla por cromatografía en columna flash (éter de petróleo - acetato de etilo: 80-20). El compuesto del título se obtiene en la forma de un aceite con un rendimiento de 95%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$: 411,0470; Encontrado : 411,0470.

Etapa C : N-[2-(4-Bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa B (390 mg, 0,95 mmoles) en isopropanol (10 mL) a temperatura ambiente se añade borohidruro de sodio (179 mg, 4,7 mmoles). La mezcla se agita a reflujo durante 3 h y se añade gota a gota una disolución de hidróxido de sodio (76 mg, 1,9 mmoles) en agua (2,0 mL). La mezcla se mantiene a reflujo durante 30 min y se añade acetona (1,5 mL). Al cabo de 10 min, la mezcla se enfría a temperatura ambiente antes de concentrarla bajo presión reducida. El aceite así obtenido se disuelve en diclorometano (10 mL). Se añaden dimetilaminopiridina (255 mg, 2,1 mmoles) y, después, anhídrido acético (200 μ L, 2,1 mmoles) gota a gota. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se añade agua. Se añaden igualmente algunas gotas de ácido clorhídrico (1N) para obtener un pH ácido. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada en NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo-metanol: 90-10) en la forma de un aceite con un rendimiento de 64%.

³ Spaggiari A. *et al. J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2216

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{15}H_{18}BrNO_2$: 323,0521; Encontrado : 323,0517.

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

El compuesto se obtiene aplicando el modo de operación descrito en la etapa D del ejemplo 2.

Ejemplo 4 : N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida

5 **Etapa A : Ditiocarbonato de S-[(acetilamino)metil]-O-etilo**

Se disuelven acetamida (29,5 g, 0,50 moles) y paraformaldehído (18,0 g, 0,6 moles) en anhídrido acético (250 mL) y ácido acético (50 mL). La disolución se calienta a 80°C durante 5 h, se enfría y se evapora. Se disuelve 20% en peso del aceite resultante en etanol (200 mL) y se enfría a 0°C antes de añadirle O-etilxantato de potasio (19,2 g, 0,12 moles).

10 La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 h, se añade agua y el etanol se retira en gran medida del medio bajo presión reducida. La suspensión se pone a 0°C durante 20 min y se filtra. Después de disolver el resto en diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para dar lugar al compuesto del título en la forma de un sólido con un rendimiento de 57%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_6H_{11}NO_2S_2$: 193,0231; Encontrado : 193,0230.

15 **Etapa B : Ditiocarbonato de S-[(diacetilamino)metil]-O-etilo**

Una disolución de xantato obtenido en la etapa A (5,93 g, 30,7 mmoles) en acetato de isoprenilo (45 mL) se lleva a reflujo durante una noche en presencia de algunos cristales de ácido *p*-toluenosulfónico y, después, se enfría y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene el compuesto del título en la forma de un aceite después de purificar por

20 cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 80-20) con un rendimiento cuantitativo.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_8H_{13}NO_3S_2$: 235,0337; Encontrado : 235,0338.

Etapa C : Ditiocarbonato de S-[1-[2-(diacetilamino)etil]-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutil]-O-etilo

El compuesto de la etapa B se aplica en lo que sigue sin haberlo purificado. El aceite obtenido en la etapa anterior (25% en peso) se añade a una disolución de 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona (2,92 g, 15,3 mmoles) en acetato de etilo (8 mL) y se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Se añade 10% en moles de peróxido de dilauroilo (305 mg) cada 1,5 h. Después de la adición de 2×10% en moles y de 1×5% en moles de peróxido de dilauroilo, el disolvente se evapora. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo puro) en la forma de un aceite con un rendimiento de 72%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{20}H_{27}NO_5S_2$: 425,1331; Encontrado : 425,1331.

Etapa D : N-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]acetamida

Una disolución del compuesto obtenido en la etapa C (1,10 g, 2,59 mmoles) en acetato de etilo (52 mL) se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 min y, después, se añaden peróxido de dibenzoilo (940 mg, 3,88 mmoles) y 20% en moles de peróxido de dilauroilo (206 mg) cada 1,5 h hasta la desaparición completa del reactivo. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El aceite así obtenido se disuelve en metanol (5 mL) en presencia de trietilamina (3,6 mL) y se lleva a reflujo durante 1 h. La mezcla se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo - metanol: 80-20) para dar lugar al compuesto del título en la forma de un aceite con un rendimiento de 56%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{15}H_{19}NO_3$: 261,1365; Encontrado : 261,1369.

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

A una disolución de DMF (93 μ L, 1,2 mmoles) en 0,5 mL de diclorometano a 0°C se añade $POCl_3$ (92 μ L, 1,0 mmol) gota a gota. Al cabo de 30 min, la tetralona obtenida en la etapa D (261 mg, 1,0 mmol), disuelta en diclorometano (1 mL), se añade gota a gota al

reactivo de Vilsmeier. Se deja que la mezcla de reacción vuelva a la temperatura ambiente, agitándose esta última toda una noche. Se añade una disolución saturada en acetato de sodio (NaOAc) y, después, la disolución se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava mediante una disolución saturada en NaCl y agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El resto se disuelve en *tert*-butanol (2 mL) y se lleva a reflujo. Se añade *tert*-butilato de potasio (450 mg, 4,0 mmoles) y la mezcla se mantiene a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade ácido clorhídrico (1N). La fase acuosa se extrae mediante diclorometano y la fase orgánica se lava mediante una disolución saturada en NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo 90-10 y, después, acetato de etilo - metanol 90-10) en la forma de un sólido con un rendimiento de 53%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para C₁₅H₁₉NO₃ : 261,1365; Encontrado : 261,1369.

Ejemplo 5 : N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Etapa A : Ditiocarbonato de S-[(acetilamino)metil]-O-etilo

El compuesto del título se obtiene según el protocolo experimental descrito en la etapa A del Ejemplo 4.

Etapa B : N-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil] acetamida

Una disolución de xantato obtenido en la etapa A (9,34 g, 48,3 mmoles) en acetato de isoprenilo (75 mL) se lleva a reflujo durante 3 h en presencia de algunos cristales de ácido *p*-toluenosulfónico y se evapora para dar lugar al ditiocarbonato de S-[(diacetilamino)metil]-O-etilo. Una muestra del producto bruto así obtenido (1,0 g) se añade a una disolución de 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona (800 mg, 4,20 mmoles) en acetato de etilo (4 mL) y se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Se añade 10% en moles de peróxido de dilauroilo (170 mg) cada 1,5 h. Después de la adición de 4×10% en moles y de 1×5% en moles de peróxido de dilauroilo, el disolvente se evapora con el fin de dar lugar al ditiocarbonato de S-[1-[2-(diacetilamino)etil]-4-(4-

metoxifenil)-4-oxobutil]-O-etilo. El producto bruto así obtenido se disuelve en acetato de etilo (85 mL). La disolución se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 min y, después, se añaden peróxido de dibenzoilo (1,53 g, 6,30 mmoles) y 20% en moles de peróxido de dilauroilo (335 mg) cada 1,5 h hasta la desaparición completa del reactivo. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El aceite así obtenido se disuelve en metanol (8,5 mL) en presencia de trietilamina (5,9 mL) y se lleva a reflujo durante 1 h. La mezcla se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo-metanol: 80-20) para dar lugar al compuesto del título en la forma de un aceite con un rendimiento de 44%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{15}H_{19}NO_3$: 261,1365; Encontrado : 261,1369.

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

El compuesto del título se obtiene según el protocolo descrito en la etapa E del ejemplo 4.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{15}H_{19}NO_3$: 261,1365; Encontrado : 261,1369.

ANEXO No. 2

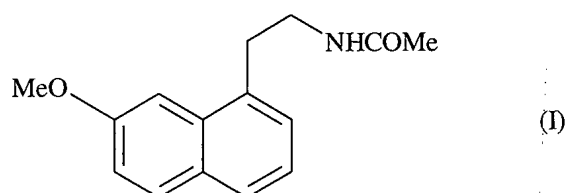
REIVINDICACIONES

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

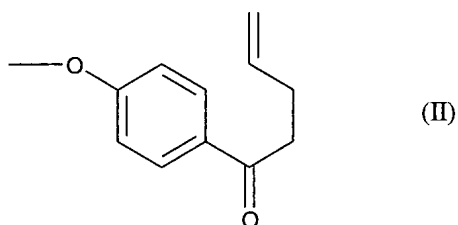
LES LABORATOIRES SERVIER

REIVINDICACIONES

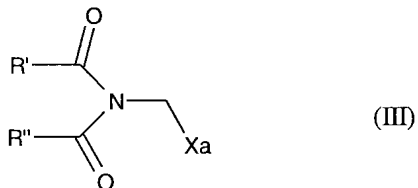
1. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) :



caracterizado porque se hace reaccionar la 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona de fórmula (II) :

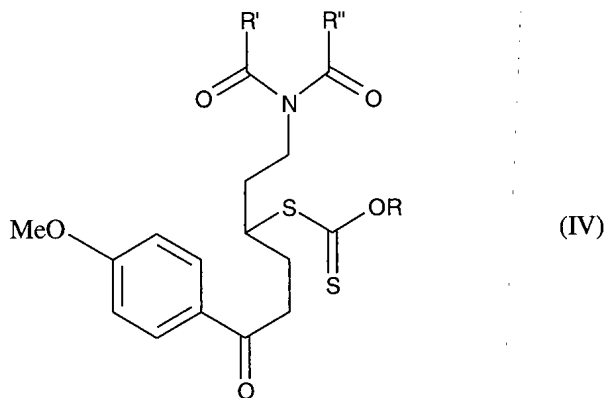


5 con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un cebador radicalario:

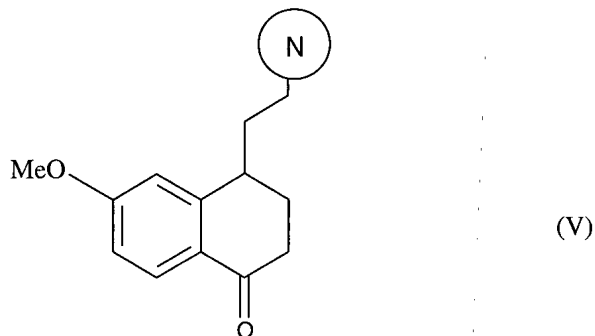


en la que R' y R'', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, o bien R' y R'' forman juntos una cadena alquilenos (C₂-C₃), pudiendo estar el ciclo así formado fusionado con un fenilo, y Xa representa un grupo -S-C(S)-OR en el que R representa un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

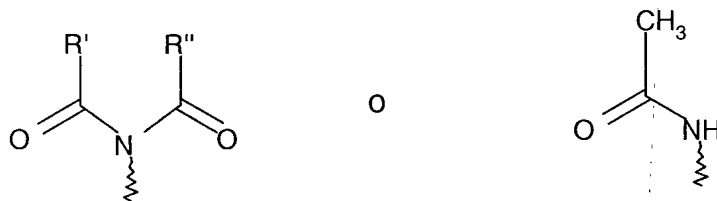
10 para dar lugar al aducto de fórmula (IV) :



en la que R, R', R'' son tales como se han definido anteriormente,
 compuesto de fórmula (IV) que puede aislarse opcionalmente,
 cuya función amina puede desprotegerse opcionalmente y convertirse en una función
 acetamida,
 el cual se somete a una reacción de ciclación en presencia de un cebador radicalario
 para formar el compuesto de fórmula (V) :



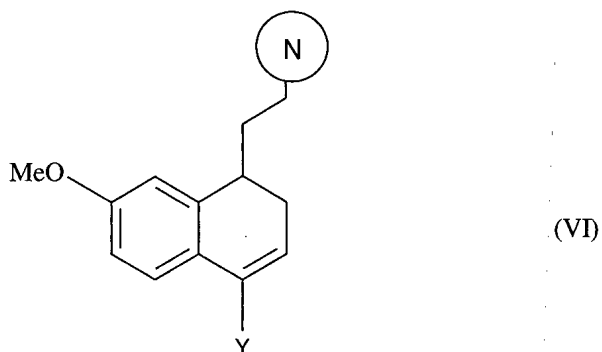
entendiéndose que el grupo designa una amina protegida definida como sigue:



en la que R' y R'' se definen tal como anteriormente,

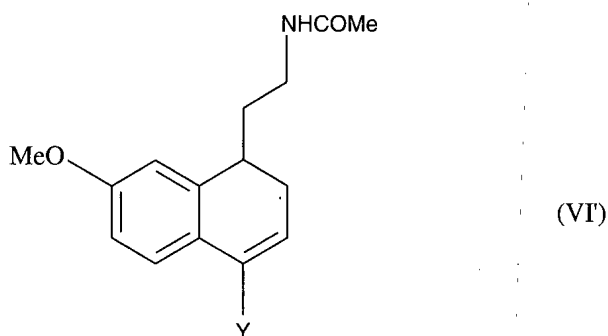
compuesto de fórmula (V) cuya función amina puede desprotegerse opcionalmente,

dicho compuesto de fórmula (V) se somete bien a una reducción/esterificación seguida de una deshidratación, bien se transforma en halogenuro vinílico para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) :



5 en la que Y representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, teniendo el grupo  la misma definición que anteriormente,

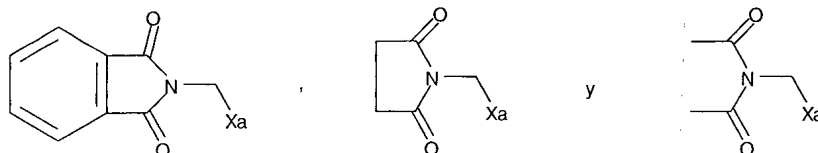
compuesto de fórmula (VI) cuya función amina protegida se convierte en función acetamida llegado el caso, es decir, cuando esta conversión no ha tenido lugar antes, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI') :



10 en la que Y es tal como se ha definido anteriormente,

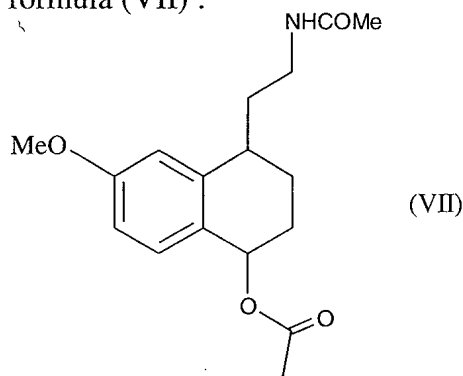
el cual se somete finalmente a una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

2. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (III) se elige entre:



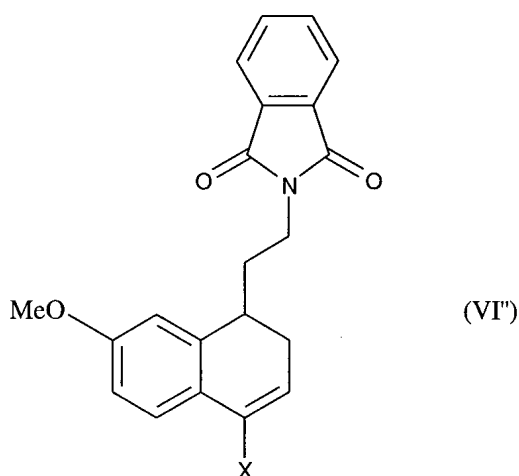
en la que $Xa = -S-C(S)-OR$ es tal como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el grupo $Xa = -S-C(S)-OC_2H_5$.
4. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque las reacciones radicalarias se inician por vía térmica a una temperatura comprendida entre 50 y 140°C.
5. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de adición del compuesto de fórmula (II) sobre el compuesto de fórmula (III) se ceba en presencia de peróxido de dilauroilo.
6. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de ciclación del aducto de fórmula (IV) se hace en presencia de peróxido de dilauroilo o en presencia de peróxido de dilauroilo y de peróxido de dibenzoilo.
7. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de adición del compuesto de fórmula (II) sobre el compuesto de fórmula (III) y la etapa de ciclación del aducto de fórmula (IV) tienen lugar en acetato de etilo.
8. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (V), tal que R' y R'' forman juntos una cadena etileno, estando el ciclo así formado fusionado con un fenilo, se somete a una reacción de desprotección de la amina y se hace reaccionar con anhídrido acético para formar el compuesto de fórmula (VII) :

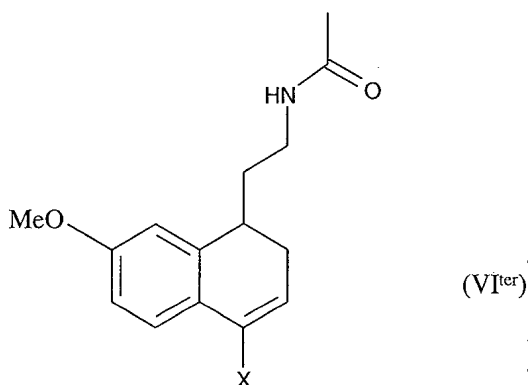


compuesto de fórmula (VII) que se saponifica y se deshidrata antes de experimentar una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

9. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (V), tal que R' y R'' forman juntos una cadena etileno, estando el ciclo así formado fusionado con un fenilo, se somete a una reacción de halogenación para dar lugar al compuesto de fórmula (VI''), caso particular de los compuestos de fórmula (VI) :



en el que X representa un átomo de halógeno (preferentemente Cl o Br), sometándose dicho compuesto de fórmula (VI'') a una reacción de desprotección de la amina y se hace reaccionar con anhídrido acético para formar el compuesto de fórmula (VI^{ter}), caso particular de los compuestos de fórmula (VI) :



en la que X es tal como se ha definido anteriormente,
compuesto de fórmula (VI^{ter}) que se aromatiza finalmente en medio básico para dar
lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

5 **10.** Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,
caracterizado porque la reacción de desprotección de la amina del compuesto de
fórmula (V), cuando ésta está protegida con un grupo ftalimida, se realiza en presencia
de borohidruro de sodio o de un agente de tipo hidrazina.

10 **11.** Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 8,
caracterizado porque la etapa de aromatización del compuesto de fórmula (VII) se
realiza mediante una benzoquinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
(DDQ).

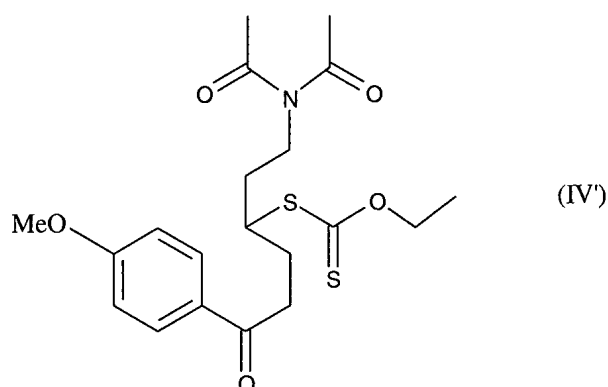
12. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 9,
caracterizado porque la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se hace en
presencia de una base fuerte y no nucleófila.

15 **13.** Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 9,
caracterizado porque la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se hace en
presencia de una pareja alcoholato/alcohol.

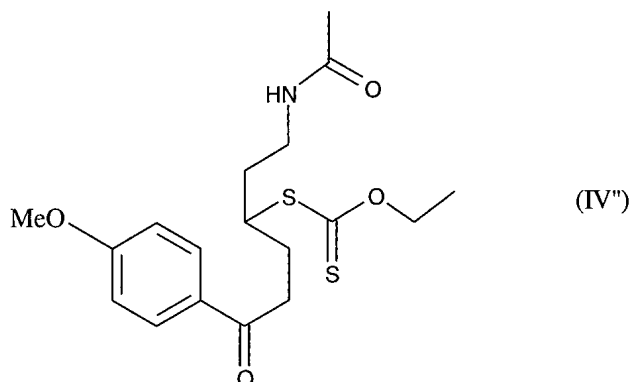
20 **14.** Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13,
caracterizado porque la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se hace en
presencia de la pareja *terc*-butilato de potasio/*terc*-butanol o de la pareja 3-metil-3-
pentilato de potasio/3-metil-3-pentanol.

15. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,
caracterizado porque se realiza la adición de un compuesto de fórmula (II) con un

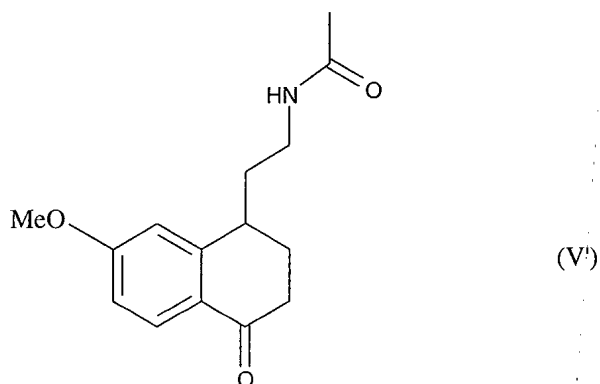
compuesto de fórmula (III) en el que R' y R'' representan cada uno un grupo metilo para dar lugar al aducto de fórmula (IV') :



el cual se somete a una reacción de desprotección en presencia de una base (tal como trietilamina) para proporcionar el compuesto de fórmula (IV'') que se aísla opcionalmente:



dicho compuesto de fórmula (IV'') experimenta una reacción de ciclación en presencia de un cebador radicalario para dar lugar al compuesto de fórmula (V'), caso particular de los compuestos de fórmula (V) :



el cual se transforma en halogenuro vinílico y se somete a una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

5 **16.** Compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 1 útil como intermedio de síntesis de la agomelatina de fórmula (I).

17. Compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 16 elegido entre los compuestos siguientes:

- 2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- 10 - *N*-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

18. Utilización del compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 16 ó 17 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).

19. Compuesto de fórmula (VI) según la reivindicación 1 útil como intermedio de síntesis de la agomelatina de fórmula (I).

15 **20.** Compuesto de fórmula (VI) según la reivindicación 19 elegido entre los compuestos siguientes:

- 2-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- 2-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- *N*-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,
- 20 - *N*-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,
- *N*-[2-(7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

21. Utilización de un compuesto de fórmula (VI) según la reivindicación 19 ó 20 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).

22. Compuesto de fórmula (VII) según la reivindicación 8 útil como intermedio de síntesis de la agomelatina de fórmula (I).

23. Utilización del compuesto de fórmula (VII) según la reivindicación 22 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).

5 **24.** Procedimiento de síntesis de la agomelatina según la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (V) caracterizado porque el compuesto de fórmula (V) se obtiene según el procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones 1 a 7.

10 **25.** Procedimiento de síntesis de la agomelatina según la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (VI) caracterizado porque el compuesto de fórmula (VI) se obtiene según el procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones 1 a 7 ó 9.

26. Procedimiento de síntesis de la agomelatina según la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (VII) caracterizado porque el compuesto de fórmula (VII) se obtiene según el procedimiento de síntesis según la reivindicación 8 u 11.

ANEXO No. 3

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACION

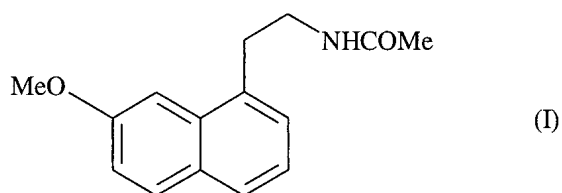
NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

RESUMEN

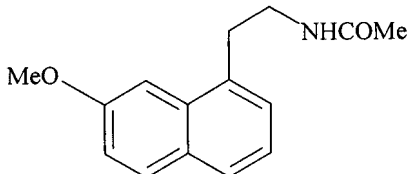
**NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS
DE LA AGOMELATINA**

Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I)



EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Clasificación
(22) Fecha de solicitud: 04/01/2012	(71) Solicitante(s)
(31) No. Prioridad 11.00023	LES LABORATOIRES SERVIER
(32) Fecha 05/01/2011	(72) Interventor(es)
(33) País FRANCIA	ZARD Samir, SIRE Béatrice, BOUMÉDIENE Mehdi.
	(74) Apoderado (s)
	NATALIA CABRERA MARTINEZ
(54) Título:	
NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA	
Las casillas identificadas con 85, 86, 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio fase Nacional: 04 de julio de 2013	(87) Publicación Internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 12 de julio de 2012
Fecha de presentación de la solicitud: 04 de enero de 2012	No. Publicación: WO 2012/093225 A1
No. De Presentación: PCT/FR2012/000004	
Resumen reivindicación (es):	
Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I)	
 (I)	

ANEXO No. 4

ARTES 12x12

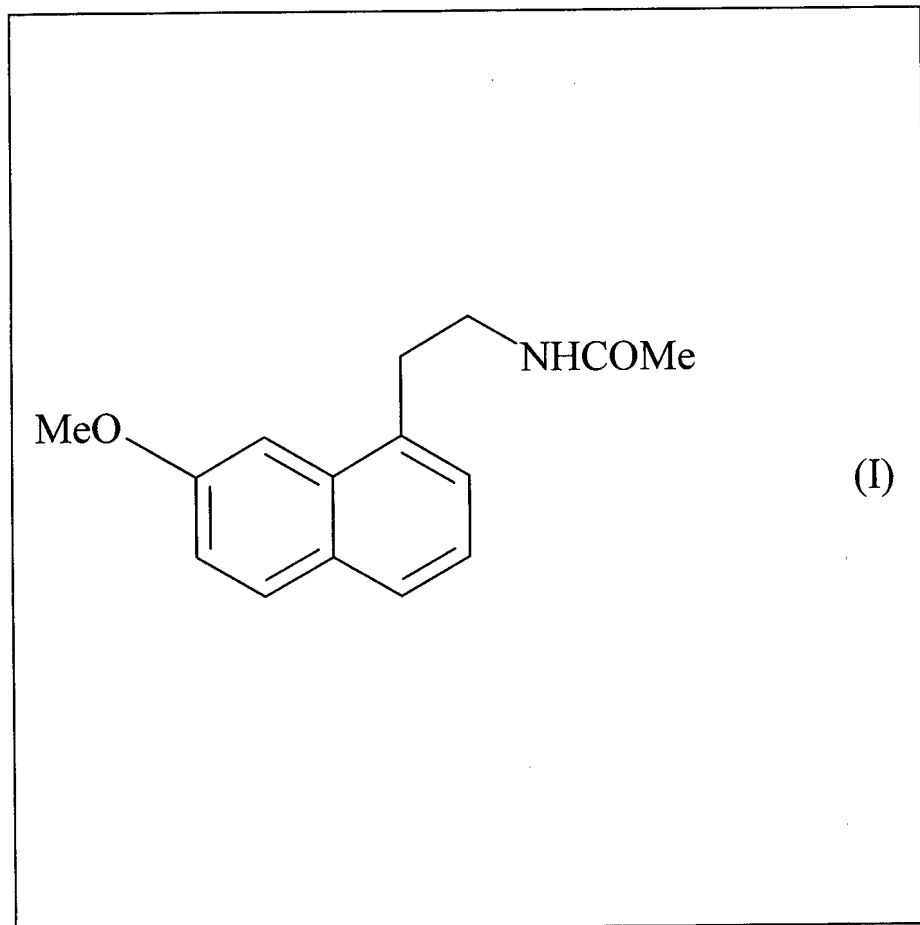
NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

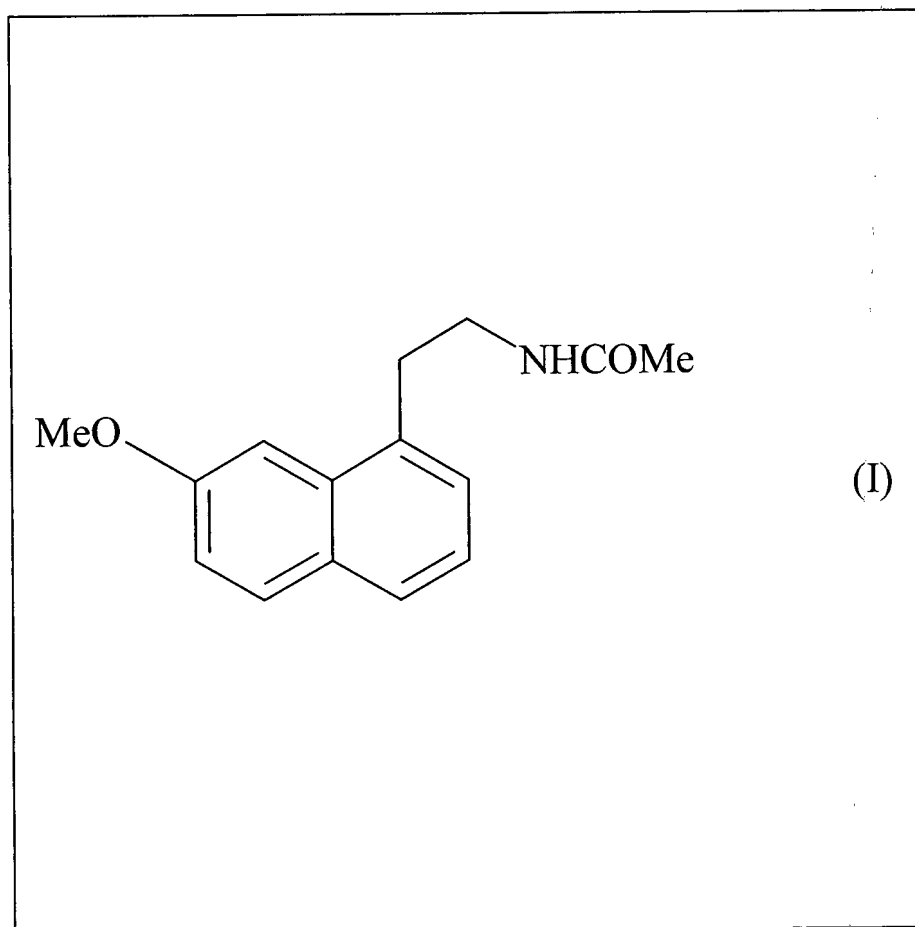
ARTES FINALES

12 X 12

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA



NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA



ANEXO No. 5

INFORMACION DE LOS INVENTORES

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

Los inventores son los siguientes:

Inventor / Cedente	Domicilio
ZARD Samir	6, impasse des 4 vents F-91190 GIF-SUR-YVETTE FRANCE
SIRE Béatrice	2, rue du 11 Novembre – Bât. B F-91120 PALAISEAU FRANCE
BOUMEDIENE Mehdi	9, rue Albert 1er F-94600 CHOISY LE ROI FRANCE

ANEXO No. 6

**CONTRATO DE CESION EN INGLES Y SU TRADUCCION AL
ESPAÑOL**

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER



20098- PG Colombia
Lss + 1/1

ASSIGNMENT OF RIGHTS

Witnessed hereby, the Assignment of Rights Agreement entered into by and between
1/ ZARD Samir, 2/ SIRE Béatrice, 3/ BOUMEDIENE Mehdi

domiciled for these purposes in France, except CORDI Alexis, who is domiciled in Belgium on the one hand and on the other hand, LES LABORATOIRES SERVIER, domiciled for these purposes in France, duly represented by Christine BRUNEL in the following terms and conditions:

PREAMBLE

1. ZARD Samir, SIRE Béatrice, BOUMEDIENE Mehdi are the authors of the patent

NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF AGOMELATINE

2. ZARD Samir, SIRE Béatrice, BOUMEDIENE Mehdi have decided to assign all their rights over the patent referred in the above-mentioned clause.
3. LES LABORATOIRES SERVIER, wishes to acquire the rights for the economic exploitation of the design referred to in clause 1).

AGREEMENTS

1. ZARD Samir, SIRE Béatrice, BOUMEDIENE Mehdi assign in favor of LES LABORATOIRES SERVIER, without reserve and limitation whatsoever, all their rights over the patent referred to in clause 1) of the Preamble.
2. The assignment is made on gratuitous basis.
3. Both parties agree that ESTRATEGIA JURIDICA can file the application for registration of the patent referred to in clause 1) of the Preamble, before the Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

In witness whereof, this document is executed at Seures., On 27/05, 2013.

Assignor	
1.	 ZARD Samir, F - 91190 GIF-SUR-YVETTE - FRANCE
Assignor	
2.	 SIRE Béatrice, F - 91120 PALAISEAU - FRANCE
Assignor	
3.	 BOUMEDIENE Mehdi, F - 94600 CHOISY LE ROI - FRANCE

Assignée	
1.	 Christine BRUNEL proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

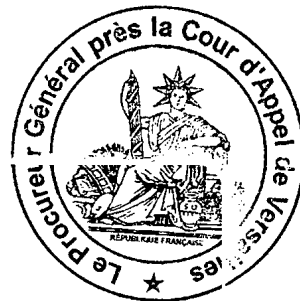
CERTIFICATION DE SIGNATURE

M^e François GUILLERMAIN
Notaire à SEVRES (92)
certifie UNIQUEMENT que la
signature apposée ci-contre est
celle de Mme Brunel
Le notaire ne certifie ni la
validité ni l'efficacité du présent
document, ni même la capacité
juridique du signataire pour
signer ce document.
Fait le : 27/05/13

M. ZARD
SIRE
BOUMEDIENE



43



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

COLOMBIE

Le présent acte public

2. à été signé par **GUILLERMAIN François**.....

3. agissant en qualité de **Notaire**.....

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude à **SÈVRES**

Attesté

5. à **VERSAILLES**

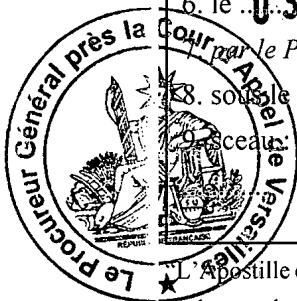
6. le **03 JUIN 2013**

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

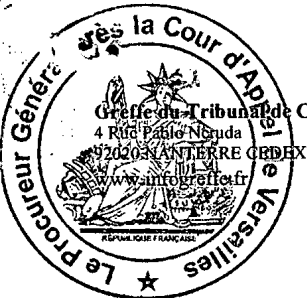
8. sous le n° **A/ 8870**

Amélie CLADIÈRE

10. signature Substitut Général



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



Greffier du Tribunal de Commerce de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92200 NANTERRE CEDEX
www.infogreffe.fr

085 480 796 R.C.S. NANTERRE
Nos références : Borne1
(1988 B 02123)

20098.P9
Colombie

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 10 Avril 2013

IDENTIFICATION

Dénomination sociale : **LES LABORATOIRES SERVIER**
Sigle : **Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -**
Numéro d'identification : **085 480 796 R.C.S. NANTERRE**
Numéro de gestion : **1988 B 02123**
Date d'immatriculation : **01 Juin 1988**

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

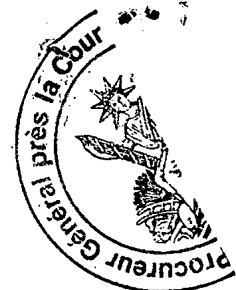
Forme juridique : **Société par actions simplifiée**
Au capital de : **34 590 852,00 Euros**
Adresse du siège : **50 Rue Carnot 92284 Suresnes Cedex**
Durée de la société : **Jusqu'au 30 NOVEMBRE 2047**
Date d'arrêté des comptes : **30 Septembre**
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif : **Au Greffe du Tribunal de Commerce de ORLEANS le 28 Janvier 1949**
Publication : **LES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS du 29 Janvier 1949**
Transfert de : **ORLEANS**
Dépôt de l'acte : **Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE le 03 Novembre 1995 sous le numéro 25805**
Publication au Greffe du nouveau siège : **Journal La Gazette du Palais du 24 Octobre 1995**

ADMINISTRATION

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

Vice-président **Madame BANZET MARIE-NOELLE**
né(e) le 20/12/1951 à COURBEVOIE 92400
de nationalité Française
demeurant 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres

Pharmacien responsable **Madame MAILLÈRE Patricia**
Directeur général délégué **nom d'usage PERCHELET**
né(e) le 30/08/1959 à CLERMONT FERRAND 63000
de nationalité Française
demeurant 61 Rue Du Château 92250 La Garenne Colombes



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 10 Avril 2013

Commissaire aux comptes titulaire

Monsieur DUVERNOIS STEPHANE
né(e) le 13/07/1953 à PARIS 75
de nationalité Française
demeurant 111 Rue Cardinet 75017 Paris

Commissaire aux comptes suppléant

DUVERNOIS ET ASSOCIÉS SA
(412 029 357 R.C.S. PARIS)
111 Rue Cardinet 75017 Paris
Forme juridique Société anonyme

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

<i>Origine de la société :</i>	Transfert du siège et de l'établissement principal 905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY à compter du 20 Octobre 1995 ancien numéro R.C.S. 000054B79
<i>Origine du fonds ou de l'activité :</i>	Création d'un fonds de commerce
<i>Activité :</i>	Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques
<i>Nom commercial :</i>	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
<i>Adresse de l'établissement principal :</i>	50 Rue Carnot 92284 Suresnes Cedex
<i>Commencement d'activité le :</i>	01 Décembre 1948
<i>Mode d'exploitation :</i>	Exploitation directe

OBSERVATIONS

13 Juillet 1996 , numéro 24322	Fusion avec les sociétés : Ardix 1 rue Carle Hebert 92400 Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 _ laboratoires Biopharmaceutiques de France (Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 542 073 499 et Euthérapie 27.29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 642 020 036 à compter du 29 mars 1996
18 Août 2000 , numéro 56121	Fusion-absorption de la société Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) - à compter du : 29-06-2000--
17 Octobre 2001 , numéro 73636	Fusion absorption de la société Adir et compagnie (329 211 650 Rcs Nanterre) à compter du 31 août 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

<i>Adresse :</i>	35 Rue De Verdun 92284 Suresnes Cedex
<i>Nom commercial :</i>	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
<i>Activité :</i>	EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES
<i>Commencement d'activité le :</i>	17 Mai 2002
<i>Origine du fonds ou de l'activité :</i>	Création d'un fonds de commerce
<i>Mode d'exploitation :</i>	Exploitation directe

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Extrait au 10 Avril 2013

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Grefe de ORLEANS (4502)
Etablissement Secondaire

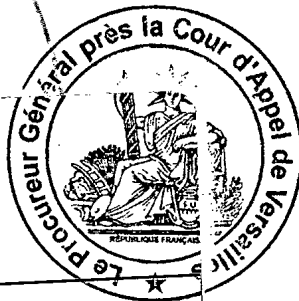
Extrait délivré à NANTERRE, le 10 avril 2013 sur 3 page(s)

Le Greffier,



[Signature]

Fin de l'extrait



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française **COLOMBIE**
2. à été signé par **NÉANT**.....
3. agissant en qualité de **Greffier**
4. est revêtu du sceau/timbre de **Grefe du Tribunal de Commerce de NANTERRE**.....

Attesté

5. à **VERSAILLES**

6. le **03 JUIN 2013**

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

8. sous le n° A/ **8872**

9. sceau :

Amélie CLADIERE
Substitut Général

10. signature : *[Signature]*



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

CESION DE DERECHOS

Testifico por medio de la presente el Acuerdo de Cesión de Derechos suscrito por y entre **1/ ZARD Samir, 2/ SIRE Béatrice, 3/ BOUMEDIENE Mehdi**, domiciliados para estos efectos en Francia, por un lado, y por la otra parte, LES LABORATOIRES SERVIER, domiciliada para estos efectos en Francia, debidamente representada por la señora Christine BRUNEL, bajo los siguientes términos y condiciones:

PREAMBULO

1. **1/ ZARD Samir, 2/ SIRE Béatrice, 3/ BOUMEDIENE Mehdi** son los autores de la patente:

“NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA”

2. **1/ ZARD Samir, 2/ SIRE Béatrice, 3/ BOUMEDIENE Mehdi** han decidido ceder todos sus derechos sobre la patente previamente mencionada en la anterior cláusula.
3. **LES LABORATOIRES SERVIER**. desea adquirir la explotación de los derechos económicos sobre la patente referida en la Clausula 1.

ACUERDOS

1. **1/ ZARD Samir, 2/ SIRE Béatrice, 3/ BOUMEDIENE Mehdi** ceden a favor de **LES LABORATOIRES SERVIER** sin reserva ni limitación alguna, todos los derechos sobre la patente referida en la Clausula 1 del Preámbulo.
2. La cesión se hace de forma gratuita.
3. Ambas partes acuerdan que **ESTRATEGIA JURIDICA** está facultada para presentar la solicitud de patente relacionada en la Clausula 1 del Preámbulo, ante la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

Este documento se otorga en Suresnes el 27/05/2012.

CEDENTE	
1.	ZARD Samir F-91190 GIF-SUR-YVETTE - FRANCIA
CEDENTE	
2.	SIRE Béatrice F-91120 PALAISEAU - FRANCIA
CEDENTE	
3.	BOUMEDIENE Mehdi F-94600 CHOISY LE ROI - FRANCIA

CESIONARIO	
1.	Christine BRUNEL en representación de LES LABORATOIRES SERVIER

46

ANEXO No. 7

**COPIA DEL PETITORIO PCT EN FRANCES Y SU TRADUCCION AL
ESPAÑOL**

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

PCT

REQUÊTE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réservé à l'office récepteur

Demande internationale n°

Date du dépôt international

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire (facultatif)
(12 caractères au maximum) 20098-P9

Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION

"NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'AGOMELATINE"

Cadre n° II DÉPOSANT

☐ Cette personne est aussi inventeur

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

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

n° de téléphone

01.55.72.60.00

n° de télécopieur

01.55.72.57.72

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Autorisation de recourir au courrier électronique : En cochant l'une des cases ci-dessous, le déposant autorise l'office récepteur, l'administration chargée de la recherche internationale, le Bureau international et l'administration chargée de l'examen préliminaire international à utiliser l'adresse électronique mentionnée dans le présent cadre pour envoyer, si cet office le souhaite, les notifications établies en relation avec la présente demande internationale,

☐ en tant que notifications préliminaires suivies de notifications sur papier; ou

☐ exclusivement sous forme électronique (aucune notification sur papier ne sera envoyée)

Adresse électronique :

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les États désignés

☒ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique

☐ les États-Unis d'Amérique seulement

☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

☒ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme:

☐ mandataire

☒ représentant commun

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

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

n° de téléphone

01.55.72.60.00

n° de télécopieur

01.55.72.57.72

n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office

Autorisation de recourir au courrier électronique : En cochant l'une des cases ci-dessous, le déposant autorise l'office récepteur, l'administration chargée de la recherche internationale, le Bureau international et l'administration chargée de l'examen préliminaire international à utiliser l'adresse électronique mentionnée dans le présent cadre pour envoyer, si cet office le souhaite, les notifications établies en relation avec la présente demande internationale,

☒ en tant que notifications préliminaires suivies de notifications sur papier; ou

☐ exclusivement sous forme électronique (aucune notification sur papier ne sera envoyée)

Adresse électronique: christine.brunel@fr.netgrs.com

☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)	
Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) ZARD Samir 6, impasse des 4 Vents 91190 GIF-SUR-YVETTE FRANCE	
Cette personne est : ☐ déposant seulement ☒ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office	
Nationalité (nom de l'État) : FR	Domicile (nom de l'État) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) SIRE Béatrice 2, rue du 11 Novembre - Bât. B. 91120 PALAISEAU FRANCE	
Cette personne est : ☐ déposant seulement ☒ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office	
Nationalité (nom de l'État) : FR	Domicile (nom de l'État) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) BOUMEDIENE Mehdi 9, rue Albert 1er 94600 CHOISY LE ROI FRANCE	
Cette personne est : ☐ déposant seulement ☒ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office	
Nationalité (nom de l'État) : FR	Domicile (nom de l'État) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)	
Cette personne est : ☐ déposant seulement ☐ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office	
Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☐ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.	

Cadre n° V

DÉSIGNATIONS

Le dépôt de la présente requête vaut, selon la règle 4.9.a), désignation de tous les États contractants liés par le PCT à la date du dépôt international, aux fins de la délivrance de tout titre de protection disponible et, le cas échéant, aux fins de la délivrance à la fois de brevets régionaux et nationaux.

Cependant,

☐

DE

Allemagne n'est désignée pour aucun titre de protection nationale

☐

JP

Japon n'est désigné pour aucun titre de protection nationale

☐

KR

République de Corée n'est désignée pour aucun titre de protection nationale

(Les cases mentionnées ci-dessus peuvent seulement être utilisées pour exclure (irrévocablement) les désignations concernées si, au moment du dépôt ou ultérieurement en vertu de la règle 26bis.1, la demande internationale revendique dans le cadre n° VI la priorité d'une demande nationale antérieure déposée dans l'État considéré, afin d'éviter que cette demande nationale antérieure ne cesse de produire ses effets en vertu de la législation nationale.)

Cadre n° VI

REVENDEICATION DE PRIORITÉ

La priorité de la ou des demandes antérieures suivantes est revendiquée :

Date de dépôt de la demande antérieure (jour/mois/année)	Numéro de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une :		
		demande nationale : pays ou membre de l'OMC	demande régionale : office régional	demande internationale : office récepteur
point 1) 05 janvier 2011 (05/01/2011)	11.00023	FR		
point 2)				
point 3)				

☐

D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.

☐

Le Bureau international est prié de se procurer auprès d'une bibliothèque numérique une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (si la ou les demandes antérieures sont accessibles au Bureau international auprès d'une bibliothèque numérique) indiquées ci-dessus sous :*

☐

tous les points

☐

le point 1)

☐

le point 2)

☐

le point 3)

☐

autre, voir le cadre supplémentaire

☐

L'office récepteur est prié d'établir et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (si la ou les demandes antérieures ont été déposées auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur) ou de se procurer une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures auprès d'une bibliothèque numérique et de la ou les transmettre au Bureau international (si la ou les demandes antérieures sont accessibles à l'office récepteur auprès d'une bibliothèque numérique) indiquées ci-dessus sous :*

☐

tous les points

☐

le point 1)

☐

le point 2)

☐

le point 3)

☐

autre, voir le cadre supplémentaire

* Si la copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures ne sont pas détenues dans une bibliothèque numérique sous le numéro de la demande antérieure indiquée ci-dessus mais sous le numéro d'une autre demande qui en revendique également la priorité, indiquer ce numéro dans le cadre supplémentaire (sous le point 4).

Restaurer le droit de priorité : il est demandé à l'office récepteur de restaurer le droit de priorité concernant la ou les demandes antérieures indiquées plus haut ou dans le cadre supplémentaire sous les points . (Voir également les notes relatives au cadre n° VI; des renseignements complémentaires doivent être communiqués à l'appui de la requête en restauration du droit de priorité).

Incorporation par renvoi : lorsqu'un élément de la demande internationale visé à l'article 11.1)iii) d) ou e) ou une partie de la description, des revendications ou des dessins visée à la règle 20.5.a) n'est pas contenu ailleurs dans cette demande internationale mais est intégralement contenu dans une demande antérieure dont la priorité est revendiquée à la date à laquelle un ou plusieurs des éléments visés à l'article 11.1)iii) ont été initialement reçus par l'office récepteur, cet élément ou cette partie est, sous réserve de la confirmation selon la règle 20.6, incorporé par renvoi dans cette demande internationale aux fins de la règle 20.6.

Cadre n° VII

ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) (si plus d'une administration chargée de la recherche internationale est compétente pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé) :

ISA /EP

Formulaire PCT/RO/101 (deuxième feuille) (janvier 2010)

Voir les notes relatives
au formulaire de requête

49

Suite du Cadre n° VII

UTILISATION DES RÉSULTATS D'UNE RECHERCHE ANTÉRIEURE; MENTION DE CETTE RECHERCHE

- ☒ L'administration chargée de la recherche internationale indiquée dans le cadre n° VII est priée de prendre en considération les résultats de la ou des recherches antérieures mentionnées ci-dessous (voir également les notes relatives au cadre n° VII; utilisation des résultats de plus d'une recherche antérieure)

Date de dépôt (jour/mois/année)

05/01/2011

Numéro de dépôt

FR 11.00023

Pays (ou office régional)

FRANCE

- ☐ **Déclaration (règle 4.12.ii)** : la présente demande internationale est identique, ou pratiquement identique à la demande pour laquelle la recherche antérieure a été effectuée, mais, le cas échéant, elle a été déposée dans une langue différente.

- ☒ **Disponibilité des documents** : les documents suivants sont à la disposition de l'administration chargée de la recherche internationale sous une forme et d'une manière qu'elle accepte et, en conséquence, le déposant n'a pas à les fournir (règle 12bis.1.f))

- ☒ une copie des résultats de la recherche antérieure,*
☐ une copie de la demande antérieure,
☐ une traduction de la demande antérieure dans une langue acceptée par l'administration chargée de la recherche internationale,
☐ une traduction des résultats de la recherche antérieure dans une langue acceptée par l'administration chargée de la recherche internationale,
☐ une copie de tout document cité dans les résultats de la recherche antérieure. (Si possible, indiquer ci-après le(s) document(s) disponible(s) pour l'administration chargée de la recherche internationale):

- ☐ **Transmettre une copie des résultats de la recherche antérieure et d'autres documents (si la recherche antérieure n'a pas été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale mentionnée ci-dessus mais par l'office qui agit en tant qu'office récepteur)** : l'office récepteur est prié de préparer et de transmettre à l'administration chargée de la recherche internationale (règle 12bis.1.c) :

- ☐ une copie des résultats de la recherche antérieure,*
☐ une copie de la demande antérieure,
☐ une copie de tout document cité dans les résultats de la recherche antérieure.

* Lorsque les résultats de la recherche antérieure ne sont ni disponibles auprès d'une bibliothèque numérique ni transmis par l'office récepteur, il appartient au déposant de les lui remettre (règle 12bis.1.a)). (voir également le point 11 du bordereau et les notes relatives au cadre n° VII)

Date de dépôt (jour/mois/année)

Numéro de dépôt

Pays (ou office régional)

- ☐ **Déclaration (règle 4.12.ii)** : la présente demande internationale est identique, ou pratiquement identique à la demande pour laquelle la recherche antérieure a été effectuée, mais, le cas échéant, elle a été déposée dans une langue différente.

- ☐ **Disponibilité des documents** : les documents suivants sont à la disposition de l'administration chargée de la recherche internationale sous une forme et d'une manière qu'elle accepte et, en conséquence, le déposant n'a pas à les fournir (règle 12bis.1.f)):

- ☐ une copie des résultats de la recherche antérieure,*
☐ une copie de la demande antérieure,
☐ une traduction de la demande antérieure dans une langue acceptée par l'administration chargée de la recherche internationale,
☐ une traduction des résultats de la recherche antérieure dans une langue acceptée par l'administration chargée de la recherche internationale,
☐ une copie de tout document cité dans les résultats de la recherche antérieure. (Si possible, indiquer ci-après le(s) document(s) disponible(s) pour l'administration chargée de la recherche internationale):

- ☐ **Transmettre une copie des résultats de la recherche antérieure et d'autres documents (si la recherche antérieure n'a pas été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale mentionnée ci-dessus mais par l'office qui agit en tant qu'office récepteur)** : l'office récepteur est prié de préparer et de transmettre à l'administration chargée de la recherche internationale (règle 12bis.1.c) :

- ☐ une copie des résultats de la recherche antérieure,*
☐ une copie de la demande antérieure,
☐ une copie de tout document cité dans les résultats de la recherche antérieure.

* Lorsque les résultats de la recherche antérieure ne sont ni disponibles auprès d'une bibliothèque numérique ni transmis par l'office récepteur, il appartient au déposant de les lui remettre (règle 12bis.1.a)). (voir également le point 11 du bordereau et les notes relatives au cadre n° VII)

- ☐ D'autres recherches antérieures sont indiquées sur une feuille annexe.

Cadre n° VIII DÉCLARATIONS

Les déclarations suivantes figurent dans les cadres n° VIII.i) à v) (cocher ci-dessous la ou les cases appropriées et indiquer dans la colonne de droite le nombre de chaque type de déclaration) :

Nombre de déclarations

- ☐ cadre n° VIII.i) déclaration relative à l'identité de l'inventeur :
☐ cadre n° VIII.ii) déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet :
☐ cadre n° VIII.iii) déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité d'une demande antérieure :
☐ cadre n° VIII.iv) déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique) :
☐ cadre n° VIII.v) déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté :

Cadre n° IX BORDEREAU relatif aux dépôts sur PAPIER – cette feuille doit être utilisée exclusivement en cas de dépôt d'une demande internationale sur PAPIER

La présente demande internationale contient les éléments suivants:	Nombre de feuilles	Le ou les éléments suivants sont joints à la présente demande internationale (<i>cocher la ou les cases appropriées et indiquer dans la colonne de droite le nombre de chaque élément</i>):	Nombre d'éléments
a) formulaire de requête (PCT/RO/101) (y compris la ou les déclarations et les feuilles supplémentaires) :	5	1. ☐ feuille de calcul des taxes	
b) description (à l'exception de la partie de la description réservée au listage des séquences, (voir le point f), ci-dessous)	20	2. ☒ original du pouvoir distinct	1
c) revendications	9	3. ☐ original du pouvoir général	
d) abrégé	1	4. ☐ copie du pouvoir général; le cas échéant, numéro de référence :	
e) dessins (le cas échéant)		5. ☐ explication de l'absence d'une signature	
f) partie de la description réservée au listage des séquences (le cas échéant)		6. ☒ document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s)	1
Nombre total de feuilles :	35	7. ☐ traduction de la demande internationale en (<i>langue</i>) :	
		8. ☐ indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposés	
		9. ☐ copie sous forme électronique du listage des séquences ne faisant pas partie de la demande internationale (en format texte selon la norme de l'annexe C/ST.25), sur support(s) matériel(s), qui est remise exclusivement aux fins de la recherche internationale en vertu de la règle 13ter (<i>indiquer type et nombre de supports</i>)	
		10. ☐ avec la déclaration quant à "l'identité entre le contenu de la copie remise sous forme électronique, selon la règle 13ter, et celui du listage des séquences contenu dans la demande internationale" telle que déposée sur papier.	
		11. ☐ copie des résultats de la recherche antérieure (règle 12bis.1.a)) . . .	
		12. ☐ autres éléments (<i>préciser</i>) :	

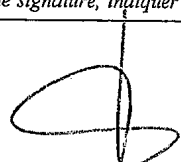
Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé :

Langue de dépôt de la demande internationale :

Français

Cadre n° X SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU REPRÉSENTANT COMMUN

À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et à quel titre l'intéressé signe (si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête).


Christine BRUNEL, fondée de pouvoir
LES LABORATOIRES SERVIER

Réservé à l'office récepteur

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

Réservé au Bureau international

Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international :

PCT

PETITORIO

El abajo firmante pide que la presente solicitud internacional sea tramitada con arreglo al Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

Para uso de la Oficina receptora únicamente

Solicitud internacional N°

Fecha de presentación internacional

Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud internacional PCT"

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario (si se desea) (como máximo, 12 caracteres) 20098-P9

Recuadro N° I TÍTULO DE LA INVENCIÓN

"NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA"

Recuadro N° II SOLICITANTE

☐ Esta persona también es inventor.

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

LES LABORATOIRES SERVIER
35, rue de Verdun
92284 SURESNES Cedex
FRANCIA

N° de teléfono

01.55.72.60.00

N° de facsímil

01.55.72.57.72

N° de registro del solicitante en la Oficina

Autorización a utilizar el correo-e. Al marcar una de las casillas que figuran abajo se autoriza a la Oficina receptora, la Administración de búsqueda internacional, la Oficina Internacional y la Administración de examen preliminar internacional a utilizar la dirección de correo-e que se indica en este recuadro para enviar notificaciones relativas a la presente solicitud internacional, si dichas oficinas así lo desean

☐ como copias previas por vía electrónica seguidas de las notificaciones en papel o,

☐ por correo electrónico exclusivamente (no se enviará ninguna notificación en papel)

Dirección de correo-e:

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):
FR

Estado de domicilio (nombre del Estado):
FR

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☒ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de continuación.

Recuadro N° IV MANDATARIO O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA

La persona abajo identificada se nombra/ha sido nombrada para actuar en nombre del/de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como: ☐ mandatario ☒ representante común

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)

LES LABORATOIRES SERVIER
35, rue de Verdun
92284 SURESNES Cedex
FRANCIA

N° de teléfono

01.55.72.60.00

N° de facsímil

01.55.72.57.72

N° de registro del mandatario en la Oficina

Autorización a utilizar el correo-e. Al marcar una de las casillas que figuran abajo se autoriza a la Oficina receptora, la Administración de búsqueda internacional, la Oficina Internacional y la Administración de examen preliminar internacional a utilizar la dirección de correo-e que se indica en este recuadro para enviar notificaciones relativas a la presente solicitud internacional, si dichas oficinas así lo desean

☒ como copias previas por vía electrónica seguidas de las notificaciones en papel o,

☐ por correo electrónico exclusivamente (no se enviará ninguna notificación en papel)

Dirección de correo-e: christine.brunel@fr.netgrs.com

☐ Dirección para la correspondencia: márquese esta casilla cuando no se nombre/se haya nombrado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar para indicar una dirección especial a la que deba enviarse la correspondencia.

Recuadro Nº III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

Si no se ha de utilizar ninguno de estos subrecuadros, esta hoja no debe ser incluida en el petitorio.

Nombre y dirección: *(apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)*

ZARD Samir
6, impasse des 4 Vents
91190 GIF-SUR-YVETTE
FRANCIA

Esta persona es:

- ☐ solicitante únicamente
☒ solicitante e inventor
☐ inventor únicamente *(si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)*

Nº de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad *(nombre del Estado):*
FR

Estado de domicilio *(nombre del Estado):*
FR

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Nombre y dirección: *(apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado (es decir, país) de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)*

SIRE Béatrice
2, rue du 11 Novembre - Bât. B.
91120 PALAISEAU
FRANCIA

Esta persona es:

- ☐ solicitante únicamente
☒ solicitante e inventor
☐ inventor únicamente *(si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)*

Nº de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad *(nombre del Estado):*
FR

Estado de domicilio *(nombre del Estado):*
FR

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Nombre y dirección: *(apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)*

BOUMEDIENE Mehdi
9, rue Albert 1er
94600 CHOISY LE ROI
FRANCIA

Esta persona es:

- ☐ solicitante únicamente
☒ solicitante e inventor
☐ inventor únicamente *(si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)*

Nº de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad *(nombre del Estado):*
FR

Estado de domicilio *(nombre del Estado):*
FR

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Nombre y dirección: *(apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)*

Esta persona es:

- ☐ solicitante únicamente
☐ solicitante e inventor
☐ inventor únicamente *(si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)*

Nº de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad *(nombre del Estado):*

Estado de domicilio *(nombre del Estado):*

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

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

Recuadro N° V DESIGNACIONES

Según la Regla 4.9.a), la presentación de este petitorio constituye la designación de todos los Estados contratantes vinculados por el PCT en la fecha de presentación internacional a efectos de todo tipo de protección disponible y, cuando proceda, de la concesión tanto de patentes regionales como de patentes nacionales.

Sin embargo,

- ☐ DE Alemania no se designa para ningún tipo de protección nacional
- ☐ JP Japón no se designa para ningún tipo de protección nacional
- ☐ KR República de Corea no se designa para ningún tipo de protección nacional

(Se puede utilizar las casillas de arriba para excluir (de manera irrevocable) las designaciones en cuestión, a condición de que la solicitud internacional, en la fecha de presentación o ulteriormente según la Regla 26bis.1, reivindique en el Recuadro N° VI la prioridad de una solicitud nacional anterior presentada en el Estado en cuestión, para evitar que, en virtud de la ley nacional, cesen los efectos de esta solicitud anterior).

Recuadro N° VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Se reivindica la prioridad de las siguientes solicitudes anteriores:

Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la solicitud anterior	Si la solicitud anterior es:		
		solicitud nacional: país o miembro de la OMC	solicitud regional: Oficina regional	solicitud internacional: Oficina receptora
Punto (1) 05 de enero 2011 (05/01/2011)	11.00023	FR		
Punto (2)				
Punto (3)				

☐ En el recuadro suplementario se incluyen reivindicaciones de prioridad adicionales

☐ Se pide a la Oficina Internacional que se procure en una biblioteca digital una copia certificada de la o las solicitudes anteriores (si la Oficina Internacional tiene acceso a esta o estas solicitudes en una biblioteca digital) indicadas abajo como*

☐ todos los puntos ☐ Punto (1) ☐ Punto (2) ☐ Punto (3) ☐ otros, ver recuadro suplementario

☐ Sepide a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la o las solicitudes anteriores (si esta o estas solicitudes han sido presentadas en la Oficina que, a los fines de esta solicitud internacional, es la Oficina receptora) o que obtenga una copia certificada de la o las solicitudes anteriores en una biblioteca digital y la transmita a la Oficina Internacional (si la Oficina receptora tiene acceso a esta o estas solicitudes en una biblioteca digital), indicadas abajo, como*

☐ todos los puntos ☐ Punto (1) ☐ Punto (2) ☐ Punto (3) ☐ otros, ver recuadro suplementario

* si la copia certificada de la o las solicitudes anteriores no se halla en una biblioteca digital bajo el número de la solicitud anterior arriba indicada, sino bajo el número de otra solicitud que reivindica la misma prioridad, indicar ese número en la hoja suplementaria (Punto 4).

Restaurar el derecho de prioridad: se solicita a la Oficina receptora que restaure el derecho de prioridad respecto a la(s) solicitud(es) anterior(es) indicada(s) más arriba o en el recuadro suplementario como punto(s): (). (Véanse también las Notas del Recuadro N° VI; se darán informaciones más amplias que apoyen la petición de restauración del derecho de prioridad).

Incorporación por referencia: cuando un elemento de la solicitud internacional mencionado en el Artículo 11.1)iii)d) o e) o una parte de la descripción, de las reivindicaciones o de los dibujos mencionada en la Regla 20.5.a) no está contenido en otro lugar en esta solicitud internacional pero figura íntegramente en una solicitud anterior cuya prioridad se reivindica en la fecha en la que uno o varios elementos mencionados en el Artículo 11.1)iii) fueron recibidos inicialmente por la Oficina receptora, ese elemento o esa parte, a reserva de confirmación según la Regla 20.6, se incorporará por referencia en esta solicitud internacional a los efectos de la Regla 20.6.

Recuadro N° VII ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Administración encargada de la búsqueda internacional (si más de una Administración encargada de la búsqueda internacional es competente para efectuar la búsqueda internacional, indíquese el nombre de la Administración elegida; se puede utilizar el código de dos letras):

ISA / .EP.....

2

Continuación del Recuadro N° VII UTILIZACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA ANTERIOR, REFERENCIA A ESA BÚSQUEDA

☒ Se pide a la ISA que se indica en el Recuadro N° VII que tenga en cuenta los resultados de las búsquedas anteriores que figuran a continuación (*véanse también las notas relativas al Recuadro N° VII; utilización de los resultados de más de una búsqueda anterior*)

Fecha de presentación (*día/mes/año*)
05/01/2011

Número de solicitud
FR 11.00023

País (*u Oficina regional*)
FRANCIA

☐ **Declaración (Regla 4.12.ii):** la presente solicitud internacional es la misma, o esencialmente la misma, que la solicitud respecto de la cual se ha llevado a cabo la búsqueda anterior, con la salvedad de que, en su caso, se presenta en un idioma diferente.

☒ **Disponibilidad de documentos:** la ISA puede obtener los siguientes documentos de una forma y manera que estime aceptables, por lo que no es necesario que el solicitante se los presente (Regla 12bis.1.f)):

- ☒ una copia de los resultados de la búsqueda anterior,*
- ☐ una copia de la solicitud anterior,
- ☐ una traducción de la solicitud anterior a un idioma aceptado por la ISA,
- ☐ una traducción de los resultados de la búsqueda anterior a un idioma aceptado por la ISA,
- ☐ una copia de los documentos mencionados en los resultados de la búsqueda anterior (*si dispone de tal información, sírvase indicar a continuación los documentos que la ISA puede obtener*)

☐ **Envío de una copia de los resultados de la búsqueda anterior y de otros documentos** (cuando la búsqueda anterior **no** haya sido llevada a cabo por la ISA indicada anteriormente, sino por la misma Oficina que desempeña las funciones de Oficina receptora): se pide a la **Oficina receptora** que prepare y remita a la ISA los siguientes documentos (Regla 12bis.1.c)):

- ☐ una copia de los resultados de la búsqueda anterior,*
- ☐ una copia de la solicitud anterior,
- ☐ una copia de los documentos mencionados en los resultados de la búsqueda anterior

* Cuando los resultados de la búsqueda anterior no puedan obtenerse de una biblioteca digital ni remitirse mediante la Oficina receptora, se pide al solicitante que los presente a la Oficina receptora (Regla 12bis.1.a)) (*Véase el punto 11 de la lista de verificación y también las notas relativas al Recuadro N° VII*)

Fecha de presentación (*día/mes/año*)

Número de solicitud

País (*u Oficina regional*)

☐ **Declaración (Regla 4.12.ii):** la presente solicitud internacional es la misma, o esencialmente la misma, que la solicitud respecto de la cual se ha llevado a cabo la búsqueda anterior, con la salvedad de que, en su caso, se presenta en un idioma diferente.

☐ **Disponibilidad de documentos:** la ISA puede obtener los siguientes documentos de una forma y manera que estime aceptables, por lo que no es necesario que el solicitante se los presente (Regla 12bis.1.f)):

- ☐ una copia de los resultados de la búsqueda anterior,*
- ☐ una copia de la solicitud anterior,
- ☐ una traducción de la solicitud anterior a un idioma aceptado por la ISA,
- ☐ una traducción de los resultados de la búsqueda anterior a un idioma aceptado por la ISA,
- ☐ una copia de los documentos mencionados en los resultados de la búsqueda anterior (*si dispone de tal información, sírvase indicar a continuación los documentos que la ISA puede obtener*)

☐ **Envío de una copia de los resultados de la búsqueda anterior y de otros documentos** (cuando la búsqueda anterior **no** haya sido llevada a cabo por la ISA indicada anteriormente, sino por la misma Oficina que desempeña las funciones de Oficina receptora): se pide a la **Oficina receptora** que prepare y remita a la ISA los siguientes documentos (Regla 12bis.1.c)):

- ☐ una copia de los resultados de la búsqueda anterior,*
- ☐ una copia de la solicitud anterior,
- ☐ una copia de los documentos mencionados en los resultados de la búsqueda anterior

* Cuando los resultados de la búsqueda anterior no puedan obtenerse de una biblioteca digital ni remitirse mediante la Oficina receptora, se pide al solicitante que los presente a la Oficina receptora (Regla 12bis.1.a)) (*Véase el punto 11 de la lista de verificación y también las notas relativas al Recuadro N° VII*)

☐ Se indican otras búsquedas anteriores

Recuadro N° VIII DECLARACIONES

Las siguientes **declaraciones** se contienen en los Recuadros N°s VIII.i) a v) (*márquense las casillas indicadas abajo que correspondan, e indíquese el número de cada tipo de declaración en la columna de la derecha*):

Número de
declaraciones

- | | | |
|--|--|---|
| ☐ Recuadro N° VIII.i) | Declaración sobre la identidad del inventor | : |
| ☐ Recuadro N° VIII.ii) | Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que le sea concedida una patente | : |
| ☐ Recuadro N° VIII.iii) | Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior | : |
| ☐ Recuadro N° VIII.iv) | Declaración sobre la calidad de inventor (sólo para la designación de los Estados Unidos de América) | : |
| ☐ Recuadro N° VIII.v) | Declaración sobre las divulgaciones no perjudiciales o las excepciones a la falta de novedad | : |

Recuadro N° IX LISTA DE VERIFICACIÓN para las presentaciones en PAPEL - esta hoja se emplea exclusivamente para las solicitudes internacionales presentadas en PAPEL

La presente solicitud internacional contiene lo siguiente:	Número de hojas	La presente solicitud internacional va acompañada del(los) siguiente(s) documento(s) (marcar las casillas que procedan e indicar en la columna de la derecha el número de cada documento):	Número de documentos
a) petitorio (PCT/RO/101) (incluidas las hojas de declaración y suplementarias) :	5	1. ☐ hoja de cálculo de tasas : 2. ☒ poder separado original : 3. ☐ poder general original : 4. ☐ copia del poder general; número de referencia: : 5. ☐ declaración explicativa de la ausencia de firma : 6. ☒ documento(s) de prioridad identificado(s) en el Recuadro N° VI como punto o puntos : 7. ☐ traducción de la solicitud internacional al (idioma) : : 8. ☐ indicaciones separadas relativas a microorganismos depositados o a otro material biológico : 9. ☐ copia en formato electrónico (Anexo C/ST. 25, formato texto,) con soportes lógicos de la lista de secuencias que no forma parte de la solicitud internacional, entregada únicamente a los fines de la búsqueda internacional en virtud de la Regla 13ter (indicar el tipo y el número de soportes lógicos) : 10. ☐ una declaración confirmando que "la información registrada en formato electrónico en virtud de la Regla 13ter es idéntica a la lista de secuencias tal como se presentó en papel en la solicitud internacional" : 11. ☐ copia de los resultados de búsquedas anteriores (Regla 12bis.1.a)) : 12. ☐ otros (especifíquese): :	1
b) descripción (exceptuando la parte de la descripción reservada a la lista de secuencias (véase el punto f) infra) :	20		1
c) reivindicaciones :	9		
d) resumen :	1		
e) dibujos (en su caso) :			
f) parte de la descripción reservada a la lista de secuencias (en su caso) :			
Número total de hojas: :	35		

Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen:

Idioma de presentación de la solicitud internacional:

Francés

Recuadro N° X FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL MANDATARIO O DEL REPRESENTANTE COMÚN
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio).

[firma]

Christine BRUNEL, autorizada de poder
LES LABORATOIRES SERVIER

Para uso de la Oficina receptora únicamente

1. Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional:	2. Dibujos: ☐ recibidos: ☐ no recibidos:
3. Fecha efectiva de recepción, rectificada en razón de la recepción ulterior, pero dentro de plazo, de documentos o de dibujos que completen la pretendida solicitud internacional:	
4. Fecha de recepción, dentro de plazo, de las correcciones requeridas según el Artículo 11.2) del PCT:	
5. Administración encargada de la búsqueda internacional especificada por el solicitante: ISA /	
6. ☐ Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda.	

Para uso de la Oficina Internacional únicamente

Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional:

ANEXO No. 8

**COPIA DE LA PUBLICACION DE LA OMPI EN FRANCES Y SU
TRADUCCION AL ESPAÑOL**

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

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

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/093225 A1

(43) Date de la publication internationale
12 juillet 2012 (12.07.2012)

WIPO | PCT

(51) Classification internationale des brevets :
C07C 233/18 (2006.01) C07D 209/48 (2006.01)
C07C 231/14 (2006.01) C07C 233/31 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2012/000004

(22) Date de dépôt international :
4 janvier 2012 (04.01.2012)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
11.00023 5 janvier 2011 (05.01.2011) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 35, rue de Ver-
dun, F-92284 Suresnes Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ZARD, Sa-
mir [FR/FR]; 6, impasse des 4 Vents, F-91190 Gif-Sur-Y-
vette (FR). SIRE, Béatrice [FR/FR]; 2, rue du 11 No-
vembre - Bât. B., F-91120 Palaiseau (FR). BOUME-
DIENE, Mehdi [FR/FR]; 9, rue Albert 1er, F-94600 Choï-
sy Le Roi (FR).

(74) Représentant commun : LES LABORATOIRES SER-
VIER; 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex (FR).

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

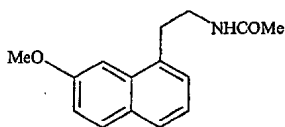
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,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

Publiée :

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

(54) Title : NOVEL PROCESS FOR SYNTHESIZING AGOMELATINE

(54) Titre : NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHÈSE DE L'AGOMELATINE



(57) Abstract : Process for the industrial synthesis of the compound of formula (I).

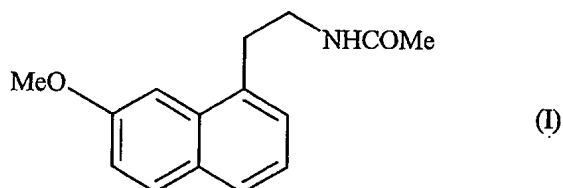
(57) Abrégé : Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I)

WO 2012/093225 A1

SS

NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'AGOMELATINE

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



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

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

L'agomélatine, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans les brevets européens EP 0 447 285 et EP 1 564 202.

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

Le brevet EP 0 447 285 décrit l'accès en huit étapes à l'agomélatine à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone.

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

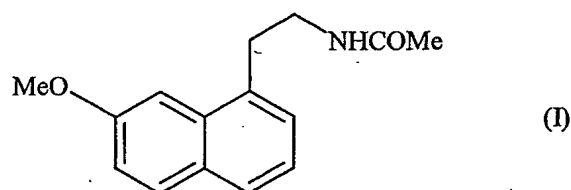
5 Toutefois, la recherche de nouvelles voies de synthèse, en particulier à partir de matières premières moins onéreuses que la 7-méthoxy-1-tétralone, est toujours d'actualité.

10 La demanderesse a poursuivi ses investigations et mis au point un nouveau procédé de synthèse de l'agomélatine à partir de la 1-(4-méthoxyphényl)-4-pentèn-1-one et d'un dérivé xanthate: ces nouvelles matières premières présentent l'avantage d'être simples, aisément accessibles en grandes quantités avec des coûts moindres.

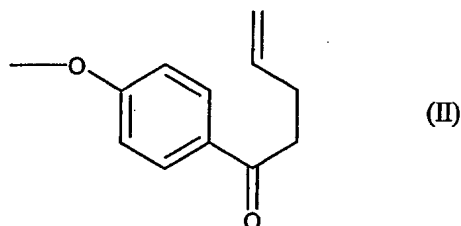
Cette voie de synthèse repose sur la mise en œuvre de réactions radicalaires peu répandues et pourtant très efficaces. La transposition de ces réactions à l'échelle industrielle sur des réacteurs en flux continu est prometteuse dans la mesure où il devient plus facile de contrôler la propagation de la réaction en chaîne.

15 Ce nouveau procédé permet par ailleurs d'obtenir l'agomélatine de façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, avec une pureté qui est compatible avec son utilisation comme principe actif pharmaceutique. En effet, l'agomélatine peut ainsi être synthétisé en 6 étapes au cours desquelles seul un des intermédiaires est isolé.

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

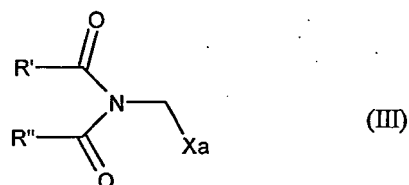


caractérisé en ce que l'on met en réaction le 1-(4-méthoxyphényl)-4-pentèn-1-one de formule (II) :



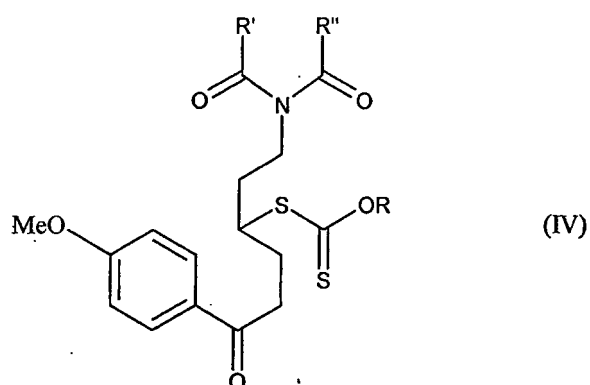
56

avec un composé de formule (III) en présence d'un amorceur radicalaire :



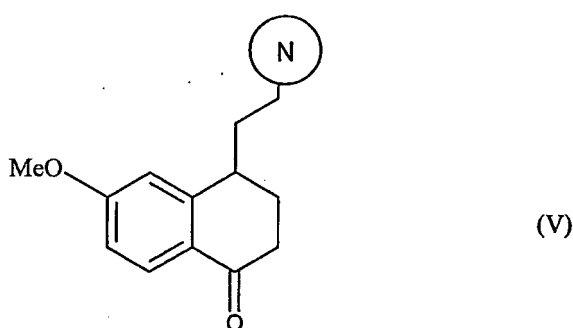
où R' et R'', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou bien R' et R'' forment ensemble une chaîne alkylène (C₂-C₃), le cycle ainsi formé pouvant être fusionné à un phényle, et Xa représente un groupement -S-C(S)-OR dans lequel R représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

pour conduire à l'adduit de formule (IV) :



dans laquelle R, R' et R'' sont tels que définis précédemment, composé de formule (IV) pouvant être optionnellement isolé, dont la fonction amine peut être optionnellement déprotégée et convertie en une fonction acétamide,

lequel est soumis à une réaction de cyclisation en présence d'un amorceur radicalaire pour former le composé de formule (V) :



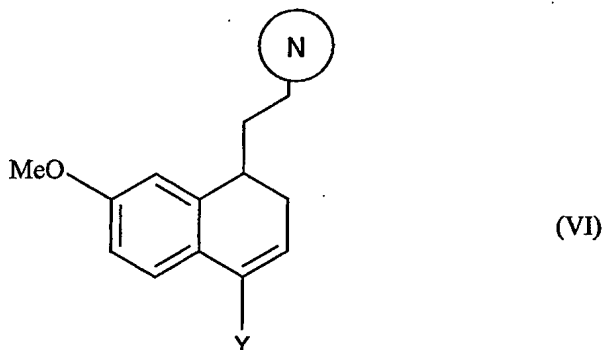
étant entendu que le groupement — désigne une amine protégée définie comme suit :



où R' et R'' sont définis tels que précédemment,

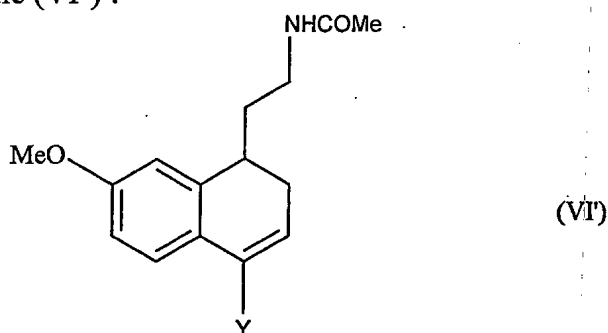
composé de formule (V) dont la fonction amine peut être optionnellement déprotégée,

5 ledit composé de formule (V) est soit soumis à une réduction/estérification suivie d'une déshydratation, soit transformé en halogénure vinylique pour conduire au composé de formule (VI) :



où Y représente un atome d'halogène (nommé X par la suite) ou un atome d'hydrogène, le groupement —(N) ayant la même définition que ci-dessus,

10 composé de formule (VI) dont la fonction amine protégée est convertie en fonction acétamide le cas échéant, i.e. lorsque cette conversion n'a pas eu lieu auparavant, pour conduire au composé de formule (VI') :

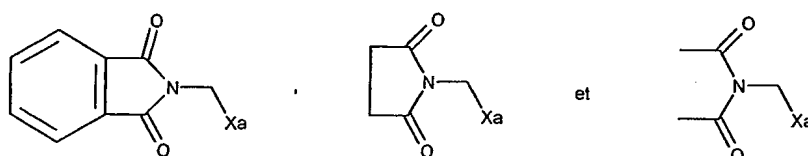


où Y est tel que défini ci-dessus,

lequel est finalement soumis à une réaction d'aromatisation pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

Le composé de formule (II) est accessible à l'homme du métier par des réactions chimiques classiques et/ou décrites dans la littérature (Pattisson, V.A. *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4295).

Les composés de formule (III) préférés sont :



où $X_a = -S-C(S)-OR$ est tel que défini ci-dessus.

Dans le groupement X_a préféré, R représente un groupe éthyle.

Dans les procédés selon l'invention, l'initiation des réactions radicalaires est réalisée par voie thermique. De manière préférentielle, le milieu réactionnel est porté à une température comprise entre 50°C et 140°C.

Les peroxydes sont des amorceurs radicalaires particulièrement adaptés pour effectuer l'étape d'addition du composé de formule (II) sur le composé de formule (III), ou bien pour réaliser la cyclisation du composé de formule (IV) en composé de formule (V). A titre d'exemples, on peut notamment citer le peroxyde de diisobutyryle, le peroxyneodécanoate de cumyle, le peroxyneodécanoate de *tert*-amyle, le peroxydicarbonate de di(2-éthylhexyle), le peroxyneodécanoate de *tert*-butyle, le peroxydicarbonate de dibutyle, le peroxydicarbonate de dicétyle, le peroxydicarbonate de dimyristyle, le peroxyneohéptanoate de *tert*-butyle, le peroxyphthalate de *tert*-amyle, le peroxyde de didécanoyle, le peroxy-2-éthylhexanoate de *tert*-amyle, le peroxyisobutyrate de *tert*-butyle, le 1,4-di(*tert*-butylperoxycarbo)cyclohexane, le peroxyacétate de *tert*-butyle, le peroxybenzoate de *tert*-butyle, le peroxyde de di-*tert*-amyle, le peroxyde de *tert*-butyle cumyle, le peroxyde de bis-*tert*iobutyle, le peroxyde de dicumyle, le peroxyde de dilauroyle (DLP), le peroxyde de dibenzoyle ou le peroxydicarbonate de di(4-*tert*-

butylcyclohexyle).

De manière préférentielle, la réaction d'addition est amorcée en présence de peroxyde de dilauroyle.

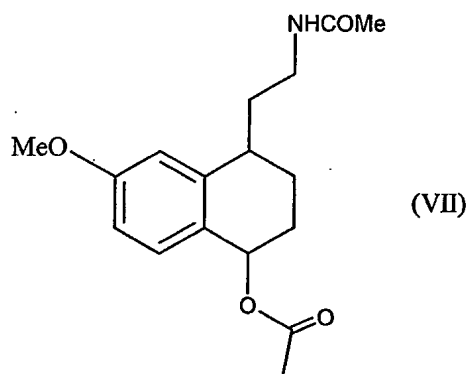
5 Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, la réaction de cyclisation de l'adduit de formule (IV) se fait en présence de peroxyde de dilauroyle, ou bien en présence de peroxyde de dilauroyle et de peroxyde de dibenzoyle.

10 Les réactions d'addition et/ou de cyclisation ont lieu dans un solvant utilisé classiquement en chimie radicalaire comme le 1,2-dichloroéthane, le dichlorométhane, le benzène, le toluène, le trifluorométhylbenzène, le chlorobenzène, l'hexane, le cyclohexane, l'heptane, l'octane, l'acétate d'éthyle, l'alcool tertibutylique, et leurs mélanges.

On utilise préférentiellement l'acétate d'éthyle dans les procédés selon l'invention.

Lorsque l'amine du composé de formule (V) est protégée par un groupement phtalimide (*i.e.* R' et R'' forment ensemble une chaîne éthylène, le cycle ainsi formé étant fusionné à un phényle) :

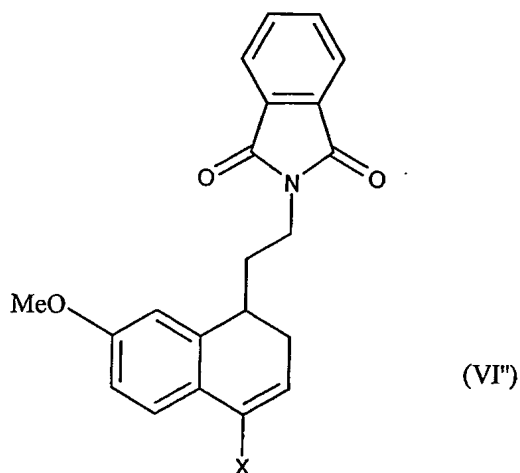
15 - le composé de formule (V) est avantageusement soumis à une réaction de déprotection de l'amine, puis mis en réaction avec l'anhydride acétique pour former le composé de formule (VII) :



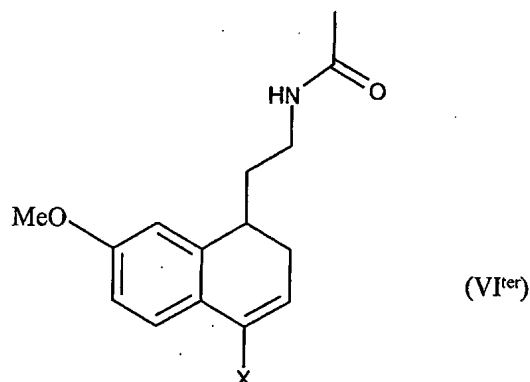
20 composé de formule (VII) qui est ensuite saponifié puis déshydraté avant de subir une réaction d'aromatisation pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide,

58

- alternativement, le composé de formule (V) peut être soumis à une réaction d'halogénéation pour conduire au composé de formule (VI''), cas particulier des composés de formule (VI) :



- 5 dans laquelle X représente un atome d'halogène (de préférence Cl ou Br),
 ledit composé de formule (VI'') étant ensuite soumis à une réaction de déprotection de l'amine, puis mis en réaction avec l'anhydride acétique pour former le composé de formule (VI^{ter}), cas particulier des composés de formule (VI) :



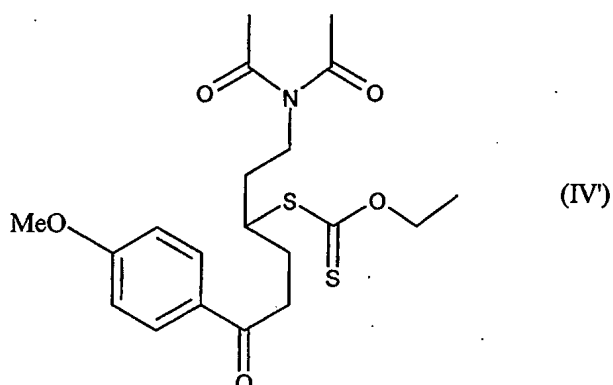
- 10 dans laquelle X est tel que défini précédemment,
 composé de formule (VI^{ter}) qui est finalement aromatisé en milieu basique pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, la réaction de déprotection de l'amine lorsque celle-ci est protégée par un groupement phthalimide est réalisée en présence d'un

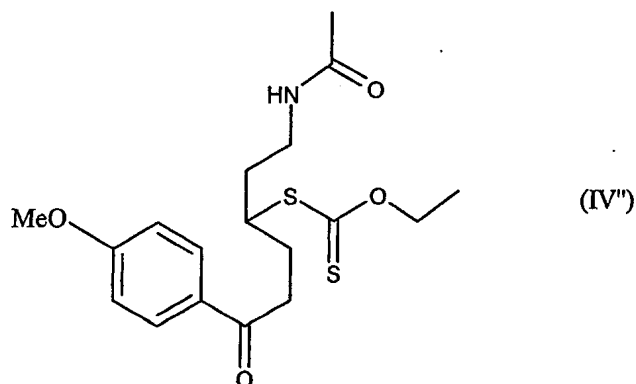
agent réducteur comme le borohydrure de sodium. Des agents de type hydrazine peuvent aussi être utilisés.

De manière préférentielle, l'étape d'aromatisation du composé de formule (VII) peut être réalisée à l'aide d'une benzoquinone telle que la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), tandis que l'aromatisation du composé de formule (VI^{ter}) se fait avantageusement en présence d'une base forte et non nucléophile. Cette dernière réaction est réalisée en milieu protique polaire. Dans un mode de réalisation préférée de l'invention, l'aromatisation du composé de formule (VI^{ter}) a lieu en présence d'un couple alcoolate/alcool, et plus préférentiellement encore en présence du couple *tert*-butylate de potassium /*tert*-butanol ou du couple 3-méthyl-3-pentylate de potassium /3-méthyl-3-pentanol.

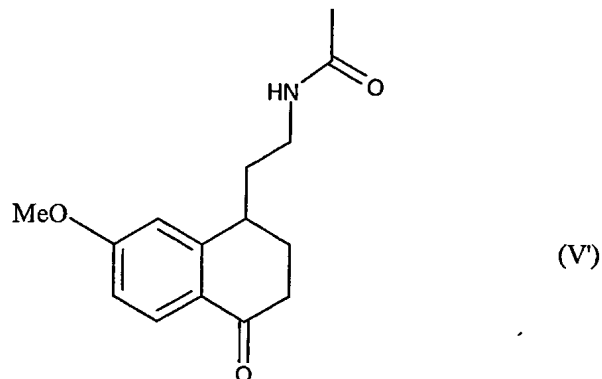
Dans une autre variante de l'invention, on réalise l'addition d'un composé de formule (II) avec un composé de formule (III) dans lequel R' et R'' représentent chacun un groupement méthyle pour conduire à l'adduit de formule (IV') :



lequel est soumis à une réaction de déprotection en présence d'une base (telle que la triéthylamine) pour donner le composé de formule (IV'') qui est optionnellement isolé :



ledit composé de formule (IV'') subit ensuite une réaction de cyclisation en présence d'un amorceur radicalaire pour conduire au composé de formule (V'), cas particulier des composés de formule (V) :



- 5 lequel est transformé en halogénure vinylique puis soumis à une réaction d'aromatisation pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

- il permet d'obtenir à l'échelle industrielle le composé de formule (I) avec de bons rendements à partir d'une matière première simple et peu onéreuse ;
- 10 - seul l'intermédiaire de formule (V) nécessite une étape de purification et d'isolement.

Les composés de formule (V), (VI), (VII), obtenus selon le procédé de l'invention sont nouveaux et utiles en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine.

Les composé de formule (V) préférés sont les suivants :

- 15 - 2-[2-(7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)éthyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione,
- *N*-[2-(7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide.

Les composé de formule (VI) préférés sont les suivants :

- 2-[2-(4-chloro-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalénylethyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione,
- 2-[2-(4-bromo-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalénylethyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione,
- *N*-[2-(4-chloro-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalénylethyl)]acétamide,
- *N*-[2-(4-bromo-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalénylethyl)]acétamide,
- *N*-[2-(7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalénylethyl)]acétamide.

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

Afin de bien valider le chemin réactionnel, les intermédiaires de synthèse ont été systématiquement isolés et caractérisés. Toutefois, il est possible d'optimiser considérablement les procédés en limitant le nombre d'intermédiaires isolés. Ainsi, l'exemple 5 détaillé ci-dessous correspond au même chemin réactionnel que celui emprunté à l'exemple 4, à la différence près que seul le *N*-[2-(7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalénylethyl)]acétamide a été isolé.

Exemple 1 : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide***Stade A : Dithiocarbonate de S-[1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)méthyl]-O-éthyle***

A une solution froide (0°C) de N-(chlorométhyl)phtalimide (40,0 g, 205,0 mmol) dans l'acétone (400 mL), on additionne par portions successives de l'O-éthylxanthate de potassium (36,1 g, 225,0 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 30 min, puis le solvant est évaporé. Le résidu ainsi obtenu est repris dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane, tandis que les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle – éther de pétrole pour conduire au produit du titre avec un rendement de 74%.

¹H NMR (δ, ppm) 7.90-7.84 (m, 2H, CH-2), 7.77-7.72 (m, 2H, CH-1), 5.33 (s, 2H, CH₂-5), 4.68 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂-7), 1.46 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃-8).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 210.2 (CS), 166.6 (NCO), 134.4 (CH-1), 131.8 (C-3), 123.6 (CH-2), 70.5 (CH₂-7), 41.2 (CH₂-5), 13.7 (CH₃-8).

Stade B : Dithiocarbonate de S-[1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)éthyl]-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutyl]-O-éthyle

Un mélange de 1-(4-méthoxyphényl)-4-pentèn-1-one¹ (11,0 g, 57,6 mmol) et du xanthate obtenu au stade A (19,4 g, 69,2 mmol) dans l'acétate d'éthyle (580 mL) est porté au reflux sous atmosphère d'azote pendant 15 min. Ensuite, 10 mol% de peroxyde de dilauroyle sont ajoutées toutes les 1.5 h. Après l'addition de 4×10 mol% et de 1×5 mol% de peroxyde de dilauroyle, le solvant est finalement évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne flash (éther de pétrole - acétate d'éthyle : 80-20) pour conduire au composé du titre sous forme d'une huile avec un rendement de 78%.

HRMS (EI, m/z) Calc. pour C₂₄H₂₅NO₅S₂ : 471.1174 ; Trouvé : 471.1172.

¹ La 1-(4-méthoxyphényl)-4-pentèn-1-one est obtenue selon le protocole décrit dans Pattisson, V.A. et al, J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 4295.

Stade C : 2-[2-(7-Méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)éthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

Une solution du produit obtenu au stade B (20,6 g, 43,7 mmol) dans le chlorobenzène (660 mL) est portée au reflux sous atmosphère d'azote pendant 15 min. Ensuite, 10 mol% de peroxyde de dilauroyle sont ajoutées toutes les 15 min jusqu'à la consommation complète du réactif de départ. Le mélange est refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite. De l'acétonitrile est alors introduit pour faire précipiter une grande partie des dérivés du peroxyde de dilauroyle. Le mélange est ensuite filtré, concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur colonne flash (éther de pétrole - acétate d'éthyle : 90-10 puis 70-30) pour conduire au produit du titre sous forme d'un solide avec un rendement de 39%.

HRMS (EI, m/z) Calc. pour C₂₁H₁₉NO₄ : 349.1314 ; Trouvé: 349.1316.

Stade D : Acétate de 4-[2-(acétylamino)éthyl]-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényle

A une solution de la tétralone obtenue au stade C (350 mg, 1,0 mmol) dans l'isopropanol (10 mL) à température ambiante est ajouté du borohydrure de sodium (190 mg, 5,0 mmol). Le mélange est agité au reflux pendant une nuit, puis une solution d'hydroxyde de sodium (80 mg, 2,0 mmol) dans l'eau (2,0 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est maintenu au reflux pendant 30 min, puis on ajoute de l'acétone (1,5 mL). Au bout de 10 min, le mélange est refroidi à température ambiante avant d'être concentré sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est dissoute dans le dichlorométhane (10 mL). On ajoute ensuite de la diméthylaminopyridine (270 mg, 2,2 mmol), puis de l'anhydride acétique (210 µL, 2,2 mmol) au goutte à goutte. La solution est agitée à température ambiante pendant 1 heure, puis de l'eau est ajoutée. Le pH de la solution est ajusté entre 8 et 9 par addition d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les phases organiques sont lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de

pétrole: 90-10 puis acétate d'éthyle-méthanol : 90-10) sous forme d'une huile avec un rendement de 79%.

HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_{17}H_{23}NO_4$: 305.1627 ; Trouvé: 305.1630.

Stade E : N-[2-(7-Méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalénylethyl)acétamide

5 A une solution du composé obtenu au stade D (261 mg, 0,86 mmol) dans un mélange méthanol/eau (2/0,2 mL) à température ambiante est ajouté de l'hydroxyde de sodium (86 mg, 2,14 mmol). Le mélange est agité pendant 1 h au reflux, puis la solution est refroidie. De l'acide chlorhydrique est ajouté (2,6 mL, 2,6 mmol, 1N) et le mélange est agité pendant une nuit. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane, et les phases organiques
10 sont nettoyées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole: 90-10 puis acétate d'éthyle-méthanol : 90-10) sous forme d'une huile avec un rendement de 61%.

HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_{15}H_{19}NO_2$: 245.1416 ; Trouvé: 245.1413.

Stade F : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtylethyl)acétamide

15 A une solution du composé obtenu au stade E (100 mg, 0,41 mmol) dans du dichlorométhane (4 mL) est ajouté à température ambiante le DDQ (111 mg, 0,49 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 jours, puis lavé avec une solution saturée de $NaHCO_3$. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, et les phases organiques sont
20 collectées puis séchées avec de la saumure puis sur $MgSO_4$. Après filtration, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut réactionnel obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant acétate d'éthyle/éther de pétrole 90/10 puis acétate d'éthyle/méthanol 90/10) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 48%.

Exemple 2 : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**Stade A : 2-[2-(7-Méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)éthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione**

Le composé est obtenu en appliquant les modes opératoires décrits aux stades A à C de l'exemple 1.

Stade B : 2-[2-(4-Chloro-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

A une solution de DMF (190 µL, 2,4 mmol) dans 1.0 mL de dichlorométhane à 0 °C est additionné goutte à goutte du POCl₃ (190 mL, 2,0 mmol)². Au bout de 30 min, la tétralone obtenue au stade A (0,70 g, 2,0 mmol), dissoute dans du dichlorométhane (2,0 mL), est ajoutée goutte à goutte au réactif de Vilsmeier. On laisse la température du mélange réactionnel revenir à l'ambiante. Le milieu est agité jusqu'à la disparition complète des réactifs (suivie par TLC). On ajoute ensuite une solution saturée d'acétate de sodium, puis la solution est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est nettoyée à l'aide d'une solution saturée en NaCl et d'eau, puis séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (éther de pétrole - acétate d'éthyle : 80-20) sous la forme d'un solide avec un rendement de 75%.

HRMS (EI, m/z) Calc. pour C₂₁H₁₈ClNO₃ : 367.0975 ; Trouvé: 367.0975.

Stade C : N-[2-(4-Chloro-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide

A une solution du composé obtenu au stade B (370 mg, 1,0 mmol) dans l'isopropanol (10 mL) à température ambiante est ajouté du borohydrure de sodium (190 mg, 5,0 mmol). Le mélange est agité au reflux pendant 3 h, puis une solution d'hydroxyde de sodium (80 mg, 2,0 mmol) dans l'eau (2,0 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est maintenu au reflux pendant 30 min, puis on ajoute de l'acétone (1,5 mL). Au bout de 10 min, le mélange est refroidi à température ambiante avant d'être concentré sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est dissoute dans le dichlorométhane (10 mL). On ajoute ensuite de

² Lilienkamp A. *et al*, *Org. Letters*. 2003, 5, 3387

la diméthylaminopyridine (270 mg, 2,2 mmol), puis de l'anhydride acétique (210 μ L, 2,2 mmol) au goutte à goutte. La solution est agitée à température ambiante pendant 1 heure, puis de l'eau est ajoutée. On ajoute également quelques gouttes d'acide chlorhydrique (1N) pour obtenir un pH acide. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les phases
5 organiques sont nettoyées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 90-10 puis acétate d'éthyle-méthanol : 90-10) sous la forme d'une huile avec un rendement de 71%.

HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_{15}H_{18}ClNO_2$: 279.1026 ; Trouvé: 279.1030.

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

A une solution du composé obtenu au stade C (125 mg, 0,45 mmol) dans le *tert*-butanol (1 mL) au reflux est ajouté du *tert*-butylate de potassium (200 mg, 1,8 mmol). Le mélange est agité au reflux pendant 3 h, puis de l'acide chlorhydrique (1N) est ajouté. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane et les phases organiques sont nettoyées avec
15 une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 90-10 puis acétate d'éthyle-méthanol : 90-10) sous la forme d'un solide avec un rendement de 68%.

HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_{15}H_{19}NO_3$: 261.1365 ; Trouvé: 261.1369.

20 **Exemple 3 : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**

Stade A : 2-[2-(7-Méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)éthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

Le composé est obtenu en appliquant les modes opératoires décrits aux stades A à C de l'exemple 1.

Stade B : 2-[2-(4-Bromo-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalénylethyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

A une solution froide de phosphite de triphényle (290 µL, 1,1 mmol) dans le dichlorométhane (3,5 mL) maintenue à -78°C sous atmosphère d'azote, du brome (60 µL, 1,2 mmol) est ajouté au goutte à goutte³. De la triéthylamine (180 µL, 1,3 mmol) et la tétralone obtenue au stade A (350 mg, 1,0 mmol) sont ajoutées à la solution. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 h pendant que sa température est ramenée jusqu'à l'ambiante. Puis le mélange est chauffé au reflux pendant une heure avant d'être concentré et purifié par chromatographie sur colonne flash (éther de pétrole - acétate d'éthyle : 80-20). Le composé du titre est obtenu sous la forme d'une huile avec un rendement de 95%.

HRMS (EI, m/z) Calc. pour C₂₁H₁₈BrNO₃: 411.0470 ; Trouvé: 411.0470.

Stade C : N-[2-(4-Bromo-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalénylethyl)acétamide

A une solution du composé obtenu au stade B (390 mg, 0,95 mmol) dans l'isopropanol (10 mL) à température ambiante est ajouté du borohydrure de sodium (179 mg, 4,7 mmol). Le mélange est agité au reflux pendant 3 h, puis une solution d'hydroxyde de sodium (76 mg, 1,9 mmol) dans l'eau (2,0 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est maintenu au reflux pendant 30 min, puis on ajoute de l'acétone (1,5 mL). Au bout de 10 min, le mélange est refroidi à température ambiante avant d'être concentré sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est dissoute dans le dichlorométhane (10 mL). On ajoute ensuite de la diméthylaminopyridine (255 mg, 2,1 mmol), puis de l'anhydride acétique (200 µL, 2,1 mmol) au goutte à goutte. La solution est agitée à température ambiante pendant 1 heure, puis de l'eau est ajoutée. On ajoute également quelques gouttes d'acide chlorhydrique (1N) pour obtenir un pH acide. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les phases organiques sont nettoyées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 90-10 puis acétate d'éthyle-méthanol : 90-10) sous la forme d'une huile avec un rendement de 64%.

³ Spaggiari A. et al. J. Org. Chem. 2007, 72, 2216

HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_{15}H_{18}BrNO_2$: 323.0521 ; Trouvé: 323.0517.

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

Le composé est obtenu en appliquant le mode opératoire décrit au stade D de l'exemple 2.

Exemple 4 : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

5 **Stade A : Dithiocarbonate de S-[(acétylamino)méthyl]-O-éthyle**

De l'acétamide (29,5 g, 0,50 mol) et de la paraformaldéhyde (18,0 g, 0,6 mol) sont dissouts dans l'anhydride acétique (250 mL) et l'acide acétique (50 mL). La solution est chauffée à 80°C pendant 5 h, refroidie et évaporée. 20%wt de l'huile résultante est ensuite dissoute dans l'éthanol (200 mL) et refroidie à 0°C avant qu'on y ajoute de l'O-éthylxanthate de potassium (19,2 g, 0,12 mol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 h, puis de l'eau est additionnée et l'éthanol est retiré en grande partie du milieu sous pression réduite. La suspension est placée à 0°C pendant 20 min et filtrée. Après dissolution du résidu dans le dichlorométhane, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée pour conduire au composé du titre sous la forme d'un solide avec un rendement de 57%.

HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_6H_{11}NO_2S_2$: 193.0231 ; Trouvé: 193.0230.

Stade B : Dithiocarbonate de S-[(diacétylamino)méthyl]-O-éthyle

20 Une solution de xanthate obtenu au stade A (5,93 g, 30,7 mmol) dans l'acétate d'isoprényle (45 mL) est portée au reflux pendant une nuit en présence de quelques cristaux d'acide *p*-toluènesulfonique, puis refroidie et concentrée sous pression réduite. On obtient le composé du titre sous la forme d'une huile après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 80-20) avec un rendement quantitatif.

HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_8H_{13}NO_3S_2$: 235.0337 ; Trouvé: 235.0338.

Stade C : Dithiocarbonate de S-[1-[2-(diacétylamino)éthyl]-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutyl]-O-éthyle

Le composé du stade B est engagé pour la suite sans avoir été purifié. L'huile obtenue au stade précédent (25%wt) est ajoutée à une solution de 1-(4-méthoxyphényl)-4-pentèn-1-one (2,92 g, 15,3 mmol) dans l'acétate d'éthyle (8 mL) et portée au reflux sous atmosphère d'azote pendant 15 min. 10 mol% de peroxyde de dilauroyle (305 mg) sont ensuite ajoutés toutes les 1,5 h. Après addition de 2×10 mol% et de 1×5 mol% de peroxyde de dilauroyle, le solvant est évaporé. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 90-10 puis acétate d'éthyle pur) sous la forme d'une huile avec un rendement de 72%.

HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_{20}H_{27}NO_5S_2$: 425.1331 ; Trouvé: 425.1331.

Stade D : N-[2-(7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide

Une solution du composé obtenu au stade C (1,10 g, 2,59 mmol) dans l'acétate d'éthyle (52 mL) est portée au reflux sous atmosphère d'azote pendant 15 min, puis du peroxyde de dibenzoyl (940 mg, 3,88 mmol) et 20 mol% de peroxyde de dilauroyle (206 mg) sont ajoutés toutes les 1.5 h jusqu'à disparition complète du réactif. Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est dissoute dans le méthanol (5 mL) en présence de triéthylamine (3,6 mL), puis portée au reflux pendant 1 h. Le mélange est concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 90-10 puis acétate d'éthyle - méthanol : 80-20) pour conduire au composé du titre sous la forme d'une huile avec un rendement de 56%.

HRMS (EI, m/z) Calc. pour $C_{15}H_{19}NO_3$: 261.1365 ; Trouvé: 261.1369.

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

A une solution de DMF (93 µL, 1,2 mmol) dans 0.5 mL de dichlorométhane à 0°C est ajouté du $POCl_3$ (92 µL, 1,0 mmol) goutte à goutte. Au bout de 30 min, la tétralone

64

obtenue au stade D (261 mg, 1,0 mmol), dissoute dans le dichlorométhane (1 mL), est ajoutée goutte à goutte au réactif de Vilsmeier. On laisse le mélange réactionnel retourner à la température ambiante, ce dernier étant agité toute une nuit. Une solution saturée en acétate de sodium (NaOAc) est ensuite ajoutée, puis la solution est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est nettoyée à l'aide d'une solution saturée en NaCl et d'eau, puis séchée sur MgSO₄; filtrée, et évaporée. Le résidu est dissout dans le *tert*-butanol (2 mL) et porté au reflux. Du *tert*-butylate de potassium (450 mg, 4,0 mmol) est ajouté, et le mélange est maintenu au reflux pendant 3 h. Après refroidissement à température ambiante, de l'acide chlorhydrique (1N) est ajouté. La phase aqueuse est extraite à l'aide de dichlorométhane, et la phase organique est nettoyée à l'aide d'une solution saturée en NaCl, puis séchée sur MgSO₄; filtrée, et évaporée. On obtient le composé du titre après purification par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole 90-10 puis acétate d'éthyle - méthanol 90-10) sous la forme d'un solide avec un rendement de 53%.

HRMS (EI, m/z) Calc. pour C₁₅H₁₉NO₃: 261.1365 ; Trouvé: 261.1369.

Exemple 5 : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Stade A : Dithiocarbonate de S-[(acétylamino)méthyl]-O-éthyle

Le composé du titre est obtenu selon le protocole expérimental décrit au stade A de l'Exemple 4.

Stade B : N-[2-(7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide

Une solution de xanthate obtenue au stade A (9,34 g, 48,3 mmol) dans l'acétate d'isoprényle (75 mL) est portée au reflux pendant 3 h en présence de quelques cristaux d'acide *p*-toluènesulfonique, puis évaporée pour conduire au dithiocarbonate S-[(diacétylamino)méthyl]-O-éthyle. Un échantillon du produit brut ainsi obtenu (1,0 g) est ajouté à une solution de 1-(4-méthoxyphényl)-4-pentèn-1-one (800 mg, 4,20 mmol) dans l'acétate d'éthyle (4 mL) et portée au reflux sous atmosphère d'azote pendant 15 min.

mol% de peroxyde de dilauroyle (170 mg) sont ensuite ajoutés toutes les 1,5 h. Après l'addition de 4×10 mol% et de 1×5 mol% de peroxyde de dilauroyle, le solvant est évaporé afin de conduire au dithiocarbonate *S*-[1-[2-(diacétylamino)éthyl]-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutyl]-*O*-éthyle. Le produit brut ainsi obtenu est dissout dans l'acétate d'éthyle (85 mL). La solution est portée au reflux sous atmosphère d'azote pendant 15 min, puis du peroxyde de dibenzoyl (1,53 g, 6,30 mmol) et 20 mol% de peroxyde de dilauroyle (335 mg) sont ajoutés toutes les 1,5 h jusqu'à disparition complète du réactif. Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est dissoute dans le méthanol (8,5 mL) en présence de triéthylamine (5,9 mL) puis portée au reflux pendant 1 h. Le mélange est concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur colonne flash (acétate d'éthyle - éther de pétrole : 90-10 puis acétate d'éthyle - méthanol : 80-20) pour conduire au composé du titre sous la forme d'une huile avec un rendement de 44%.

HRMS (EI, *m/z*) Calc. pour C₁₅H₁₉NO₃: 261.1365 ; Trouvé: 261.1369.

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

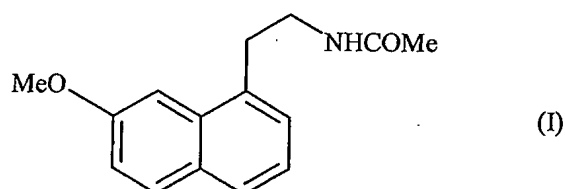
Le composé du titre est obtenu selon le protocole décrit au stade E de l'exemple 4.

HRMS (EI, *m/z*) Calc. pour C₁₅H₁₉NO₃: 261.1365 ; Trouvé: 261.1369.

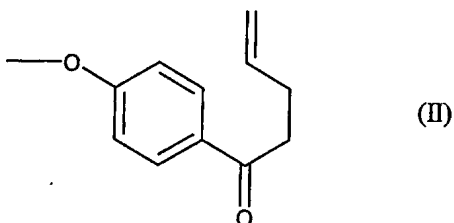
65

REVENDICATIONS

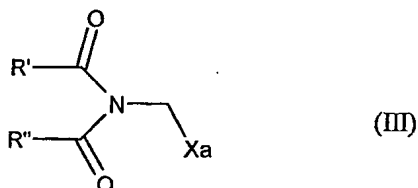
1. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :



caractérisé en ce que l'on met en réaction le 1-(4-méthoxyphényl)-4-pentèn-1-one de
5 formule (II) :

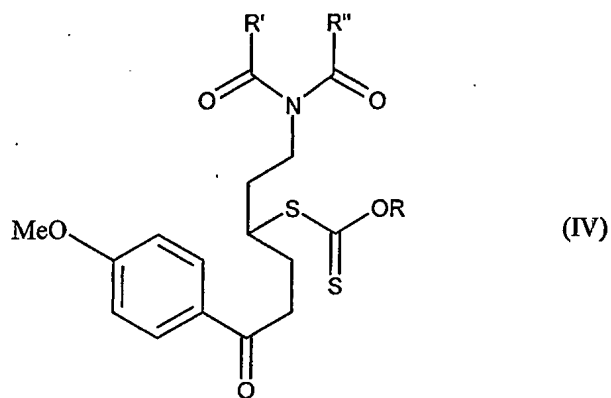


avec un composé de formule (III) en présence d'un amorceur radicalaire :

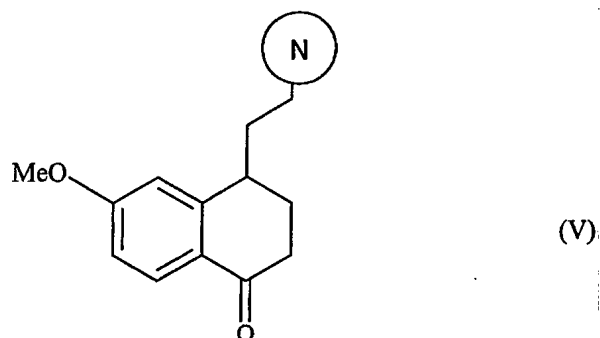


où R' et R'', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₁-
10 C₆) linéaire ou ramifié, ou bien R' et R'' forment ensemble une chaîne alkylène (C₂-
C₃), le cycle ainsi formé pouvant être fusionné à un phényle, et Xa représente un
groupement -S-C(S)-OR dans lequel R représente un groupement alkyle (C₁-C₆)
linéaire ou ramifié,

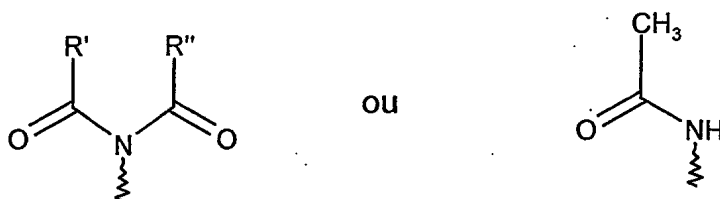
pour conduire à l'adduit de formule (IV) :



dans laquelle R, R', R'' sont tels que définis précédemment,
composé de formule (IV) pouvant être optionnellement isolé,
dont la fonction amine peut être optionnellement déprotégée et convertie en une
fonction acétamide,
lequel est soumis à une réaction de cyclisation en présence d'un amorceur radicalaire
pour former le composé de formule (V) :



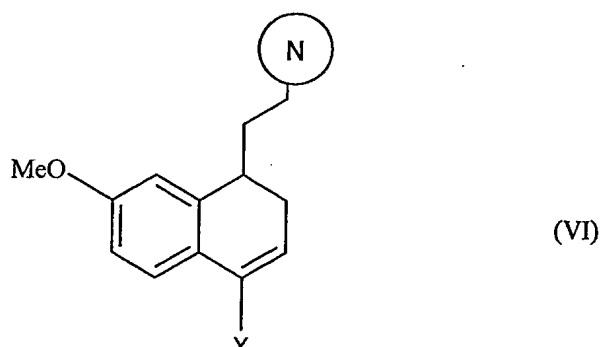
étant entendu que le groupement —N désigne une amine protégée définie comme
suit :



où R' et R'' sont définis tels que précédemment,

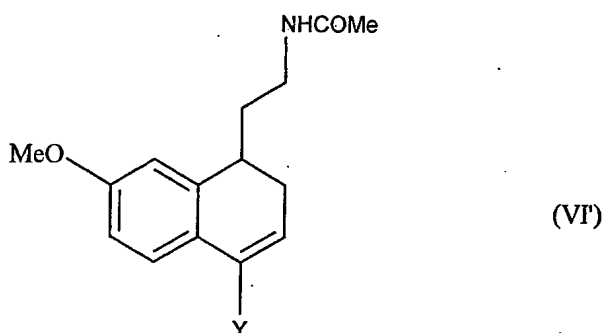
composé de formule (V) dont la fonction amine peut être optionnellement déprotégée,

ledit composé de formule (V) est soit soumis à une réduction/estérification suivie d'une déshydratation, soit transformé en halogénure vinylique pour conduire au composé de formule (VI) :



5 où Y représente un atome d'halogène ou un atome d'hydrogène, le groupement ayant la même définition que ci-dessus,

composé de formule (VI) dont la fonction amine protégée est convertie en fonction acétamide le cas échéant, i.e. lorsque cette conversion n'a pas eu lieu auparavant, pour conduire au composé de formule (VI') :

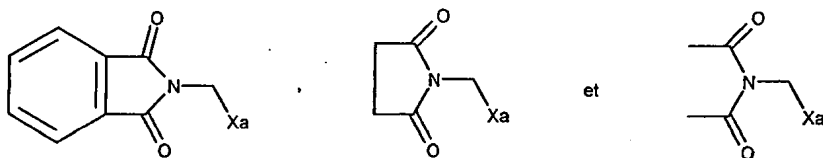


10

où Y est tel que défini ci-dessus,

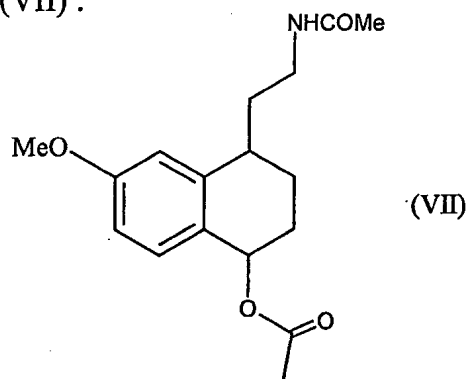
lequel est finalement soumis à une réaction d'aromatisation pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

2. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en
15 ce que le composé de formule (III) est choisi parmi :



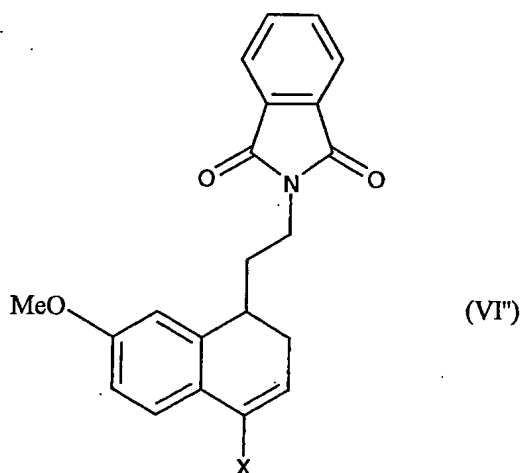
où $Xa = -S-C(S)-OR$ est tel que défini dans la revendication 1.

3. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le groupement $Xa = -S-C(S)-OC_2H_5$.
4. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que les réactions radicalaires sont initiées par voie thermique à une température comprise entre 50 et 140°C.
5. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape d'addition du composé de formule (II) sur le composé de formule (III) est amorcée en présence de peroxyde de dilauroyle.
6. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de cyclisation de l'adduit de formule (IV) se fait en présence de peroxyde de dilauroyle, ou bien en présence de peroxyde de dilauroyle et de peroxyde de dibenzoyle.
7. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape d'addition du composé de formule (II) sur le composé de formule (III) et l'étape de cyclisation de l'adduit de formule (IV) ont lieu dans l'acétate d'éthyle.
8. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule (V), tel que R' et R'' forment ensemble une chaîne éthylène, le cycle ainsi formé étant fusionné à un phényle, est soumis à une réaction de déprotection de l'amine, puis est mis en réaction avec l'anhydride acétique pour former le composé de formule (VII) :

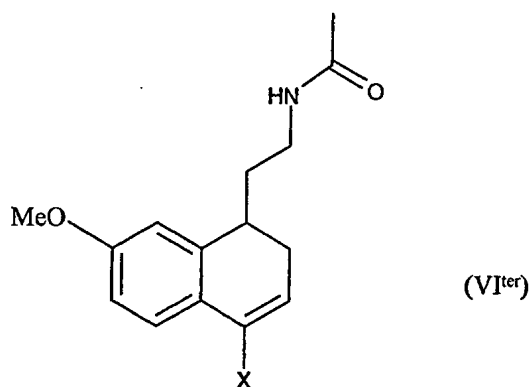


composé de formule (VII) qui est ensuite saponifié puis déshydraté avant de subir une réaction d'aromatisation pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

9. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule (V), tel que R' et R'' forment ensemble une chaîne éthylène, le cycle ainsi formé étant fusionné à un phényle, est soumis à une réaction d'halogénéation pour conduire au composé de formule (VI''), cas particulier des composés de formule (VI) :



- 10 dans lequel X représente un atome d'halogène (de préférence Cl ou Br), ledit composé de formule (VI'') étant ensuite soumis à une réaction de déprotection de l'amine, puis mis en réaction avec l'anhydride acétique pour former le composé de formule (VI^{ter}), cas particulier des composés de formule (VI) :



dans laquelle X est tel que défini précédemment,
composé de formule (VI^{ter}) qui est finalement aromatisé en milieu basique pour
conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

5 10. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en
ce que la réaction de déprotection de l'amine du composé de formule (V), lorsque
celle-ci est protégée par un groupement phthalimide, est réalisée en présence de
borohydrure de sodium ou d'un agent de type hydrazine.

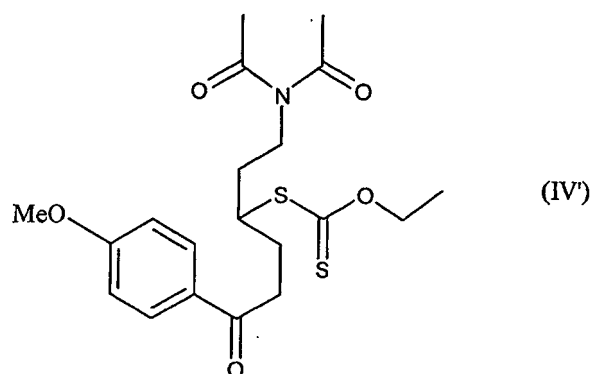
10 11. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 8, caractérisé en
ce que l'étape d'aromatisation du composé de formule (VII) est réalisée à l'aide d'une
benzoquinone telle que la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ).

12. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 9, caractérisé en
ce que l'aromatisation du composé de formule (VI^{ter}) se fait en présence d'une base
forte et non nucléophile.

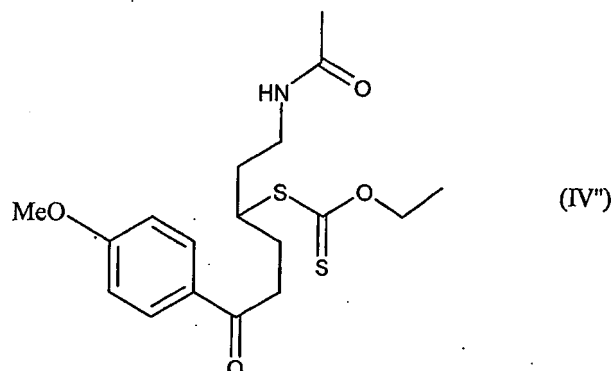
15 13. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 9, caractérisé en
ce que l'aromatisation du composé de formule (VI^{ter}) se fait en présence d'un couple
alcoolate/alcool.

20 14. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 13, caractérisé
en ce que l'aromatisation du composé de formule (VI^{ter}) se fait en présence du couple
tert-butylate de potassium /*tert*-butanol ou du couple 3-méthyl-3-pentylate de
potassium/ 3-méthyl-3-pentanol.

15. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en
ce qu'on réalise l'addition d'un composé de formule (II) avec un composé de formule
(III) dans lequel R' et R'' représentent chacun un groupement méthyle pour conduire à
l'adduit de formule (IV') :

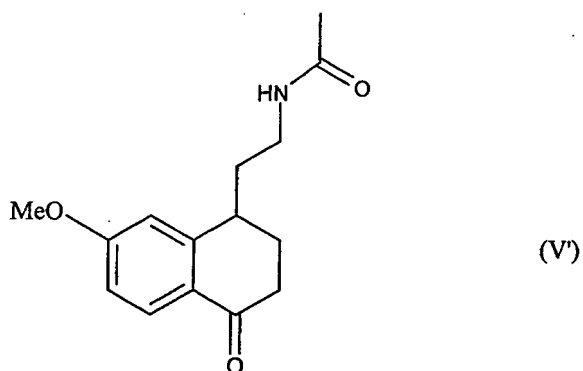


lequel est soumis à une réaction de déprotection en présence d'une base (telle que la triéthylamine) pour donner le composé de formule (IV'') qui est optionnellement isolé :



5

ledit composé de formule (IV'') subit ensuite une réaction de cyclisation en présence d'un amorceur radicalaire pour conduire au composé de formule (V'), cas particulier des composés de formule (V) :



lequel est transformé en halogénure vinylique puis soumis à une réaction d'aromatisation pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

5 16. Composé de formule (V) selon la revendication 1 utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine de formule (I).

17. Composé de formule (V) selon la revendication 16 choisi parmi les composés suivants :

- 2-[2-(7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)éthyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione,
- 10 - *N*-[2-(7-méthoxy-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide.

18. Utilisation du composé de formule (V) selon la revendication 16 ou 17 dans la synthèse de l'agomélatine de formule (I).

19. Composé de formule (VI) selon la revendication 1 utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine de formule (I).

15 20. Composé de formule (VI) selon la revendication 19 choisi parmi les composés suivants :

- 2-[2-(4-chloro-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione,
- 2-[2-(4-bromo-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione,
- 20 - *N*-[2-(4-chloro-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide,
- *N*-[2-(4-bromo-7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide,
- *N*-[2-(7-méthoxy-1,2-dihydro-1-naphthalényl)éthyl]acétamide.

21. Utilisation d'un composé de formule (VI) selon la revendication 19 ou 20 dans la
25 synthèse de l'agomélatine de formule (I).

22. Composé de formule (VII) selon la revendication 8 utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine de formule (I).

23. Utilisation du composé de formule (VII) selon la revendication 22 dans la synthèse de l'agomélatine de formule (I).

5 24. Procédé de synthèse de l'agomélatine selon la revendication 1 à partir du composé de formule (V) caractérisé en ce que le composé de formule (V) est obtenu selon le procédé de synthèse selon l'une des revendications 1 à 7.

10 25. Procédé de synthèse de l'agomélatine selon la revendication 1 à partir du composé de formule (VI) caractérisé en ce que le composé de formule (VI) est obtenu selon le procédé de synthèse selon l'une des revendications 1 à 7 ou 9.

26. Procédé de synthèse de l'agomélatine selon la revendication 1 à partir du composé de formule (VII) caractérisé en ce que le composé de formule (VII) est obtenu selon le procédé de synthèse selon la revendication 8 ou 11.

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
(43) Fecha de publicación internacional
12 julio 2012 (12.07.2012)



(10) Número de publicación
internacional
WO 2012/093225 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07C 233/18 (2006.01) C07D 209/48 (2006.01)
C07C 231/14 (2006.01) C07C 233/31 (2006.01)

(74) Representante común: LES LABORATOIRES
SERVIER; 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex
(FR).

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2012/000004

(22) Fecha de presentación internacional:
4 enero 2012 (04.01.2012)

(25) Idioma de la presentación: francés

(26) Idioma de la publicación: francés

(30) Datos de prioridad:
11.00023 5 enero 2011 (05.01.2011) FR

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
EE.UU.): LES LABORATOIRES SERVIER
[FR/FR]; 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex
(FR).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
ZARD, Samir [FR/FR]; 6, impasse des 4 Vents,
F-91190 Gif-Sur-Yvette (FR). SIRE, Béatrice [FR/FR];
2, rue du 11 Novembre - Bât. B., F-91120 Palaiseau
(FR). BOUMEDIENE, Mehdi [FR/FR]; 9, rue Albert
1er, F-94600 Choisy Le Roi (FR).

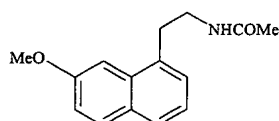
(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección nacional disponible): AE,
AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,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

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

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

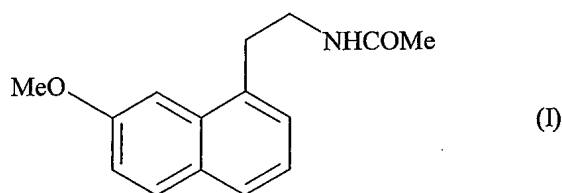
(54) Title: NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA



(I)

(57) Resumen: Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I).

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



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

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

La agomelatina, su preparación y su utilización en terapéutica han sido descritas en las patentes europeas EP 0 447 285 y EP 1 564 202.

- Habida cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era importante poder acceder a él con un procedimiento de síntesis industrial muy eficiente, fácilmente transponible a escala
15 industrial, que da lugar a la agomelatina con un buen rendimiento, y una excelente pureza.

La patente EP 0 447 285 describe el acceso en ocho etapas a la agomelatina a partir de la 7-metoxi-1-tetralona.

- En la patente EP 1 564 202, la solicitante ha puesto a punto una nueva vía de síntesis mucho más eficiente e industrializable, solamente en cuatro etapas a partir de la 7-metoxi-
20 1-tetralona, y que permite obtener la agomelatina de forma muy reproducible en una forma cristalina bien definida.

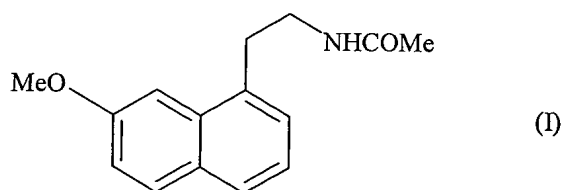
Sin embargo, la búsqueda de nuevas vías de síntesis, en particular a partir de materias primas menos onerosas que la 7-metoxi-1-tetralona, está siempre de actualidad.

La solicitante ha continuado sus investigaciones y ha puesto a punto un nuevo procedimiento de síntesis de la agomelatina a partir de la 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona y de un derivado xantato: estas nuevas materias primas presentan la ventaja de ser simples, fácilmente accesibles en grandes cantidades con bajos costes.

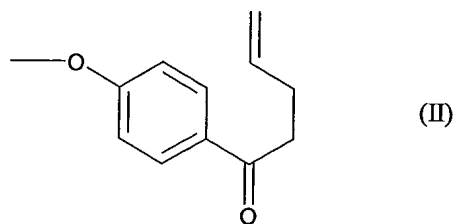
Esta vía de síntesis se basa en la aplicación de reacciones radicalarias poco extendidas y sin embargo muy eficaces. La transposición de estas reacciones a la escala industrial en reactores de flujo continuo es prometedora en la medida en la que se vuelve más fácil controlar la propagación de la reacción en cadena.

Este nuevo procedimiento permite por otra parte obtener la agomelatina de forma reproducible y sin necesitar una purificación laboriosa, con una pureza que es compatible con su utilización como principio activo farmacéutico. En efecto, la agomelatina puede sintetizarse así en 6 etapas a lo largo de las cuales sólo se aísla uno de los intermedios.

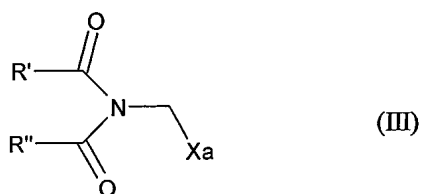
Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) :



caracterizado porque se hace reaccionar la 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona de fórmula (II) :

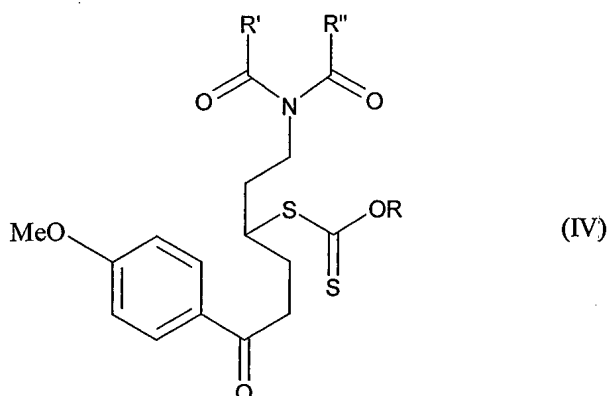


con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un cebador radicalario:



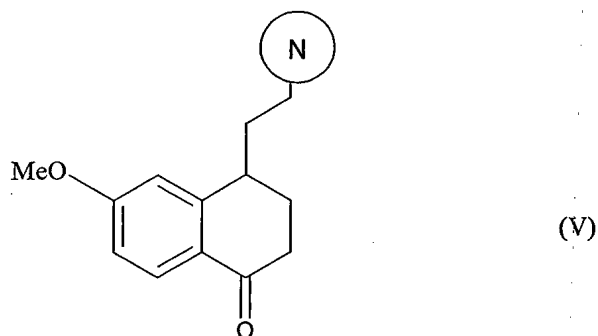
en la que R' y R'', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, o bien R' y R'' forman juntos una cadena alquilenos (C₂-C₃), pudiendo estar el ciclo así formado fusionado con un fenilo, y Xa representa un grupo -S-C(S)-OR en el que R representa un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

5 para dar lugar al aducto de fórmula (IV) :

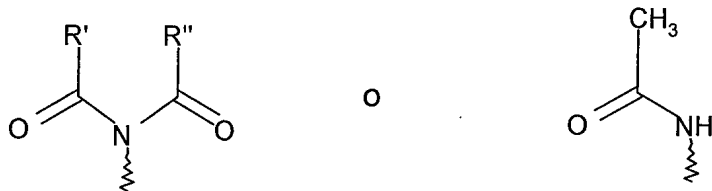


en la que R, R' y R'' son tales como se han definido anteriormente, compuesto de fórmula (IV) que puede aislarse opcionalmente, cuya función amina puede desprotegerse opcionalmente y convertirse en una función acetamida,

10 el cual se somete a una reacción de ciclación en presencia de un cebador radicalario para formar el compuesto de fórmula (V) :



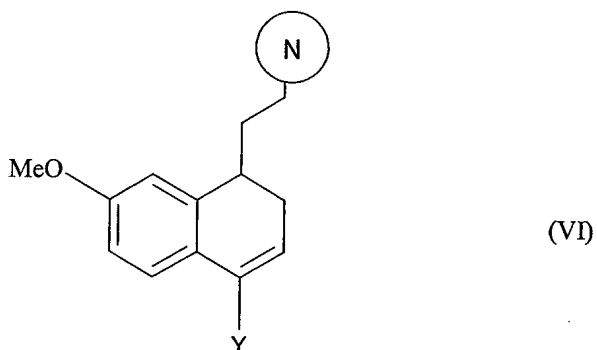
entendiéndose que el grupo  designa una amina protegida definida como sigue:



en la que R' y R'' se definen tal como anteriormente,

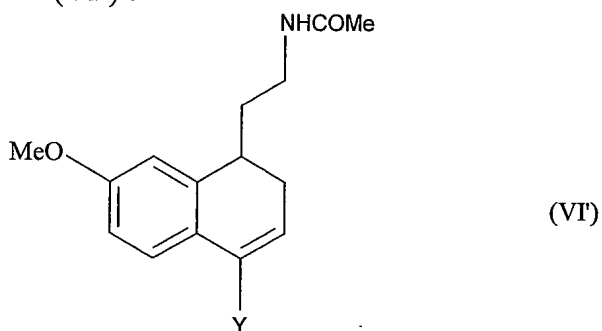
compuesto de fórmula (V) cuya función amina puede desprotegerse opcionalmente,

dicho compuesto de fórmula (V) se somete bien a una reducción/esterificación seguida de una deshidratación, bien se transforma en halogenuro vinílico para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) :



en la que Y representa un átomo de halógeno (denominado X en el texto siguiente) o un átomo de hidrógeno, teniendo el grupo la misma definición que anteriormente,

compuesto de fórmula (VI) cuya función amina protegida se convierte en función acetamida llegado el caso, es decir, cuando esta conversión no ha tenido lugar antes, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI') :

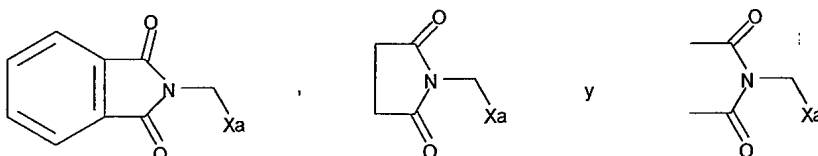


en la que Y es tal como se ha definido anteriormente,

el cual se somete finalmente a una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

El compuesto de fórmula (II) es accesible para el experto en la técnica por reacciones químicas clásicas y/o descritas en la bibliografía (Pattisson, V.A. *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 4295).

Los compuestos de fórmula (III) preferidos son:



en la que $Xa = -S-C(S)-OR$ es tal como se ha definido anteriormente.

En el grupo Xa preferido, R representa un grupo etilo.

En los procedimientos según la invención, el inicio de las reacciones radicalarias se realiza por vía térmica. De manera preferente, el medio de reacción se lleva a una temperatura comprendida entre 50°C y 140°C.

Los peróxidos son cebadores radicalarios particularmente adaptados para efectuar la etapa de adición del compuesto de fórmula (II) sobre el compuesto de fórmula (III), o bien para realizar la ciclación del compuesto de fórmula (IV) en compuesto de fórmula (V). A título de ejemplos, se pueden citar principalmente el peróxido de diisobutirilo, peroxineodecanoato de cumilo, peroxineodecanoato de *terc*-amilo, peroxidicarbonato de di(2-etilhexilo), peroxineodecanoato de *terc*-butilo, peroxidicarbonato de dibutilo, peroxidicarbonato de dicetilo, peroxidicarbonato de dimiristilo, peroxineoheptanoato de *terc*-butilo, peroxipivalato de *terc*-amilo, peróxido de didecanoilo, peroxi-2-etilhexanoato de *terc*-amilo, peroxiisobutirato de *terc*-butilo, 1,4-di(*terc*-butilperoxicarbo)ciclohexano, peroxiacetato de *terc*-butilo, peroxibenzoato de *terc*-butilo, peróxido de di-*terc*-amilo, peróxido de *terc*-butil cumilo, peróxido de bis-*terc*butilo, peróxido de dicumilo, peróxido de dilauroilo (DLP), peróxido de dibenzoilo o peroxidicarbonato de di(4-*terc*-butilciclohexilo).

73

De manera preferente, la reacción de adición se ceba en presencia de peróxido de dilauroilo.

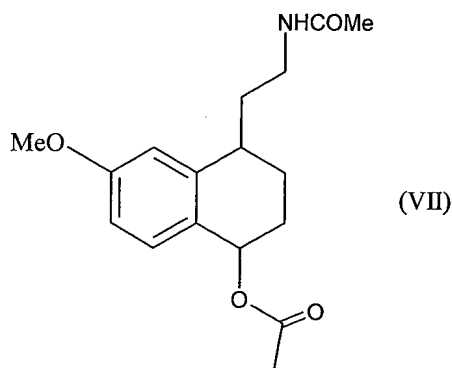
En un modo de realización preferido de la invención, la reacción de ciclación del aducto de fórmula (IV) se hace en presencia de peróxido de dilauroilo o en presencia de peróxido de dilauroilo y de peróxido de dibenzoilo.

Las reacciones de adición y/o de ciclación tienen lugar en un disolvente utilizado clásicamente en química radicalaria como 1,2-dicloroetano, diclorometano, benceno, tolueno, trifluorometilbenceno, clorobenceno, hexano, ciclohexano, heptano, octano, acetato de etilo, alcohol tercbutílico, y sus mezclas.

Se utiliza preferentemente acetato de etilo en los procedimientos según la invención.

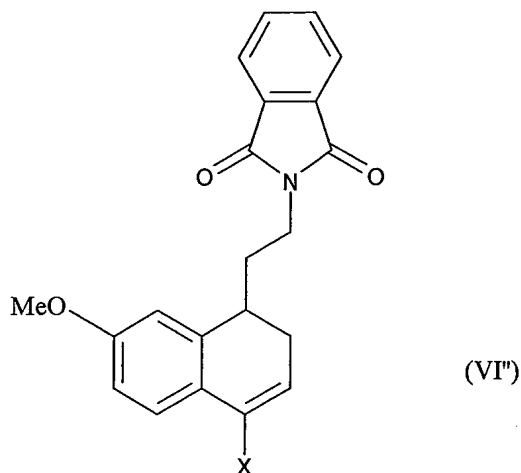
Cuando la amina del compuesto de fórmula (V) está protegida con un grupo ftalimida (es decir, R' y R'' forman juntos una cadena etileno, estando el ciclo así formado fusionado con un fenilo) :

- el compuesto de fórmula (V) se somete ventajosamente a una reacción de desprotección de la amina y se hace reaccionar con anhídrido acético para formar el compuesto de fórmula (VII) :



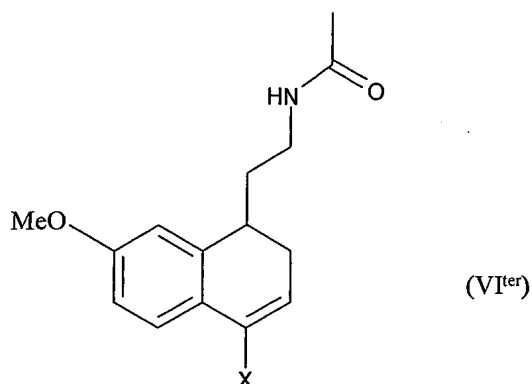
compuesto de fórmula (VII) que se saponifica y se deshidrata antes de experimentar una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido,

- alternativamente, el compuesto de fórmula (V) puede someterse a una reacción de halogenación para dar lugar al compuesto de fórmula (VI''), caso particular de los compuestos de fórmula (VI) :



en la que X representa un átomo de halógeno (preferentemente Cl o Br),

- 5 sometándose dicho compuesto de fórmula (VI'') a una reacción de desprotección de la amina y se hace reaccionar con anhídrido acético para formar el compuesto de fórmula (VI^{ter}), caso particular de los compuestos de fórmula (VI) :



en la que X es tal como se ha definido anteriormente,

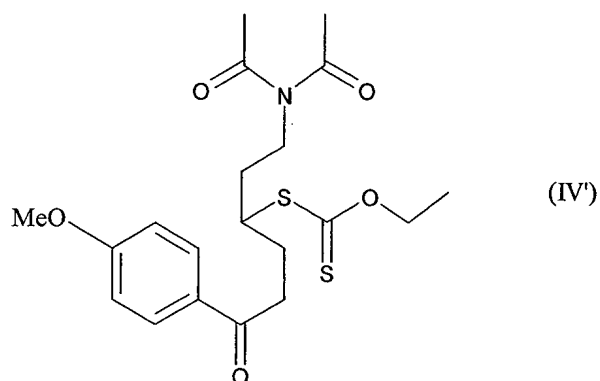
- 10 compuesto de fórmula (VI^{ter}) que se aromatiza finalmente en medio básico para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

En un modo de realización preferido de la invención, la reacción de desprotección de la amina cuando ésta está protegida con un grupo ftalimida se realiza en presencia de un

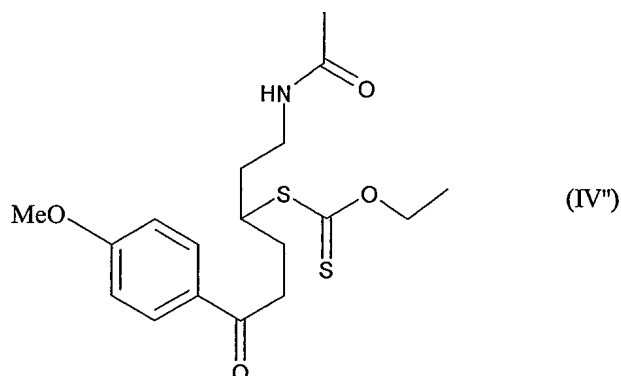
agente reductor como borohidruro de sodio. También pueden utilizarse los agentes de tipo hidrazina.

De manera preferente, la etapa de aromatización del compuesto de fórmula (VII) puede realizarse mediante una benzoquinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), mientras que la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se hace ventajosamente en presencia de una base fuerte y no nucleófila. Esta última reacción se realiza en medio prótico polar. En un modo de realización preferido de la invención, la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) tiene lugar en presencia de una pareja alcoholato/alcohol y, más preferentemente aún, en presencia de la pareja *terc*-butilato de potasio/*terc*-butanol o de la pareja 3-metil-3-pentilato de potasio/3-metil-3-pentanol.

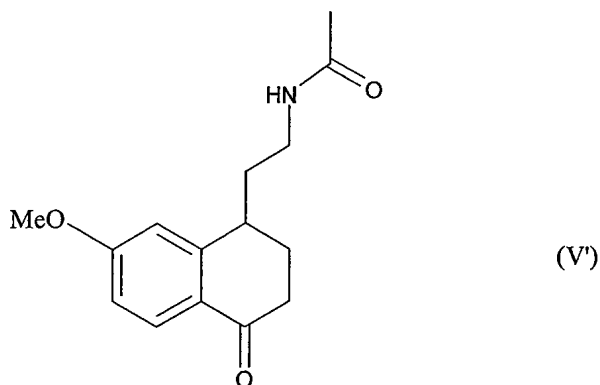
En otra variante de la invención, se realiza la adición de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en el que R' y R'' representan cada uno un grupo metilo para dar lugar al aducto de fórmula (IV') :



el cual se somete a una reacción de desprotección en presencia de una base (tal como trietilamina) para proporcionar el compuesto de fórmula (IV'') que se aísla opcionalmente:



dicho compuesto de fórmula (IV'') experimenta una reacción de ciclación en presencia de un cebador radicalario para dar lugar al compuesto de fórmula (V'), caso particular de los compuestos de fórmula (V) :



el cual se transforma en halogenuro vinílico y se somete a una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

Este procedimiento es particularmente interesante por las razones siguientes :

- permite obtener a escala industrial el compuesto de fórmula (I) con buenos rendimientos a partir de una materia prima simple y poco onerosa ;
- sólo el intermedio de fórmula (V) necesita una etapa de purificación y de aislamiento.

Los compuestos de fórmula (V), (VI), (VII), obtenidos según el procedimiento de la invención son nuevos y útiles como intermedios de síntesis de la agomelatina.

Los compuestos de fórmula (V) preferidos son los siguientes:

- 2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- *N*-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

Los compuestos de fórmula (VI) preferidos son los siguientes:

75

- 2-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- 2-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- *N*-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,
- *N*-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,
- 5 - *N*-[2-(7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

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

Con el fin de validar bien la ruta de reacción, los intermedios de síntesis se han aislado y caracterizado sistemáticamente. Sin embargo, es posible optimizar considerablemente los procedimientos limitando el número de intermedios aislados. Así, el ejemplo 5 detallado
10 más adelante corresponde a la misma ruta de reacción que la tomada en el ejemplo 4, excepto con la diferencia de que sólo se ha aislado *N*-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

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

Etapa A : Ditiocarbonato de S-[(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-O-etilo

A una disolución fría (0°C) de N-(clorometil)ftalimida (40,0 g, 205,0 mmoles) en acetona
5 (400 mL), se añade por partes sucesivas O-etilxantato de potasio (36,1 g, 225,0 mmoles).
La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 min y el disolvente se evapora. El resto así
obtenido se recoge en agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano, mientras que las
fases orgánicas se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida. El resto así
obtenido se recrystaliza en una mezcla acetato de etilo – éter de petróleo para dar lugar al
10 producto del título con un rendimiento de 74%.

¹H RMN (δ, ppm) 7,90-7,84 (m, 2H, CH-2), 7,77-7,72 (m, 2H, CH-1), 5,33 (s, 2H,
(CDCl₃, 400 MHz) CH₂-5), 4,68 (q, 2H, J = 7,1 Hz, CH₂-7), 1,46 (t, 3H, J = 7,1 Hz,
CH₃-8).

¹³C RMN (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 210,2 (CS), 166,6 (NCO), 134,4 (CH-1), 131,8 (C-3), 123,6 (CH-2),
70,5 (CH₂-7), 41,2 (CH₂-5), 13,7 (CH₃-8).

Etapa B : Ditiocarbonato de S-[1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutil]-O-etilo

Una mezcla de 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona¹ (11,0 g, 57,6 mmoles) y de xantato
obtenido en la etapa A (19,4 g, 69,2 mmoles) en acetato de etilo (580 mL) se lleva a reflujo
15 bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Después, se añade 10% en moles de peróxido
de dilauroilo cada 1,5 h. Después de la adición de 4×10% en moles y de 1×5% en moles de
peróxido de dilauroilo, el disolvente se evapora finalmente y el resto obtenido se purifica
por cromatografía en columna flash (éter de petróleo - acetato de etilo: 80-20) para dar
lugar al compuesto del título en forma de un aceite con un rendimiento de 78%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para C₂₄H₂₅NO₅S₂ : 471,1174; Encontrado : 471,1172.

¹ La 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona se obtiene según el protocolo descrito en Pattisson, V.A. *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4295.

76

Etapa C : 2-[2-(7-Metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Una disolución del producto obtenido en la etapa B (20,6 g, 43,7 mmoles) en clorobenceno (660 mL) se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Después, se añade
5 10% en moles de peróxido de dilauroilo cada 15 min hasta el consumo completo del reactivo de partida. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Se introduce acetonitrilo para hacer que precipite una gran parte de los derivados de peróxido de dilauroilo. La mezcla se filtra, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna flash (éter de petróleo - acetato de etilo: 90-10 y,
10 después, 70-30) para dar lugar al producto del título en forma de un sólido con un rendimiento de 39%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{21}H_{19}NO_4$: 349,1314; Encontrado : 349,1316.

Etapa D : Acetato de 4-[2-(acetilamino)etil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo

A una disolución de la tetralona obtenida en la etapa C (350 mg, 1,0 mmol) en isopropanol
15 (10 mL) a temperatura ambiente se añade borohidruro de sodio (190 mg, 5,0 mmoles). La mezcla se agita a reflujo durante una noche y, después, se añade gota a gota una disolución de hidróxido de sodio (80 mg, 2,0 mmoles) en agua (2,0 mL). La mezcla se mantiene a reflujo durante 30 min y se añade acetona (1,5 mL). Al cabo de 10 min, la mezcla se enfría a temperatura ambiente antes de concentrarla bajo presión reducida. El aceite así obtenido
20 se disuelve en diclorometano (10 mL). Se añaden dimetilaminopiridina (270 mg, 2,2 mmoles) y, después, anhídrido acético (210 μ L, 2,2 mmoles) gota a gota. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y, después, se añade agua. El pH de la disolución se ajusta entre 8 y 9 por adición de una disolución saturada en hidrógenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases
25 orgánicas se lavan con una disolución saturada en NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo-metanol: 90-10) en forma de un aceite con un rendimiento de 79%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{17}H_{23}NO_4$: 305,1627; Encontrado : 305,1630.

Etapa E : N-[2-(7-Metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa D (261 mg, 0,86 mmoles) en una mezcla metanol/agua (2/0,2 mL) a temperatura ambiente se añade hidróxido de sodio (86 mg, 2,14 mmoles). La mezcla se agita durante 1 h a reflujo y, después, la disolución se enfría. Se añade ácido clorhídrico (2,6 mL, 2,6 mmoles, 1N) y la mezcla se agita durante una noche. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada en NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo-metanol: 90-10) en forma de un aceite con un rendimiento de 61%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{15}H_{19}NO_2$: 245,1416; Encontrado : 245,1413.

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

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa E (100 mg, 0,41 mmoles) en diclorometano (4 mL) se añade a temperatura ambiente DDQ (111 mg, 0,49 mmoles). El medio de reacción se agita durante 2 días y, después, se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se recogen y se secan con disolución salina concentrada y, después, sobre $MgSO_4$. Después de filtrar, los disolventes se evaporan bajo presión reducida y el bruto de la reacción obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente acetato de etilo/éter de petróleo 90/10 y, después, acetato de etilo/metanol 90/10) para dar lugar al producto del título con un rendimiento de 48%.

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

Etapa A : 2-[2-(7-Metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

5 El compuesto se obtiene aplicando los modos de operación descritos en las etapas A a C del ejemplo 1.

Etapa B : 2-[2-(4-Cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

10 A una disolución de DMF (190 µL, 2,4 mmoles) en 1,0 mL de diclorometano a 0 °C se añade gota a gota POCl₃ (190 mL, 2,0 mmoles)². Al cabo de 30 min, la tetralona obtenida en la etapa A (0,70 g, 2,0 mmoles), disuelta en diclorometano (2,0 mL), se añade gota a gota al reactivo de Vilsmeier. Se deja que la temperatura de la mezcla de reacción vuelva a la ambiente. El medio se agita hasta la desaparición completa de los reactivos (seguida por TLC). Se añade una disolución saturada de acetato de sodio y la disolución se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava mediante una disolución saturada en NaCl y agua,
15 se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (éter de petróleo - acetato de etilo: 80-20) en la forma de un sólido con un rendimiento de 75%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para C₂₁H₁₈ClNO₃ : 367,0975; Encontrado : 367,0975.

Etapa C : N-[2-(4-Cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida

20 A una disolución del compuesto obtenido en la etapa B (370 mg, 1,0 mmol) en isopropanol (10 mL) a temperatura ambiente se añade borohidruro de sodio (190 mg, 5,0 mmoles). La mezcla se agita a reflujo durante 3 h y, después, se añade gota a gota una disolución de hidróxido de sodio (80 mg, 2,0 mmoles) en agua (2,0 mL). La mezcla se mantiene a reflujo durante 30 min y se añade acetona (1,5 mL). Al cabo de 10 min, la mezcla se enfría a temperatura ambiente antes de concentrarla bajo presión reducida. El aceite así obtenido se
25 disuelve en diclorometano (10 mL). Se añaden dimetilaminopiridina (270 mg, 2,2 mmoles)

² Lilienkamp A. *et al*, *Org. Letters*. 2003, 5, 3387

y, después, anhídrido acético (210 μ L, 2,2 mmoles) gota a gota. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y, después, se añade agua. Se añaden igualmente algunas gotas de ácido clorhídrico (1N) para obtener un pH ácido. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada en NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo-metanol:90-10) en la forma de un aceite con un rendimiento de 71%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{15}H_{18}ClNO_2$: 279,1026; Encontrado : 279,1030.

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

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa C (125 mg, 0,45 mmoles) en *terc*-butanol (1 mL) a reflujo se añade *terc*-butilato de potasio (200 mg, 1,8 mmoles). La mezcla se agita a reflujo durante 3 h y se añade ácido clorhídrico (1N). La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada en NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo-metanol: 90-10) en la forma de un sólido con un rendimiento de 68%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{15}H_{19}NO_3$: 261,1365; Encontrado : 261,1369.

Ejemplo 3 : N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Etapas A : 2-[2-(7-Metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

El compuesto se obtiene aplicando los modos de operación descritos en las etapas A a C del ejemplo 1.

78

Etapa B : 2-[2-(4-Bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A una disolución fría de fosfito de trifenilo (290 µL, 1,1 mmoles) en diclorometano (3,5 mL) mantenida a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno, se añade gota a gota bromo (60 µL, 1,2 mmoles)³. Se añaden a la disolución trietilamina (180 µL, 1,3 mmoles) y la tetralona obtenida en la etapa A (350 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 18 h mientras que su temperatura vuelve hasta la ambiente. Después, la mezcla se calienta a reflujo durante una hora antes de concentrarla y purificarla por cromatografía en columna flash (éter de petróleo - acetato de etilo: 80-20). El compuesto del título se obtiene en la forma de un aceite con un rendimiento de 95%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para C₂₁H₁₈BrNO₃: 411,0470; Encontrado : 411,0470.

Etapa C : N-[2-(4-Bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa B (390 mg, 0,95 mmoles) en isopropanol (10 mL) a temperatura ambiente se añade borohidruro de sodio (179 mg, 4,7 mmoles). La mezcla se agita a reflujo durante 3 h y se añade gota a gota una disolución de hidróxido de sodio (76 mg, 1,9 mmoles) en agua (2,0 mL). La mezcla se mantiene a reflujo durante 30 min y se añade acetona (1,5 mL). Al cabo de 10 min, la mezcla se enfría a temperatura ambiente antes de concentrarla bajo presión reducida. El aceite así obtenido se disuelve en diclorometano (10 mL). Se añaden dimetilaminopiridina (255 mg, 2,1 mmoles) y, después, anhídrido acético (200 µL, 2,1 mmoles) gota a gota. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se añade agua. Se añaden igualmente algunas gotas de ácido clorhídrico (1N) para obtener un pH ácido. La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada en NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo-metanol: 90-10) en la forma de un aceite con un rendimiento de 64%.

³ Spaggiari A. *et al. J. Org. Chem.* 2007, 72, 2216

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{15}H_{18}BrNO_2$: 323,0521; Encontrado : 323,0517.

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

El compuesto se obtiene aplicando el modo de operación descrito en la etapa D del ejemplo 2.

Ejemplo 4 : N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida

5 **Etapa A : Ditiocarbonato de S-[(acetilamino)etil]-O-etilo**

Se disuelven acetamida (29,5 g, 0,50 moles) y paraformaldehído (18,0 g, 0,6 moles) en anhídrido acético (250 mL) y ácido acético (50 mL). La disolución se calienta a 80°C durante 5 h, se enfría y se evapora. Se disuelve 20% en peso del aceite resultante en etanol (200 mL) y se enfría a 0°C antes de añadirle O-etilxantato de potasio (19,2 g, 0,12 moles).
10 La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 h, se añade agua y el etanol se retira en gran medida del medio bajo presión reducida. La suspensión se pone a 0°C durante 20 min y se filtra. Después de disolver el resto en diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para dar lugar al compuesto del título en la forma de un sólido con un rendimiento de 57%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_6H_{11}NO_2S_2$: 193,0231; Encontrado : 193,0230.

15 **Etapa B : Ditiocarbonato de S-[(diacetilamino)etil]-O-etilo**

Una disolución de xantato obtenido en la etapa A (5,93 g, 30,7 mmoles) en acetato de isoprenilo (45 mL) se lleva a reflujo durante una noche en presencia de algunos cristales de ácido *p*-toluenosulfónico y, después, se enfría y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene el compuesto del título en la forma de un aceite después de purificar por
20 cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 80-20) con un rendimiento cuantitativo.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_8H_{13}NO_3S_2$: 235,0337; Encontrado : 235,0338.

79

Etapa C : Ditiocarbonato de S-[1-[2-(diacetilamino)etil]-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutil]-O-etilo

El compuesto de la etapa B se aplica en lo que sigue sin haberlo purificado. El aceite obtenido en la etapa anterior (25% en peso) se añade a una disolución de 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona (2,92 g, 15,3 mmoles) en acetato de etilo (8 mL) y se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Se añade 10% en moles de peróxido de dilauroilo (305 mg) cada 1,5 h. Después de la adición de 2×10% en moles y de 1×5% en moles de peróxido de dilauroilo, el disolvente se evapora. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo puro) en la forma de un aceite con un rendimiento de 72%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{20}H_{27}NO_5S_2$: 425,1331; Encontrado : 425,1331.

Etapa D : N-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]acetamida

Una disolución del compuesto obtenido en la etapa C (1,10 g, 2,59 mmoles) en acetato de etilo (52 mL) se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 min y, después, se añaden peróxido de dibenzoilo (940 mg, 3,88 mmoles) y 20% en moles de peróxido de dilauroilo (206 mg) cada 1,5 h hasta la desaparición completa del reactivo. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El aceite así obtenido se disuelve en metanol (5 mL) en presencia de trietilamina (3,6 mL) y se lleva a reflujo durante 1 h. La mezcla se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo – metanol: 80-20) para dar lugar al compuesto del título en la forma de un aceite con un rendimiento de 56%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{15}H_{19}NO_3$: 261,1365; Encontrado : 261,1369.

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

A una disolución de DMF (93 μ L, 1,2 mmoles) en 0,5 mL de diclorometano a 0°C se añade $POCl_3$ (92 μ L, 1,0 mmol) gota a gota. Al cabo de 30 min, la tetralona obtenida en la etapa D (261 mg, 1,0 mmol), disuelta en diclorometano (1 mL), se añade gota a gota al

reactivo de Vilsmeier. Se deja que la mezcla de reacción vuelva a la temperatura ambiente, agitándose esta última toda una noche. Se añade una disolución saturada en acetato de sodio (NaOAc) y, después, la disolución se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava mediante una disolución saturada en NaCl y agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El resto se disuelve en *terc*-butanol (2 mL) y se lleva a reflujo. Se añade *terc*-butilato de potasio (450 mg, 4,0 mmoles) y la mezcla se mantiene a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade ácido clorhídrico (1N). La fase acuosa se extrae mediante diclorometano y la fase orgánica se lava mediante una disolución saturada en NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. Se obtiene el compuesto del título después de purificar por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo 90-10 y, después, acetato de etilo - metanol 90-10) en la forma de un sólido con un rendimiento de 53%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para C₁₅H₁₉NO₃ : 261,1365; Encontrado : 261,1369.

Ejemplo 5 : N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Etapa A : Ditiocarbonato de S-[(acetilamino)metil]-O-etilo

El compuesto del título se obtiene según el protocolo experimental descrito en la etapa A del Ejemplo 4.

Etapa B : N-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil] acetamida

Una disolución de xantato obtenido en la etapa A (9,34 g, 48,3 mmoles) en acetato de isoprenilo (75 mL) se lleva a reflujo durante 3 h en presencia de algunos cristales de ácido *p*-toluenosulfónico y se evapora para dar lugar al ditiocarbonato de S-[(diacetilamino)metil]-O-etilo. Una muestra del producto bruto así obtenido (1,0 g) se añade a una disolución de 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona (800 mg, 4,20 mmoles) en acetato de etilo (4 mL) y se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Se añade 10% en moles de peróxido de dilauroilo (170 mg) cada 1,5 h. Después de la adición de 4×10% en moles y de 1×5% en moles de peróxido de dilauroilo, el disolvente se evapora con el fin de dar lugar al ditiocarbonato de S-[1-[2-(diacetilamino)etil]-4-(4-

metoxifenil)-4-oxobutil]-O-etilo. El producto bruto así obtenido se disuelve en acetato de etilo (85 mL). La disolución se lleva a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 min y, después, se añaden peróxido de dibenzoilo (1,53 g, 6,30 mmoles) y 20% en moles de peróxido de dilauroilo (335 mg) cada 1,5 h hasta la desaparición completa del reactivo. La
5 mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El aceite así obtenido se disuelve en metanol (8,5 mL) en presencia de trietilamina (5,9 mL) y se lleva a reflujo durante 1 h. La mezcla se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna flash (acetato de etilo - éter de petróleo: 90-10 y, después, acetato de etilo-metanol: 80-20) para dar lugar al compuesto del título en la forma de un
10 aceite con un rendimiento de 44%.

HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{15}H_{19}NO_3$: 261,1365; Encontrado : 261,1369.

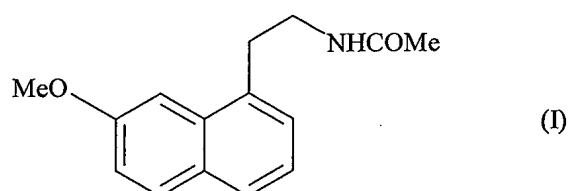
Etapa C : N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida

El compuesto del título se obtiene según el protocolo descrito en la etapa E del ejemplo 4.

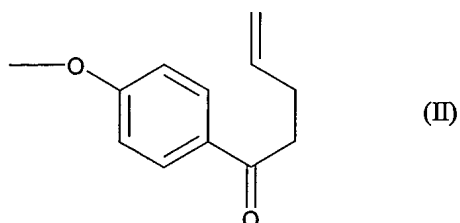
HRMS (EI, m/z) Calc. para $C_{15}H_{19}NO_3$: 261,1365; Encontrado : 261,1369.

REIVINDICACIONES

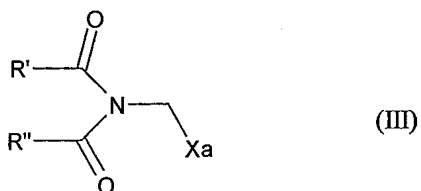
1. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I) :



caracterizado porque se hace reaccionar la 1-(4-metoxifenil)-4-penten-1-ona de fórmula (II) :



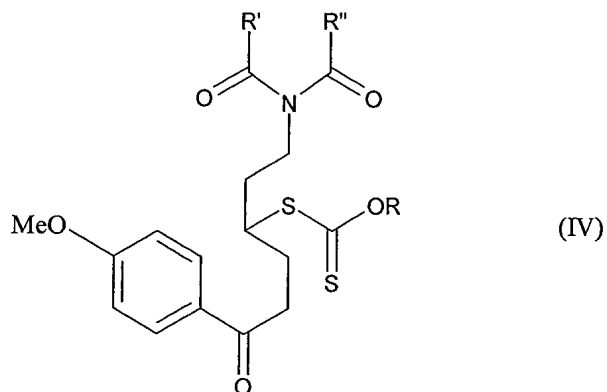
- 5 con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un cebador radicalario:



en la que R' y R'', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, o bien R' y R'' forman juntos una cadena alquilenos (C₂-C₃), pudiendo estar el ciclo así formado fusionado con un fenilo, y Xa representa un grupo -S-C(S)-OR en el que R representa un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

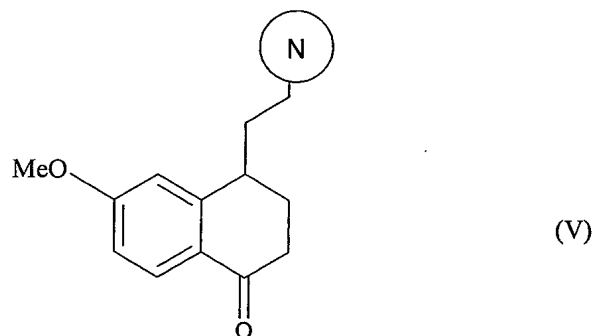
10

para dar lugar al aducto de fórmula (IV) :

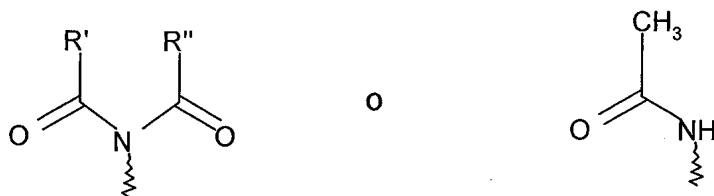


en la que R, R', R'' son tales como se han definido anteriormente,
compuesto de fórmula (IV) que puede aislarse opcionalmente,
cuya función amina puede desprotegerse opcionalmente y convertirse en una función acetamida,

5 el cual se somete a una reacción de ciclación en presencia de un cebador radicalario para formar el compuesto de fórmula (V) :



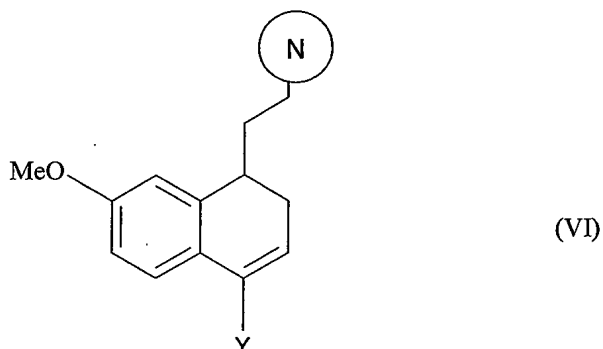
entendiéndose que el grupo  designa una amina protegida definida como sigue:



en la que R' y R'' se definen tal como anteriormente,

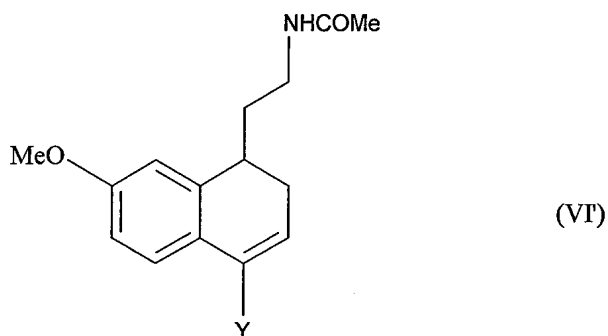
10 compuesto de fórmula (V) cuya función amina puede desprotegerse opcionalmente,

dicho compuesto de fórmula (V) se somete bien a una reducción/esterificación seguida de una deshidratación, bien se transforma en halogenuro vinílico para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) :



5 en la que Y representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, teniendo el grupo la misma definición que anteriormente,

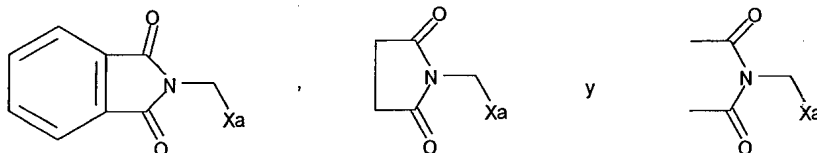
compuesto de fórmula (VI) cuya función amina protegida se convierte en función acetamida llegado el caso, es decir, cuando esta conversión no ha tenido lugar antes, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI') :



10 en la que Y es tal como se ha definido anteriormente,

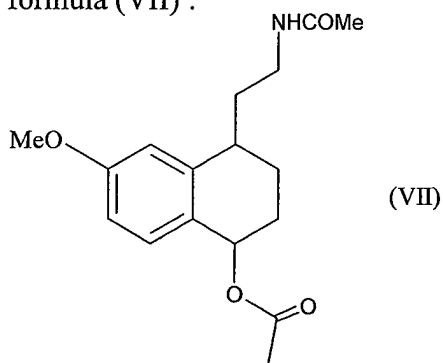
el cual se somete finalmente a una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

2. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (III) se elige entre:



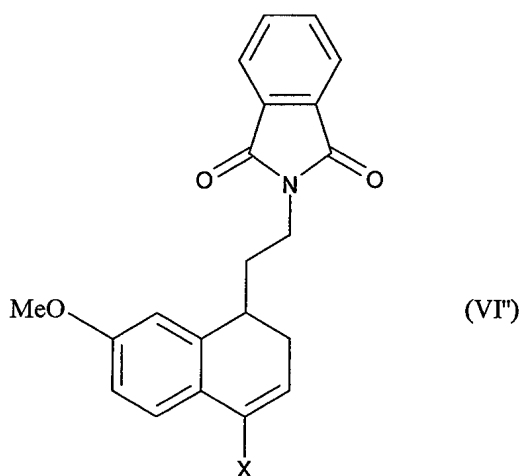
en la que $Xa = -S-C(S)-OR$ es tal como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el grupo $Xa = -S-C(S)-OC_2H_5$.
4. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque las reacciones radicalarias se inician por vía térmica a una temperatura comprendida entre 50 y 140°C.
5. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de adición del compuesto de fórmula (II) sobre el compuesto de fórmula (III) se cebe en presencia de peróxido de dilauroilo.
6. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de ciclación del aducto de fórmula (IV) se hace en presencia de peróxido de dilauroilo o en presencia de peróxido de dilauroilo y de peróxido de dibenzoilo.
7. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de adición del compuesto de fórmula (II) sobre el compuesto de fórmula (III) y la etapa de ciclación del aducto de fórmula (IV) tienen lugar en acetato de etilo.
8. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (V), tal que R' y R'' forman juntos una cadena etileno, estando el ciclo así formado fusionado con un fenilo, se somete a una reacción de desprotección de la amina y se hace reaccionar con anhídrido acético para formar el compuesto de fórmula (VII) :

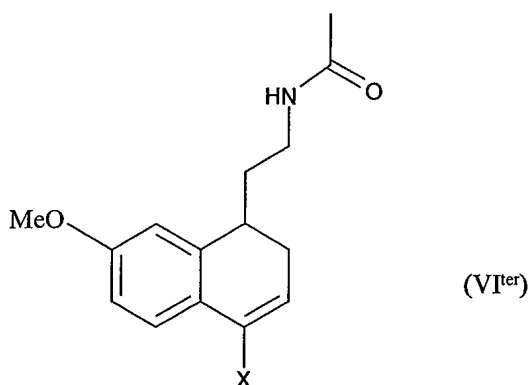


compuesto de fórmula (VII) que se saponifica y se deshidrata antes de experimentar una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

- 5 9. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (V), tal que R' y R'' forman juntos una cadena etileno, estando el ciclo así formado fusionado con un fenilo, se somete a una reacción de halogenación para dar lugar al compuesto de fórmula (VI''), caso particular de los compuestos de fórmula (VI) :



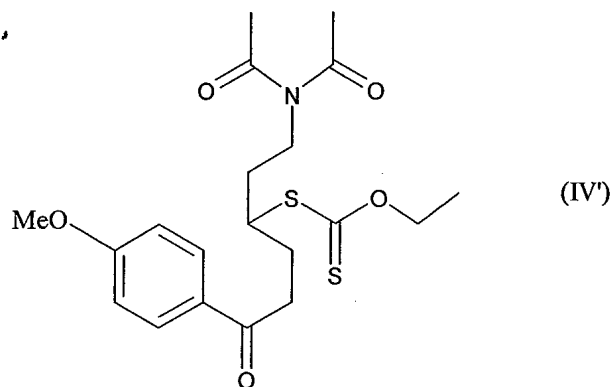
10 en el que X representa un átomo de halógeno (preferentemente Cl o Br), sometiéndose dicho compuesto de fórmula (VI'') a una reacción de desprotección de la amina y se hace reaccionar con anhídrido acético para formar el compuesto de fórmula (VI^{ter}), caso particular de los compuestos de fórmula (VI) :



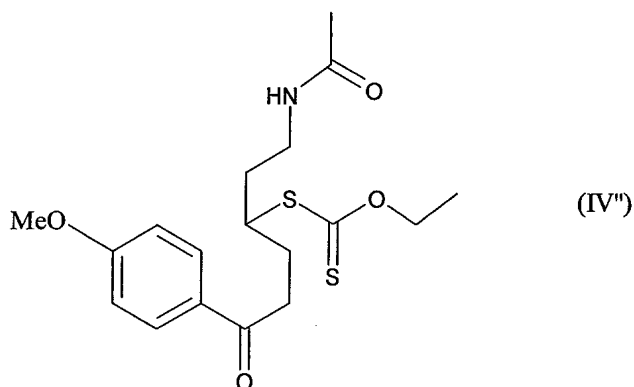
en la que X es tal como se ha definido anteriormente,
compuesto de fórmula (VI^{ter}) que se aromatiza finalmente en medio básico para dar
lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

- 5 10. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,
caracterizado porque la reacción de desprotección de la amina del compuesto de
fórmula (V), cuando ésta está protegida con un grupo ftalimida, se realiza en presencia
de borohidruro de sodio o de un agente de tipo hidrazina.
- 10 11. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 8,
caracterizado porque la etapa de aromatización del compuesto de fórmula (VII) se
realiza mediante una benzoquinona tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
(DDQ).
12. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 9,
caracterizado porque la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se hace en
presencia de una base fuerte y no nucleófila.
- 15 13. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 9,
caracterizado porque la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se hace en
presencia de una pareja alcoholato/alcohol.
- 20 14. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13,
caracterizado porque la aromatización del compuesto de fórmula (VI^{ter}) se hace en
presencia de la pareja *terc*-butilato de potasio/*terc*-butanol o de la pareja 3-metil-3-
pentilato de potasio/3-metil-3-pentanol.
15. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,
caracterizado porque se realiza la adición de un compuesto de fórmula (II) con un

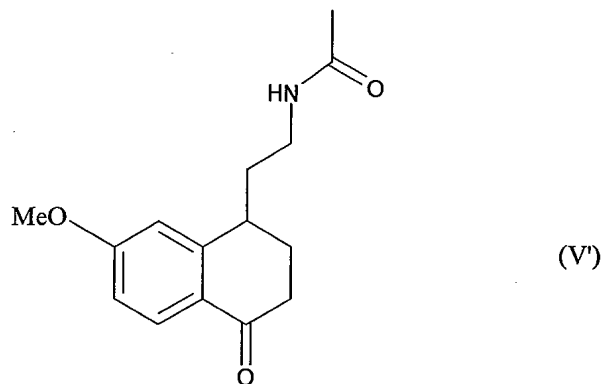
compuesto de fórmula (III) en el que R' y R'' representan cada uno un grupo metilo para dar lugar al aducto de fórmula (IV') :



el cual se somete a una reacción de desprotección en presencia de una base (tal como trietilamina) para proporcionar el compuesto de fórmula (IV'') que se aísla opcionalmente:



dicho compuesto de fórmula (IV'') experimenta una reacción de ciclación en presencia de un cebador radicalario para dar lugar al compuesto de fórmula (V'), caso particular de los compuestos de fórmula (V) :



el cual se transforma en halogenuro vinílico y se somete a una reacción de aromatización para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido.

5 **16.** Compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 1 útil como intermedio de síntesis de la agomelatina de fórmula (I).

17. Compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 16 elegido entre los compuestos siguientes:

- 10 - 2-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- *N*-[2-(7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

18. Utilización del compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 16 ó 17 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).

19. Compuesto de fórmula (VI) según la reivindicación 1 útil como intermedio de síntesis de la agomelatina de fórmula (I).

15 **20.** Compuesto de fórmula (VI) según la reivindicación 19 elegido entre los compuestos siguientes:

- 20 - 2-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- 2-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona,
- *N*-[2-(4-cloro-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,
- *N*-[2-(4-bromo-7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida,
- *N*-[2-(7-metoxi-1,2-dihidro-1-naftalenil)etil]acetamida.

21. Utilización de un compuesto de fórmula (VI) según la reivindicación 19 ó 20 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).

22. Compuesto de fórmula (VII) según la reivindicación 8 útil como intermedio de síntesis de la agomelatina de fórmula (I).

23. Utilización del compuesto de fórmula (VII) según la reivindicación 22 en la síntesis de la agomelatina de fórmula (I).

5 24. Procedimiento de síntesis de la agomelatina según la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (V) caracterizado porque el compuesto de fórmula (V) se obtiene según el procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones 1 a 7.

10 25. Procedimiento de síntesis de la agomelatina según la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (VI) caracterizado porque el compuesto de fórmula (VI) se obtiene según el procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones 1 a 7 ó 9.

26. Procedimiento de síntesis de la agomelatina según la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (VII) caracterizado porque el compuesto de fórmula (VII) se obtiene según el procedimiento de síntesis según la reivindicación 8 u 11.

85

ANEXO No. 9

COPIA DE LA BUSQUEDA INTERNACIONAL EN FRANCES Y SU TRADUCCION AL ESPAÑOL

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 20098 - P9	POUR SUITE À DONNER voir le formulaire PCT/ISA/220 et, le cas échéant, le point 5 ci-après.	
Demande internationale n° PCT/FR2012/000004	Date du dépôt international (jour/mois/année) 04/01/2012	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 05/01/2011
Déposant LES LABORATOIRES SERVIER		

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

Ce rapport de recherche internationale comprend 4 feuilles.

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

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base

- ☒ de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée
☐ d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante _____, qui est la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (règles 12.3.a) et 23.1.b))

b. ☐ Le présent rapport de recherche internationale a été établi en prenant en considération la **rectification d'une erreur évidente** autorisée par ou notifiée à la présente administration vertu de la règle 91 (Règle 43.6bis(a)).

c. ☐ En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale, (le cas échéant), voir le cadre n° I.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre n° II).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre n° III).

4. En ce qui concerne le **titre**,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
☐ le texte a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
☐ le texte, reproduit dans le cadre n° IV, a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale conformément à la règle 38.2(b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration chargée de la recherche internationale dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

6. En ce qui concerne les **dessins**,

a. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la figure n° _____

- ☐ proposée par le déposant
☐ proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que le déposant n'a pas proposé de figure
☐ proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que cette figure caractérise mieux l'invention

b. ☐ Aucune des figures n'est publiée avec l'abrégé

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
 PCT/FR2012/000004

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07C233/18 C07C231/14 C07D209/48 C07C233/31 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D C07C		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 1 564 202 A1 (LES LABORATOIRES SERVIER [FR]) 17 août 2005 (2005-08-17) cité dans la demande pages 2-5; revendication 1; exemples 1,2 -----	1-26
A	EP 0 447 285 A1 (ADIR ET COMPAGNIE [FR]) 18 septembre 1991 (1991-09-18) cité dans la demande preparation 1; exemple 1; revendications 10,27 -----	1-26
A	EP 2 151 428 A1 (LES LABORATOIRES SERVIER [FR]) 10 février 2010 (2010-02-10) pages 2-4; revendications 1,8; exemples 1,2 ----- -/--	1-26
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 16 mars 2012		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 27/03/2012
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Ladenburger, Claude

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	E. FOURMAINTRAUX ET AL: "Tetrahydronaphthalenic derivatives as new agonist and antagonist ligands for melatonin receptors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 6, no. 1, 1998, pages 9-13, XP002074450, ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/S0968-0896(97)00175-2 schema 1; composé 4 -----	16-23



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2012/000004

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1564202	A1	17-08-2005	AP 1839 A	10-04-2008
			AR 047741 A1	15-02-2006
			AT 407921 T	15-09-2008
			AU 2005200616 A1	01-09-2005
			AU 2010207746 A1	26-08-2010
			BR PI0500393 A	27-09-2005
			CA 2495967 A1	13-08-2005
			CN 1680284 A	12-10-2005
			CN 101041629 A	26-09-2007
			CR 7680 A	23-09-2008
			CU 23515 A3	19-05-2010
			DK 1564202 T3	15-12-2008
			EC SP055601 A	22-11-2005
			EP 1564202 A1	17-08-2005
			ES 2314588 T3	16-03-2009
			FR 2866335 A1	19-08-2005
			GE P20074133 B	25-06-2007
			HK 1078563 A1	21-09-2007
			HK 1107081 A1	24-12-2010
			HR 20080537 T3	31-12-2008
			IL 166815 A	29-04-2010
			JP 4316517 B2	19-08-2009
			JP 2005247844 A	15-09-2005
			KR 20060042943 A	15-05-2006
			MA 27518 A1	01-09-2005
			MX PA05001637 A	19-08-2005
			MY 138452 A	30-06-2009
			NZ 538191 A	23-12-2005
			PT 1564202 E	22-10-2008
			SG 114703 A1	28-09-2005
			SI 1564202 T1	31-12-2008
			UA 78825 C2	25-04-2007
			US 2005182276 A1	18-08-2005
			US 2007197829 A1	23-08-2007
			UY 28747 A1	31-10-2005
			WO 2005077887 A1	25-08-2005
			ZA 200501257 A	01-09-2005

EP 0447285	A1	18-09-1991	AT 89263 T	15-05-1993
			AU 634350 B2	18-02-1993
			CA 2036876 A1	28-08-1991
			DE 69100079 D1	17-06-1993
			DE 69100079 T2	09-12-1993
			DE 122009000040 I1	05-11-2009
			DK 0447285 T3	16-08-1993
			EP 0447285 A1	18-09-1991
			ES 2059069 T3	01-11-1994
			FR 2658818 A1	30-08-1991
			HK 57197 A	09-05-1997
			IE 910640 A1	28-08-1991
			JP 2624901 B2	25-06-1997
			JP 7048331 A	21-02-1995
			LU 91587 A9	22-09-2009
			NL 300396 I1	01-10-2009
			OA 9482 A	15-11-1992
			PT 96890 A	31-10-1991
			US 5194614 A	16-03-1993
			US 5225442 A	06-07-1993

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2012/000004

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		US 5318994 A	07-06-1994
		ZA 9101403 A	27-11-1991
EP 2151428	A1 10-02-2010	AT 548345 T	15-03-2012
		AU 2009203105 A1	25-02-2010
		BR P10902825 A2	26-04-2011
		CA 2674760 A1	05-02-2010
		CN 101643434 A	10-02-2010
		CO 6120150 A1	29-01-2010
		CO 6120163 A1	29-01-2010
		CR 10960 A	14-09-2009
		EA 200900946 A1	30-04-2010
		EC SP099560 A	31-03-2010
		EP 2151428 A1	10-02-2010
		FR 2934859 A1	12-02-2010
		JP 2010059153 A	18-03-2010
		KR 20100017069 A	16-02-2010
		MA 31416 B1	01-06-2010
		NZ 578825 A	24-12-2010
		PE 02622010 A1	10-04-2010
		SG 158836 A1	26-02-2010
		SV 2009003343 A	01-02-2010
		TW 201008899 A	01-03-2010
		US 2010036162 A1	11-02-2010
		UY 32012 A	29-01-2010
		WO 2010015745 A1	11-02-2010
		ZA 200905335 A	26-05-2010

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario 20098-P9	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN	Véase formulario PCT/ISA/220 y, en su caso, el punto 5 a continuación
Solicitud internacional n° PCT/FR2012/000004	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 04/01/2012	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 05/01/2011
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER		

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

Este informe de búsqueda internacional comprende un total de 4 hojas.

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

1. Base del informe

- a. En lo que se refiere al idioma, la búsqueda internacional se ha realizado sobre la base
- ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el que se presentó
 - ☐ de una traducción de la solicitud internacional en el siguiente idioma _____, que es el idioma de una traducción remitida con el objeto de la búsqueda internacional (Reglas 12.3.a) y 23.1.b))
- b. ☐ El presente informe de búsqueda internacional se ha establecido tomando en consideración la rectificación de un error evidente autorizado por o notificado a la presente administración en virtud de la regla 91 (regla 43.6bis(a)).
- c. ☐ En lo que se refiere a las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos descritas en la solicitud internacional véase el Recuadro I.

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

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

4. Con respecto al título,

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

5. Con respecto al resumen,

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

6. Con respecto a los dibujos,

- a. la figura de los dibujos a publicar junto con el resumen de la Figura n° _____
- ☐ propuesta por el solicitante
 - ☐ propuesta por la administración encargada de la búsqueda internacional, por no haber propuesto el solicitante ninguna figura.
 - ☐ propuesta por la administración encargada de la búsqueda internacional, por caracterizar mejor, esta figura, la invención.
- b. ☐ Con el resumen no se publica ninguna figura

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

N° de solicitud internacional
PCT/FR2012/000004

A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA OBJETO

INV. C07C233/18 C07C231/14 C07D209/48 C07C233/31
ADD.

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

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de la clasificación)
C07D C07C

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

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	EP 1 564 202 A1 (LES LABORATOIRES SERVIER [FR]) 17 agosto 2005 (2005-08-17) citado en la solicitud páginas 2-5; reivindicación 1; ejemplos 1, 2 -----	1-26
A	EP 0 447 285 A1 (ADIR ET COMPAGNIE [FR]) 18 septiembre 1991 (1991-09-18) citado en la solicitud preparación 1; ejemplo 1; reivindicaciones 10,27 -----	1-26
A	EP 2 151 428 A1 (LES LABORATOIRES SERVIER [FR]) 10 febrero 2010 (2010-02-10) páginas 2-4; reivindicaciones 1,8; ejemplos 1,2 ----- -/--	1-26

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Véase el anexo de la familia de patentes.

* Categorías especiales de los documentos citados:

- "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante
- "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior
- "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)
- "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio
- "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

- "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención
- "X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado
- "Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
- "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional

16 marzo 2012

Fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional

27/03/2012

Nombre y dirección postal de la administración encargada de la búsqueda internacional

Oficina europea de patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70)340-2040,
Fax: (+31-70)340-3016

Funcionario autorizado

Ladenburger, Claude

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Nº de solicitud internacional
PCT/FR2012/000004

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	E. FOURMAINTRAUX ET AL: "Tetrahydronaphthalenic derivatives as new agonist and antagonist ligands for melatonin receptors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 6, N° 1, 1998, páginas 9-13, XP002074450, ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/S0968-0896(97)00175-2 esquema 1; compuesto 4 -----	16-23

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de las familias de patentes

No. de solicitud internacional

PCT/FR2012/000004

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)	Fecha de publicación
EP 1564202	A1	17-08-2005	AP 1839 A 10-04-2008
			AR 047741 A1 15-02-2006
			AT 407921 T 15-09-2008
			AU 2005200616 A1 01-09-2005
			AU 2010207746 A1 26-08-2010
			BR PI0500393 A 27-09-2005
			CA 2495967 A1 13-08-2005
			CN 1680284 A 12-10-2005
			CN 101041629 A 26-09-2007
			CR 7680 A 23-09-2008
			CU 23515 A3 19-05-2010
			DK 1564202 T3 15-12-2008
			EC SP055601 A 22-11-2005
			EP 1564202 A1 17-08-2005
			ES 2314588 T3 16-03-2009
			FR 2866335 A1 19-08-2005
			GE P20074133 B 25-06-2007
			HK 1078563 A1 21-09-2007
			HK 1107081 A1 24-12-2010
			HR 20080537 T3 31-12-2008
			IL 166815 A 29-04-2010
			JP 4316517 B2 19-08-2009
			JP 2005247844 A 15-09-2005
			KR 20060042943 A 15-05-2006
			MA 27518 A1 01-09-2005
			MX PA05001637 A 19-08-2005
			MY 138452 A 30-06-2009
			NZ 538191 A 23-12-2005
			PT 1564202 E 22-10-2008
			SG 114703 A1 28-09-2005
			SI 1564202 T1 31-12-2008
			UA 78825 C2 25-04-2007
			US 2005182276 A1 18-08-2005
			US 2007197829 A1 23-08-2007
			UY 28747 A1 31-10-2005
			WO 2005077887 A1 25-08-2005
			ZA 200501257 A 01-09-2005
EP 0447285	A1	18-09-1991	AT 89263 T 15-05-1993
			AU 634350 B2 18-02-1993
			CA 2036876 A1 28-08-1991
			DE 69100079 D1 17-06-1993
			DE 69100079 T2 09-12-1993
			DE 122009000040 I1 05-11-2009
			DK 0447285 T3 16-08-1993
			EP 0447285 A1 18-09-1991
			ES 2059069 T3 01-11-1994
			FR 2658818 A1 30-08-1991
			HK 57197 A 09-05-1997
			IE 910640 A1 28-08-1991
			JP 2624901 B2 25-06-1997
			JP 7048331 A 21-02-1995
			LU 91587 A9 22-09-2009
			NL 300395 I1 01-10-2009
			OA 9482 A 15-11-1992
			PT 96890 A 31-10-1991
			US 5194614 A 16-03-1993
			US 5225442 A 06-07-1993

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de las familias de patentes

No. de solicitud internacional

PCT/FR2012/000004

Documento de patente citado en el informe de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)		Fecha de publicación
			US	5318994 A	07-06-1994
			ZA	9101403 A	27-11-1991

EP 2151428	A1	10-02-2010	AT	548345 T	15-03-2012
			AU	2009203105 A1	25-02-2010
			BR	PI0902825 A2	26-04-2011
			CA	2674760 A1	05-02-2010
			CN	101643434 A	10-02-2010
			CO	6120150 A1	29-01-2010
			CO	6120163 A1	29-01-2010
			CR	10960 A	14-09-2009
			EA	200900946 A1	30-04-2010
			EC	SP099560 A	31-03-2010
			EP	2151428 A1	10-02-2010
			FR	2934859 A1	12-02-2010
			JP	2010059153 A	18-03-2010
			KR	20100017069 A	16-02-2010
			MA	31416 B1	01-06-2010
			NZ	578825 A	24-12-2010
			PE	02622010 A1	10-04-2010
			SG	158836 A1	26-02-2010
			SV	2009003343 A	01-02-2010
			TW	201008899 A	01-03-2010
			US	2010036162 A1	11-02-2010
			UY	32012 A	29-01-2010
			WO	2010015745 A1	11-02-2010
			ZA	200905335 A	26-05-2010

92

ANEXO No. 10

**OTROS DOCUMENTOS OMPI EN FRANCES CON SU TRADUCCION
AL ESPAÑOL**

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

ADVANCE E-MAIL

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

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

(règle 47.1.c) du PCT)

Destinataire :

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

REÇU LE

21 AOÛT 2012

Date d'expédition (jour/mois/année)

09 août 2012 (09.08.2012)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
20098-P9

AVIS IMPORTANT

Demande internationale n°
PCT/FR2012/000004

Date du dépôt international (jour/mois/année)
04 janvier 2012 (04.01.2012)

Date de priorité (jour/mois/année)
05 janvier 2011 (05.01.2011)

Déposant

LES LABORATOIRES SERVIER etc

- ATTENTION** : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1^{er} avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) **s'applique**, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Deuxième avis supplémentaire) (qui sera émis à bref délai après l'expiration du délai de 28 mois à compter de la date de priorité).
- Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1^{er} avril 2002 **ne s'applique pas** – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93bis.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous :
12 juillet 2012 (12.07.2012)

Aucun

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

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

LU, TZ, UG

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

4. DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale

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

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

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

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

Fonctionnaire autorisé

Simin Baharlou

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

courriel : pt09.pct@wipo.int



ADVANCE E-MAIL

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

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

(règle 47.1.c) du PCT)

Destinataire :

Reçu le

30 MAI 2013

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

Date d'expédition (jour/mois/année)

10 mai 2013 (10.05.2013)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

20098-P9

AVIS IMPORTANT

Demande internationale n°

PCT/FR2012/000004

Date du dépôt international (jour/mois/année)

04 janvier 2012 (04.01.2012)

Date de priorité (jour/mois/année)

05 janvier 2011 (05.01.2011)

Déposant

LES LABORATOIRES SERVIER etc

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

2. Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **s'applique** – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93bis.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous : 12 juillet 2012 (12.07.2012)

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

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

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

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

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

4. DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale

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

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

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

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

Fonctionnaire autorisé

Simin Baharlou

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

courriel : pt09.pct@wipo.int

95

CORREO ELECTRÓNICO ADELANTADO

Emisor : la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

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

Destinatario :

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

(regla 47.1.c) del PCT)

Fecha de emisión (día/mes/año) 09 de agosto de 2012 (09.08.2012)		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Referencia del expediente del solicitante o del representante 20098-P9		
Solicitud internacional n° PCT/FR2012/000004	Fecha de la solicitud internacional (día/mes/año) 04 de enero de 2012 (04.01.2012)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 05 de enero de 2011 (05.01.2011)
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER etc		

1. **ATENCIÓN:** Para cualquier oficina designada a la que **aplique** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 (30 meses a contar desde la fecha de prioridad), se ruega referirse al formulario PCT/IB/308 (Segunda notificación suplementaria) (que se emitirá en un breve plazo después de expirar el plazo de 28 meses a contar desde la fecha de prioridad).
2. Por la presente se notifica que la oficina o las oficinas designadas siguientes – a las que **no aplica** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 – han solicitado que la comunicación de la solicitud internacional, prevista en el artículo 20, se efectúe conforme a la regla 93bis.1. La Oficina internacional ha dirigido esta comunicación en la fecha indicada a continuación:
12 de julio de 2012 (12.07.2012)

Ninguna

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

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

LU, TZ, UG

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

4. PLAZO para el comienzo de la fase nacional

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

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

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

Oficina internacional de la OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza	Funcionario autorizado Simin Baharlou
no de fax +41 22 338 82 70	Correo electrónico: pt09.pct@wipo.int

Formulario PCT/IB/308 (Primera notificación) (enero 2004)

CORREO ELECTRÓNICO ADELANTADO

Emisor : la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

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

(regla 47.1.c) del PCT)

Destinatario :

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

Fecha de emisión (día/mes/año) 10 de mayo de 2013 (10.05.2013)		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Referencia del expediente del solicitante o del representante 20098-P9			
Solicitud internacional n° PCT/FR2012/000004	Fecha de la solicitud internacional (día/mes/año) 04 de enero de 2012 (04.01.2012)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 05 de enero de 2011 (05.01.2011)	
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER etc			

1. **ATENCIÓN:** Para cualquier oficina designada a la que **no aplique** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 (30 meses a contar desde la fecha de prioridad), se ruega referirse al formulario PCT/IB/308(Primera notificación) emitida anteriormente.
2. Por la presente se notifica que la oficina o las oficinas designadas siguientes – a las que **aplica** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 – han solicitado que la comunicación de la solicitud internacional, prevista en el artículo 20, se efectúe conforme a la regla 93bis.1. La Oficina internacional ha dirigido esta comunicación en la fecha indicada a continuación:
12 de julio de 2012 (12.07.2012)

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

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

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

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

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

4. PLAZO para el comienzo de la fase nacional

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

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

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

Oficina internacional de la OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza no de fax +41 22 338 82 70	Funcionario autorizado Simin Baharlou Correo electrónico: pt09.pct@wipo.int
--	--

Formulario PCT/IB/308(Segunda notificación suplementaria) (enero 2004)

ANEXO No. 11

**COMPROBANTES DE PAGO DE TASA OFICIAL POR SOLICITUD DE
PCT + 16 REIVINDICACIONES ADICIONALES**

NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0063251

Bogotá D.C., Junio 27 de 2013 - 08:03:30

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA. NI 830.042.424

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	26062013	26/06/2013	1.780.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	557251515	26/06/2013	285.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	557254471	19/06/2013	125.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-156553-00000-0000
Fecha: 2013-07-03 12:38:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

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 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 27 de 2013 - 08:03:31

99

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0063253

Bogotá D.C., Junio 27 de 2013 - 08:03:30

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA. NI 830.042.424

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	26062013	26/06/2013	1.780.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	557251515	26/06/2013	285.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	557254471	19/06/2013	125.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
16 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	480.000.00
			\$480.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-156553- -00000-0000

Fecha: 2013-07-03 12:38:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

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 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 27 de 2013 - 08:03:31

100



No. 13-156553- -00000-0000

Fecha: 2013-07-03 12:38:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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