

Bogotá D.C., 20 de Noviembre de 2012

Doctor:

José Luis Salazar López

Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
Ciudad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-080222- -00006-0000
Fecha: 2012-11-21 15:09:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 523 RESPUESTA Folios: 20

Referencia: Contestación a requerimiento Oficio No. 15101

Radicado No.: 2009 - 080222

Patente de Invención: NUEVO PROCEDIMIENTO DE SINTESIS
DE LA AGOMELATINA

NATALIA CABRERA MARTINEZ, domiciliada en ésta ciudad, identificada con cedula de ciudadanía No. 52.961.772 de Bogotá portadora de la tarjeta profesional No. 198.677 del C.S. de la J., en mi calidad de apoderada de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, de acuerdo a sustitución de poder que obra en el expediente No. 12 – 95636, por medio de la presente me dirijo a Usted para dar respuesta al requerimiento de la referencia dentro del término concedido.

I. PERSONERIA JURIDICA

Solicito con el debido respeto se me reconozca personería jurídica para actuar como apoderada de LES LABORATOIRES SERVIER dentro del presente tramite, conforme a la sustitución de poder que obra en el Expediente No. 12 – 95636.

II. CONTESTACION REQUERIMIENTO

1. Del Nivel Inventivo:

El Examinador objeta el nivel inventivo del presente caso sobre la base de los siguientes documentos:

D1: EP 1564202

D2: FR 1141276

D3: US 3,062,869

Estos documentos también se citaron en el informe de búsqueda internacional. A continuación los argumentos que apoyan la patentabilidad de nuestra invención:

➤ Con respecto a D1: EP 1564202:

El examinador cita D1 como un documento que destruye la altura inventiva de la solicitud de patente, debido a algunas similitudes en el proceso, particularmente las etapas que implican la transformación del compuesto (II) en la agomelatina. En general, esta técnica anterior describe los accesos a la agomelatina en cuatro etapas a partir de 7-metoxi-1-tetralona. Este proceso incluye una etapa de formación de (7-metoxi-1-naftil) acetonitrilo, que se aísla y adicionalmente se transforma en clorhidrato de 2-(7-metoxi-1-naftil) etanamina, esta última ha sido convertida en la agomelatina. En la presente solicitud, se hace posible la obtención de agomelatina a escala industrial en una sola etapa, a partir de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo, en excelentes rendimientos de más de 85%. En resumen, este nuevo proceso permite producir la agomelatina en sólo 3 pasos a partir de 7-metoxi-tetralona sin aislar el derivado de amina.

Por consiguiente, la presente invención es inventiva debido a que permite ahorrar un paso en el proceso industrial para la síntesis de la agomelatina, mientras se mantienen las características de la forma cristalina que se describe en D1 de una manera reproducible y se minimiza la formación de impurezas de modo que el compuesto resultante de fórmula (I) puede ser utilizado como un medicamento.

Esta última ventaja está lejos de ser evidente basados en D1 y en el conocimiento general de la persona experta en la técnica. Por lo general, al no aislar y/o purificar los compuestos intermedios de un proceso de síntesis, el experto en la técnica espera enfrentar problemas en términos de rendimiento global y pureza química.

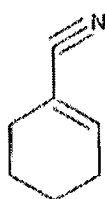
En efecto, cuando hay muchos reactivos en la mezcla, la posibilidad de reacciones cruzadas no deseadas o formación de impurezas se eleva, especialmente cuando están involucrados una cantidad industrial de reactivos. En el presente caso, las condiciones de funcionamiento que se han desarrollado hacen posible minimizar la formación del producto secundario principal de la reacción: N,N-bis[2-(7-metoxi-1-

naftil)etil]acetamida, que se origina a partir de la dimerización entre dos intermedios de reacción (véase la página 4, línea 8). El experto en la técnica que desea desarrollar un procedimiento industrialmente aplicable, no estaría estimulado a llevar a cabo una reacción de un "solo-reactor" sin aislar y/o purificar el compuesto intermedio formado. Aquí, la agomelatina se obtiene con una pureza química superior al 99% sin ninguna pérdida en el rendimiento a pesar de la supresión de una etapa de síntesis en comparación con D1. En otras palabras, el proceso alternativo del presente caso permite ahorrar tiempo y reducir el costo final de la síntesis de la agomelatina, tal resultado no podría ser anticipado definitivamente por la técnica anterior.

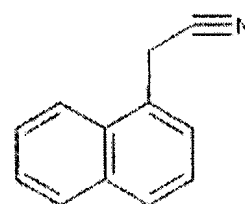
Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 1 es inventivo con respecto a D1 y así son las materias sujeto de las nuevas reivindicaciones dependientes 2-5.

➤ Con respecto a D2: FR1141276:

El sustrato descrito en D2 es muy diferente del sustrato de la invención:



Sustrato descrito en el documento FR
1141276



Sustrato de la invención

En D2 el grupo nitrilo se inserta en un ciclo no-aromático y que está conjugado con el doble-enlace del cíclico, que no es el caso en la presente invención. Por lo tanto, la reactividad química diferente se prevé entre los dos grupos nitrilo en ambos casos. Más precisamente, D2 se refiere a la reducción de un doble-enlace cíclico así como la reducción de la función nitrilo al mismo tiempo. Por lo tanto, no hay nada para comparar con el proceso reivindicado en la presente solicitud de patente, en el que la etapa de reducción se refiere a la transformación de un sustrato aromático que tiene un grupo nitrilo en la acetamida correspondiente con una reacción de "un-paso". Además, los compuestos obtenidos de acuerdo con el proceso no tienen la intención de ser administrados directamente como un medicamento, sino más bien para ser utilizados como material de partida en el campo industrial diversos (véase el final de la primera columna). Los requisitos

sobre el perfil de impurezas no son tan importantes en comparación con el caso presente, donde la amina primaria monoacilada que se sintetiza es el producto final que se utiliza para tratamiento terapéutico.

Por consiguiente, el perfil de impurezas excelente de la agomelatina obtenida con el proceso de la presente invención no se puede anticipar por los conocimientos técnicos descritos en D2 debido a las diferentes estructuras de los dos sustratos representados anteriormente.

➤ Con respecto a D3: US 3,062,869:

D3 describe la reducción de fenilacetonitrilo en su correspondiente *N*-acetil-2-feniletilamina través de una reacción de un solo paso (véase el Ejemplo 1). Sin embargo, hay que señalar que la reducción de derivados de nitrilo de acuerdo con la parte experimental de D3 se realiza la mayor parte del tiempo en un medio que comprende sólo anhídrido acético en presencia de una base (acetato de sodio). De hecho, el anhídrido acético se utiliza simultáneamente como reactivo de acetilación y como disolvente, mientras que el proceso de la presente invención requiere necesariamente el uso de un disolvente prótico polar sobre el reactivo de acetilación (véase la reivindicación 1). Esta diferencia es crucial en relación con el perfil de impurezas de la amina primaria monoacetilada resultante. Además, sólo 11,7 g de fenilacetonitrilo se reducen en el Ejemplo 1 de D3, que está lejos de las cantidades necesarias a escala industrial. Además, está escrito en la columna 4, línea 44:

"Como intermedios en la síntesis orgánica, se utilizan aminas primarias para preparar una amplia variedad de compuestos útiles. Las acilaminas aquí suministradas son particularmente útiles en productos farmacéuticos, productos químicos agrícolas, y como formas estabilizado de aminas primarias".

Así, los compuestos obtenidos de acuerdo con el proceso descrito en D3, no tienen la intención de ser administrados directamente como un medicamento, sino más bien a ser utilizados como intermedios para la síntesis de productos útiles en diversos tipos de campos (agricultura. ...). Como es el caso para los D2, los requisitos sobre el perfil de impurezas no son tan importantes en comparación con

el presente caso, donde la amina primaria monoacilada, es decir, la agomelatina, se utilizará para el tratamiento terapéutico.

En conclusión, el perfil de impurezas excelente de la agomelatina obtenida mediante el procedimiento de la invención no podría ser anticipado definitivamente por D3, ni por D1 + D3.

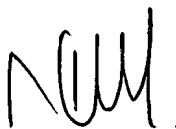
Por último les solicitamos tener en cuenta que la solicitud de patente correspondiente se ha otorgado sin ninguna modificación en los Estados Unidos (véase US2010/0036161 A1), donde la misma técnica anterior fue citada.

III. ANEXO

- Copia de la Publicación de solicitud de patente No. US2010/0036161 A1 y su traducción al español.
- Copia de la Notificación de concesión de patente y su traducción al español.
- Copia de la Notificación de referencias citadas y su traducción al español.

Recibo notificaciones en la calle 122 No. 48 – 11 de esta ciudad, en el casillero asignado al suscrito por esa entidad y/o en el correo electrónico nataliacabrera@estrategiajuridica.net.

De Usted,



Natalia Cabrera Martínez
C.C. No. 52.961.772 de Bogotá
T.P. No. 198.677 del C.S. de la J.



US 20100036161A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**
Bontempelli et al.

(10) **Pub. No.: US 2010/0036161 A1**

(43) **Pub. Date: Feb. 11, 2010**

(54) **PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF AGOMELATINE**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Aug. 5, 2008 (FR) 08.04463

(75) **Inventors:** **Pascal Bontempelli**,
Beuzeville-La-Grenier (FR); **Xavier Jalenques**,
Saint Aubin De Cretot (FR); **Jerome-Benoit Starck**,
Rueil-Malmaison (FR); **Jean-Pierre Sery**,
Pissy-Poville (FR)

Publication Classification

(51) **Int. Cl.**
C07C 231/06 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **564/124**

(57) **ABSTRACT**

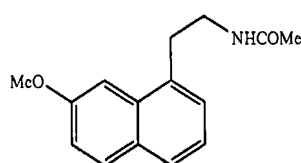
Correspondence Address:
THE FIRM OF HUESCHEN AND SAGE
SEVENTH FLOOR, KALAMAZOO BUILDING,
107 WEST MICHIGAN AVENUE
KALAMAZOO, MI 49007 (US)

Process for the industrial synthesis of the compound of formula (I)

(73) **Assignee:** **LES LABORATOIRES SERVIER**,
Suresnes (FR)

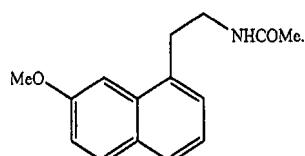
(21) **Appl. No.:** **12/462,363**

(22) **Filed:** **Aug. 3, 2009**



PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF AGOMELATINE

[0001] The present invention relates to a new process for the industrial synthesis of agomelatine, or N-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, of formula (I):



(I)

[0002] Agomelatine, or N-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, has valuable pharmacological properties.

[0003] It has, in fact, the double characteristic of being, on the one hand, an agonist of receptors of the melatonergic system and, on the other hand, an antagonist of the 5-HT_{2C} receptor. These properties provide it with activity in the central nervous system and, more especially, in the treatment of major depression, seasonal affective disorder, sleep disorders, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jet-lag, appetite disorders and obesity.

[0004] Agomelatine, its preparation and its use in therapeutics have been described in European Patent specifications EP 0 447 285 and EP 1 564 202.

[0005] In view of the pharmaceutical value of this compound, it has been important to be able to produce it using an effective industrial synthesis process which is readily transferable to the industrial scale and which provides agomelatine in a good yield and with excellent purity.

[0006] Patent specification EP 0 447 285 describes production of agomelatine in eight steps starting from 7-methoxy-1-tetralone, in an average yield of less than 30%.

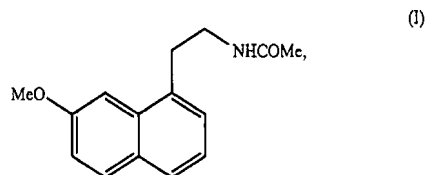
[0007] In Patent specification EP 1 564 202, the Applicant developed a new, much more effective and industrialisable synthesis route in only four steps that makes it possible to obtain agomelatine in highly reproducible manner in a well-defined crystalline form.

[0008] The Applicant has now continued his investigations and developed a new process for the synthesis of agomelatine that is even more effective than that described in the prior art: agomelatine is obtained directly starting from (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile, which makes it possible to achieve complete synthesis in only three steps starting from 7-methoxy-1-tetralone. This new process makes it possible to obtain agomelatine in reproducible manner and without requiring laborious purification, with a purity that is compatible with its use as a pharmaceutical active ingredient.

[0009] Saving one or more steps in a synthesis process is always desirable to industry because it allows a time saving, a gain in yield and, consequently, a lower final cost. However, reducing the number of steps in a synthesis procedure is not a trivial exercise, especially when industrial quantities are involved: two steps combined into one involve an increase in the number and amounts of reagents present and, owing to the increased complexity of the mixture, purification of the reaction product becomes more difficult. Finally, the probability of secondary products appearing because of the greater number of reagents that are present at the same time is very high.

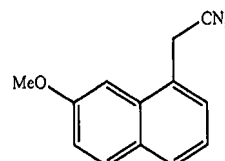
[0010] The Applicant has now developed an industrial process which makes it possible to obtain agomelatine directly, starting from (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile.

[0011] More specifically, the present invention relates to a process for the industrial synthesis of the compound of formula (I):



(I)

which process is characterised in that there is reacted (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile of formula (II):



(II)

which is subjected to reduction by hydrogen in the presence of Raney nickel in a medium comprising acetic anhydride in a polar protic medium to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

[0012] The compound of formula (I) is obtained by customary reactions of organic chemistry. The compound of formula (II) can, for example, be obtained by condensation of cyanoacetic acid with 7-methoxy-tetralone followed by oxidation of the condensation product, as described in Patent specifications EP1564204 and EP1564205.

[0013] Preferably, conversion of the compound of formula (II) into the compound of formula (I) according to the invention is carried out under a minimum pressure of 5 bars and, more preferably, is carried out using a pressure of from 10 bars to 50 bars of hydrogen.

[0014] Advantageously, conversion of the compound of formula (II) into the compound of formula (I) according to the invention is carried out at from 25° C. to 90° C. and, more especially, from 50° C. to 70° C.

[0015] The amount of Raney nickel used in the reaction converting the compound of formula (II) into the compound of formula (I) is at least 5% by weight and, more preferably, from 10% to 20% by weight.

[0016] The reaction medium for the reaction converting the compound of formula (II) into the compound of formula (I) preferably comprises one or more polar protic solvents such as ethanol, acetic acid and/or water, and more preferably ethanol and/or water. Optionally, the reaction medium additionally contains sodium acetate.

[0017] This process is especially valuable for the following reasons:

[0018] it makes it possible to obtain the compound of formula (I) on an industrial scale in a single step, starting from (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile, in excellent yields of more than 85%; this new process accordingly allows the compound of formula (I) to be produced in only 3 steps starting from 7-methoxy-tetralone;

[0019] the compound of formula (I) obtained has, in reproducible manner, the characteristics of the crystalline form described in Patent specification EP1564202;

[0020] the operating conditions that have been developed make it possible to minimise formation of the major secondary product of the reaction: N,N-bis[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, which originates from dimerisation between two reaction intermediates; a priori it was in fact very difficult—in view of the very existence of this secondary reaction which dramatically increases in magnitude when the reaction is carried out as a “one-pot” reaction—to envisage directly obtaining the compound of formula (I) starting from (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile under purity conditions that are compatible with its subsequent pharmaceutical use; lengthy and highly detailed studies of the operating conditions were necessary in order to arrive at an impurity level for the dimerised compound that is acceptable for subsequent use of the compound of formula (I) as a medicament.

[0021] The Examples hereinbelow illustrate the invention but do not limit it in any way.

EXAMPLE 1

N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

Step A: (7-Methoxy-3,4-dihydro-1-naphthyl)acetonitrile

[0022] There are introduced into a 670 litre reactor 85.0 kg of 7-methoxy-1-tetralone, 60.3 kg of cyanoacetic acid and 15.6 kg of heptanoic acid in toluene in the presence of 12.7 kg of benzylamine (or 11.0 kg of aniline). The mixture is heated at reflux. When all the starting substrate has disappeared, the solution is cooled and filtered. The precipitate obtained is washed with toluene and then the filtrate obtained is washed with 2N sodium hydroxide solution and then with water until neutrality. After evaporating off the solvent, the solid obtained is recrystallised from an ethanol/water (80/20) mixture to yield the title product in a yield of 90% and with a chemical purity of more than 99%. Melting point: 48-50° C.

Step B: (7-Methoxy-1-naphthyl)acetonitrile

[0023] There are introduced into a 670 litre reactor 12.6 kg of 5% palladium-on-carbon in toluene, which is heated at reflux; then 96.1 kg of (7-methoxy-3,4-dihydro-1-naphthyl)acetonitrile dissolved in toluene are added and also 63.7 kg of allyl methacrylate. The reaction is continued at reflux and is monitored by vapour phase chromatography. When all the starting substrate has disappeared, the reaction mixture is cooled to ambient temperature and then filtered. After evaporating off the toluene, the solid residue obtained is recrystallised from an ethanol/water (80/20) mixture to yield the title product in a yield of 91% and with a chemical purity of more than 99%.

Melting point: 83° C.

Step C:

N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

[0024] There are introduced into an 8 litre reactor 136 g of Raney nickel, 2.06 litres of ethanol and 0.23 litre of water. Whilst stirring at 70° C. and under 30 bars of hydrogen, the compound obtained in Step B (0.8 kg), dissolved in acetic anhydride (2.4 litres), is added slowly. At the end of the addition, the reaction mixture is stirred for 1 hour under hydrogen at 30 bars; the reactor is then subjected to decompression and the liquors are filtered. After concentrating the

mixture, the residue is crystallised from an ethanol/water 35/65 mixture to yield the title product in a yield of 89% and with a chemical purity of more than 99%. Melting point: 108° C.

EXAMPLE 2

Determination of the Crystalline Form of the Compound N-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide Obtained in Example 1

[0025] Data recording was carried out using the D8 high-resolution diffractometer from Bruker AXS with the following parameters: an angular range of 3°-90° in terms of 2 θ , a step of 0.01° and 30 s per step. The N-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide powder obtained in Example 1 was deposited on a transmission mounting support. The X-ray source is a copper tube ($\lambda_{CuK\alpha1}$ =1.54056 Å). The mounting includes a front monochromator (Ge(111) crystal) and an energy-resolved solid-state detector (MXP-D1, Moxtec-SEPH). The compound is well crystallised: the line width at half-height is of the order of 0.07° in terms of 2 θ .

[0026] The following parameters were accordingly determined:

- [0027] crystal structure of unit cell: monoclinic,
- [0028] unit cell parameters: a=20.0903 Å, b=9.3194 Å, c=15.4796 Å, β =108.667°
- [0029] space group: P2₁/n
- [0030] number of molecules in the unit cell: 8
- [0031] volume of the unit cell: $V_{unit\ cell}$ =2746.742 Å³
- [0032] density: d=1.13 g/cm³.

EXAMPLE 3

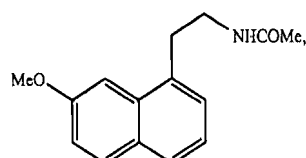
Determination, by Means of the X-ray Powder Diffraction Diagram, of the Crystalline Form of the N-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide Compound Obtained in Example 1

[0033] The crystalline form of the compound obtained in Example 1 is characterised by the following X-ray powder diffraction diagram, measured using a Siemens D5005 diffractometer (copper anticathode) and expressed in terms of interplanar distance d, Bragg's angle 2 theta, and relative intensity (expressed as a percentage in relation to the most intense line):

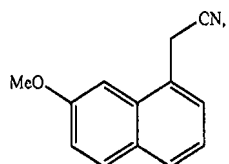
Angle 2 theta (°)	Interplanar distance d (Å)	Intensity (%)
9.26	9.544	23
10.50	8.419	13
15.34	5.771	24
17.15	5.165	100

1. A process for the synthesis of a compound of formula (I)

(I)



wherein (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile of formula (II):



(II)

is subjected to reduction by hydrogen in the presence of Raney nickel in a medium comprising acetic anhydride

in a polar protic medium to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

2. The process of claim 1, wherein the reaction is carried out under a pressure of from 10 bars to 50 bars of hydrogen.

3. The process of claim 1, wherein the reaction is carried out at from 25° C. to 90° C.

4. The process of claim 1, wherein the amount of Raney nickel used in the reaction is from 10% to 20% by weight.

5. The process of claim 1, wherein the reaction medium for the reaction comprises ethanol and/or water.

* * * * *



US 20100036161A1

(19) Estados Unidos

(12) Publicación de solicitud de patente (10) No. de Pub.: US2010/0036161 A1

Bontempelli et al.

(43) Fecha de Pub. : Febrero 11, 2010

(54) PROCESO PARA LA SINTESIS DE
AGOMELATINA

(75) Inventores: **Pascal Bontempelli**,
Beuzeville-La-Grenier (FR);
Xavier Jalenques, Saint
Aubin De Cretot (FR);
Jerome-Benoit Starck, Rueil-
Malmaison (FR); **JEAN-
PIERRE SERY**, Pissy-Poville
(FR)

Dirección de Correspondencia:
LA FIRMA DE HUESCHEN Y SAGE
SEPTIMO PISO, EDIFICIO KALAMAZOO
107 AVENIDA MICHIGAN OESTE
KALAMAZOO, MI 49007 (US)

(73) Cesionario: **LES LABORATOIRES SERVIER**,
Suresnes (FR)

(21) Número de Solicitud: **12/462,363**

(22) Presentada: **3 de agosto de 2009**

(30) Datos de solicitud de prioridad extranjera

5 de agosto de 2008 (FR)..... 08.04463

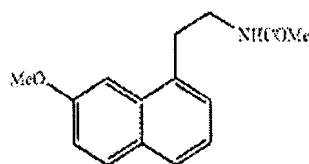
Publicación de la clasificación

(51) Clasificación Internacional
C07C 231/06 (2006.01)

(52) Clasificación US.....**564/124**

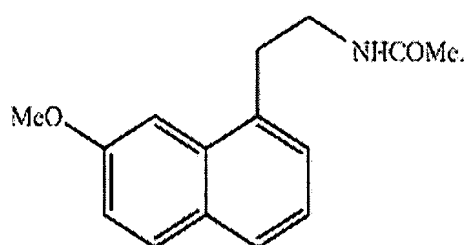
(57) **RESUMEN**

Proceso para la síntesis industrial del
compuesto de formula (I)



PROCESO PARA LA SÍNTESIS DE AGOMELATINA

[0001] La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis industrial de agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, de fórmula (I):



[0002] La agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, posee propiedades farmacológicas valiosas.

[0003] Tiene, de hecho, la doble característica de ser, por un lado, un agonista de los receptores del sistema melatoninérgico y, por otra parte, un antagonista del receptor 5-HT_{2C}. Estas propiedades le proporcionan actividad en el sistema nervioso central y, más especialmente, en el tratamiento de la depresión mayor, trastorno afectivo estacional, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnio y fatiga debido al cambio de huso horario, trastornos del apetito y la obesidad.

[0004] La agomelatina, su preparación y su utilización terapéutica han sido descritos en las especificaciones de las Patente Europeas EP 0 447 285 y EP 1 564 202.

[0005] En vista del valor farmacéutico de este compuesto, ha sido importante ser capaz de producirlo mediante un proceso de síntesis industrial eficaz, que sea fácilmente transferible a escala industrial y que proporcione la agomelatina con un buen rendimiento y con una excelente pureza.

[0006] La especificación de la patente EP 0 447 285 describe la producción de agomelatina en ocho etapas a partir de 7-metoxi-1-tetralona, con un rendimiento promedio de menos de 30%.

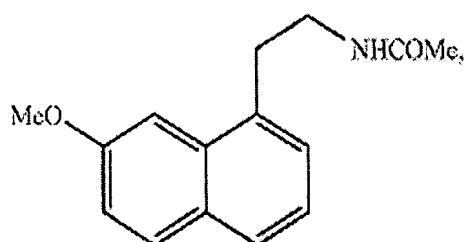
[0007] En la especificación de patente EP 1 564 202, el solicitante ha desarrollado una ruta nueva, mucho más eficaz e industrializable, en sólo cuatro pasos que hace posible la obtención de agomelatina en forma altamente reproducible en una forma cristalina bien definida.

[0008] El solicitante ha continuado sus investigaciones y ha desarrollado un nuevo procedimiento para la síntesis de la agomelatina que es aún más eficaz que el descrita en la técnica anterior: la agomelatina se obtiene directamente a partir de (7-metoxi-1-naftil) acetonitrilo, que hace posible lograr una síntesis completa en sólo tres pasos a partir de 7-metoxi-1-tetralona. Este nuevo proceso hace posible la obtención de agomelatina en forma reproducible y sin la necesidad de una purificación laboriosa, con una pureza que es compatible con su uso como un ingrediente farmacéutico activo.

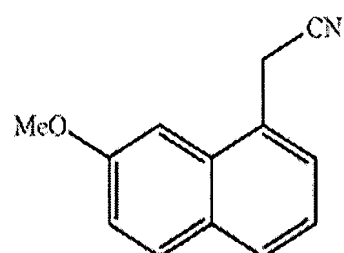
[0009] El ahorro de uno o más pasos en un proceso de síntesis es siempre deseable para la industria, ya que permite un ahorro de tiempo, una ganancia en el rendimiento y, en consecuencia, un menor costo final. Sin embargo, reducir el número de pasos de un procedimiento de síntesis no es un ejercicio trivial, especialmente cuando están involucradas cantidades industriales: dos etapas combinadas en una sola implican un aumento en el número y cantidades de reactivos presentes y, debido a la mayor complejidad de la mezcla, la purificación del producto de reacción se hace más difícil. Finalmente, la probabilidad de los productos secundarios que aparecen debido a la mayor cantidad de reactivos que están presentes al mismo tiempo es muy alta.

[0010] El solicitante ha desarrollado un proceso industrial que hace que sea posible obtener la agomelatina directamente, a partir de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo.

[0011] Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):



el procedimiento está caracterizado porque se hace reaccionar (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo de fórmula (II):



(II)

que se somete a reducción por hidrógeno en presencia de níquel Raney en un medio que comprende anhídrido acético en un medio prótico polar para dar el compuesto de fórmula (I), el cual es aislado en forma de un sólido.

[0012] El compuesto de fórmula (II) se obtiene por reacciones usuales de la química orgánica. El compuesto de fórmula (II) puede, por ejemplo, ser obtenido por condensación del ácido cianoacético con 7-metoxi-tetralona seguido por oxidación del producto de condensación, tal como se describe en las especificaciones de las patentes EP1564204 y EP1564205.

[0013] Preferiblemente, la conversión del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (I) según la invención se lleva a cabo bajo una presión mínima de 5 bares y, más preferiblemente, se lleva a cabo utilizando una presión de 10 bares a 50 bares de hidrógeno.

[0014] Ventajosamente, la conversión del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (I) según la invención se lleva a cabo a partir de 25°C a 90°C y, más especialmente, a partir de 50°C a 70°C.

[0015] La cantidad de níquel Raney utilizado en la reacción de convertir el compuesto de

fórmula (II) en el compuesto de fórmula (I) es al menos 5% en peso y, más preferiblemente, de 10% a 20% en peso.

[0016] El medio de reacción para la reacción de conversión del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (I) comprende preferiblemente uno o más disolventes polares próticos tales como etanol, ácido acético y/o agua, y más preferiblemente etanol y/o agua. Opcionalmente, el medio de reacción contiene adicionalmente acetato de sodio.

[0017] Este proceso es especialmente valioso por las siguientes razones:

[0018] que hace que sea posible obtener el compuesto de fórmula (I) a escala industrial en una sola etapa, a partir de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo, en excelentes rendimientos de más del 85%; este nuevo proceso permite en consecuencia que el compuesto de fórmula (I) sea producido en sólo 3 pasos a partir de 7-metoxi-tetralona;

[0019] el compuesto de fórmula (I) obtenido tiene, de manera reproducible, las características de la forma cristalina descrita en la especificación de la patente EP1564202;

[0020] las condiciones de operación que se han desarrollado hacen que sea posible minimizar la formación del producto secundario principal de la reacción: N,N-bis[2-(7-metoxi-1-naftil)etil] acetamida, que se origina a partir de dimerización entre dos intermediarios de la reacción; a priori era de hecho muy difícil -en vista de la existencia de esta reacción secundaria que se aumenta

dramáticamente en magnitud cuando la reacción se lleva a cabo como una reacción "un-reactor"- al contemplar directamente la obtención del compuesto de fórmula (I) a partir de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo bajo condiciones de pureza que son compatibles con su utilización farmacéutica posterior; estudios largos y muy detallados de las condiciones de funcionamiento fueron necesarios con el fin de llegar a un nivel de impureza para el compuesto dimerizado que sea aceptable para el uso posterior del compuesto de fórmula (I) como medicamento.

[0021] Los ejemplos a continuación ilustran la invención pero no la limitan en modo alguno.

EJEMPLO 1

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

Paso A: (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftil)acetonitrilo

[0022] 85,0 kg de 7-metoxi-1-tetralona se introducen en un reactor de 670 litros con 60,3 kg de ácido cianoacético y 15,6 kg de ácido heptanoico en tolueno, en presencia de 12,7 kg de bencilamina (o 11,0 kg de anilina). La mezcla se calienta a reflujo. Cuando todo el sustrato de partida ha desaparecido, la solución se enfría y se filtra. El precipitado obtenido se lava con tolueno y luego el filtrado obtenido se lava con una solución de hidróxido sódico 2N y luego con agua hasta neutralidad. Después de evaporar el solvente, el sólido obtenido se recrystaliza de una mezcla de etanol/agua (80/20) para producir el producto del título

con un rendimiento del 90% y con una pureza química de más de 99%.

Punto de fusión: 48-50°C.

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

[0023] Se introducen en un reactor de 670 litros, 12,6 kg de 5% de paladio sobre carbono en tolueno, que se calienta a reflujo; luego los 96,1 kg de (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftil)acetonitrilo se disuelve en tolueno y se añaden también 63,7 kg de metacrilato de alilo. La reacción se continúa a reflujo y se controla mediante cromatografía en fase de vapor. Cuando todo el sustrato de partida ha desaparecido, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y después se filtra. Después de evaporar el tolueno, el residuo sólido obtenido se recrystaliza en una mezcla de etanol/agua (80/20) para producir el producto del título con un rendimiento del 91% y con una pureza química de más de 99%.

Punto de fusión: 83°C.

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

[0024] Se introducen en un reactor de 8 litros, 136 g de níquel Raney, 2,06 litros de etanol y 0,23 litros de agua. Mientras se agita a 70°C y bajo 30 bares de hidrógeno, se añade lentamente el compuesto obtenido en la Etapa B (0,8 kg), disuelto en anhídrido acético (2,4 litros). Al final de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora bajo hidrógeno a 30 bares; luego el reactor se somete a descompresión y los licores se filtran. Después de concentrar la mezcla, el

residuo se cristaliza en una mezcla etanol/agua 35/65 mezcla para producir el producto del título con un rendimiento del 89% y con una pureza química de más de 99%.

Punto de fusión: 108°C.

EJEMPLO 2

Determinación de la forma cristalina del compuesto N-[2-7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida obtenido en el Ejemplo 1

[0025] La recolección de datos se realizó utilizando el difractor de Bruker AXS D8 de alta resolución con los siguientes parámetros: un intervalo angular de 3°-90°C en términos de 2 θ , un paso de 0,01° y 30 s por paso. La N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida en polvo obtenida en el Ejemplo 1 se depositó sobre un soporte de montaje de la transmisión. La fuente de rayos X es un tubo de cobre ($\lambda_{CuK_{\alpha 1}} = 1.54056 \text{ \AA}$). El montaje incluye un monocromador delantero (Ge(111) de cristal) y un detector de energía-resuelta estado-sólido (MXP-D1, Moxtec-SEPH). El compuesto está bien cristalizado: el ancho de línea a altura media es del orden de 0,07° en términos de 2 θ .

[0026] Los siguientes parámetros fueron determinados en consecuencia:

[0027] Estructura cristalina de unidad de celda: monoclinico,

[0028] parámetros de unidad de celda: a = 20.0903 Å, b = 9.3194 Å, c = 15.4796 Å, $\beta = 108.667^\circ$

- [0029] espacio grupal: P2₁ / n
- [0030] número de moléculas en la unidad de celda: 8
- [0031] volumen de la unidad de celda: V_{unidad de celda} = 2746.742 Å³
- [0032] densidad: d = 1.13 g/cm³.

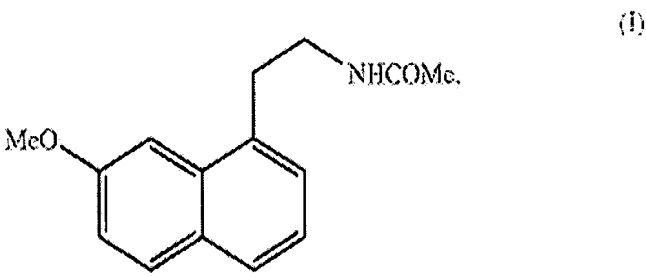
EJEMPLO 3

Determinación, por medio del diagrama de polvo de difracción de rayos X, de la forma cristalina de la N-[2-7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida. El compuesto obtenido en el Ejemplo 1

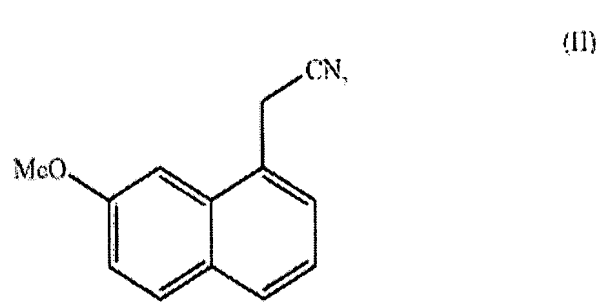
[0033] La forma cristalina del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se caracteriza por el siguiente diagrama de difracción de rayos X en polvo, medida utilizando un difractómetro (anticátodo de cobre) Siemens D5005 y expresado en términos de distancia interplanar d, ángulo de Bragg 2θ, e intensidad relativa (expresada como un porcentaje en relación con la línea más intensa):

ángulo 2 theta (°)	distancia interplanar d (Å)	Intensidad (%)
9.26	9.544	23
10.50	8.419	13
15.34	5.771	24
17.15	5.165	100

- 1. Un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I)



en donde el (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo de fórmula (II):



se somete a reducción por hidrógeno en presencia de níquel Raney en un medio que comprende anhídrido acético en un medio prótico polar para dar el compuesto de fórmula (I), el cual es aislado en forma de un sólido.

- 2. El proceso de la reivindicación 1, en donde la reacción se lleva a cabo bajo una presión de 10 bares a 50 bares de hidrógeno.
- 3. El proceso de la reivindicación 1, en donde la reacción se lleva a cabo a partir de 25°C. a 90°C.
- 4. El proceso de la reivindicación 1, en donde la cantidad de níquel Raney utilizado en la reacción es de 10% a 20% en peso.
- 5. El proceso de la reivindicación 1, en donde el medio de reacción para la reacción comprende etanol y/o agua.

* * * * *

Notice of Allowability	Application No.	Applicant(s)	
	12/462,363	BONTEMPELLI ET AL.	
	Examiner	Art Unit	
	SHAIENDRA KUMAR	1621	

-- The MAILING DATE of this communication appears on the cover sheet with the correspondence address--

All claims being allowable, PROSECUTION ON THE MERITS IS (OR REMAINS) CLOSED in this application. If not included herewith (or previously mailed), a Notice of Allowance (PTOL-85) or other appropriate communication will be mailed in due course. THIS NOTICE OF ALLOWABILITY IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS. This application is subject to withdrawal from issue at the initiative of the Office or upon petition by the applicant. See 37 CFR 1.313 and MPEP 1308.

1. ☒ This communication is responsive to 6/18/12.

2. ☐ An election was made by the applicant in response to a restriction requirement set forth during the interview on _____; the restriction requirement and election have been incorporated into this action.

3. ☒ The allowed claim(s) is/are 1-5.

4. ☒ Acknowledgment is made of a claim for foreign priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) or (f).

a) ☒ All b) ☐ Some* c) ☐ None of the:

1. ☒ Certified copies of the priority documents have been received.

2. ☐ Certified copies of the priority documents have been received in Application No. _____.

3. ☐ Copies of the certified copies of the priority documents have been received in this national stage application from the International Bureau (PCT Rule 17.2(a)).

* Certified copies not received: _____.

Applicant has THREE MONTHS FROM THE "MAILING DATE" of this communication to file a reply complying with the requirements noted below. Failure to timely comply will result in ABANDONMENT of this application. THIS THREE-MONTH PERIOD IS NOT EXTENDABLE.

5. ☐ A SUBSTITUTE OATH OR DECLARATION must be submitted. Note the attached EXAMINER'S AMENDMENT or NOTICE OF INFORMAL PATENT APPLICATION (PTO-152) which gives reason(s) why the oath or declaration is deficient.

6. ☐ CORRECTED DRAWINGS (as "replacement sheets") must be submitted.

(a) ☐ including changes required by the Notice of Draftsperson's Patent Drawing Review (PTO-948) attached

1) ☐ hereto or 2) ☐ to Paper No./Mail Date _____.

(b) ☐ including changes required by the attached Examiner's Amendment / Comment or in the Office action of Paper No./Mail Date _____.

Identifying indicia such as the application number (see 37 CFR 1.84(c)) should be written on the drawings in the front (not the back) of each sheet. Replacement sheet(s) should be labeled as such in the header according to 37 CFR 1.121(d).

7. ☐ DEPOSIT OF and/or INFORMATION about the deposit of BIOLOGICAL MATERIAL must be submitted. Note the attached Examiner's comment regarding REQUIREMENT FOR THE DEPOSIT OF BIOLOGICAL MATERIAL.

Attachment(s)

1. ☐ Notice of References Cited (PTO-892)	5. ☐ Notice of Informal Patent Application
2. ☐ Notice of Draftsperson's Patent Drawing Review (PTO-948)	6. ☐ Interview Summary (PTO-413), Paper No./Mail Date _____
3. ☐ Information Disclosure Statements (PTO/SB/08), Paper No./Mail Date _____	7. ☐ Examiner's Amendment/Comment
4. ☐ Examiner's Comment Regarding Requirement for Deposit of Biological Material	8. ☒ Examiner's Statement of Reasons for Allowance
	9. ☐ Other _____

NOTIFICACION DE CONCESIÓN	NUMERO DE SOLICITUD. 12/462,363	SOLICITANTE(S) BONTEMPELLI ET AL.	
	EXAMINADOR SHAILENDRA KUMAR	UNIDAD ART. 1621	

--La FECHA DE ENVIO de esta comunicación aparece en la cubierta con la correspondiente dirección de correspondencia--
Todas las reivindicaciones están concedidas, EL TRAMITE SOBRE LOS MERITOS ESTÀ (O PERMACENCE) CERRADO en esta solicitud. Si no se incluye aquí (o fue enviada previamente), una Notificación de concesión (PTOL-85) u otra comunicación apropiada será enviada a su debido tiempo. ESTA NOTIFICACION DE CONCESIÓN NO ES OTROGAMIENTO DE DERECHO DE PATENTE. Esta solicitud está sujeta al retiro de emisión a iniciativa de la Oficina o a solicitud del solicitante. Ver 37 CFR 1.313 y MPEP 1308.

1. ☒ Esta comunicación debe responderse el 6/18/12.

2. ☐ Una elección se ha hecho por el solicitante en respuesta de un requerimiento de restricción expuesto durante la entrevista el : _____; el requisito de restricción y la elección se han incorporado en esta acción.

3. ☒ Las reivindicación(es) otorgadas es/son 1-5.

4. ☒ Se reconoce la reivindicación de prioridad extranjera bajo 35 U.S.C. §119(a)-(d) o (f).

a) ☒ Toda b) ☐ Parte* c) ☐ Nada de:

1. ☒ Copias certificadas de los documentos de prioridad se han recibido.

2. ☐ Copias certificadas de los documentos de prioridad se han recibido en la solicitud No. _____.

3. ☐ Copias certificadas de los documentos de prioridad se han recibido en esta fase internacional de la Oficina Internacional (Regla PCT 17.2 (a)).

*Copias certificadas no recibidas: _____.

Pla solicitud No. _____.

El solicitante cuenta con TRES MESES DESDE LA "FECHA DE ENVIO" de esta comunicación para presentar una respuesta que cumpla con los requerimientos anotados a continuación. El no presentar esta respuesta resultará en el ABANDONO de esta solicitud.

ESTE PERIODO DE TRES MESES NO ES EXTENDIBLE.

5. ☐ UN JURAMENTO SUSTITUTIVO O DECLARACION debe presentarse. Note las MODIFICACIONES DEL EXAMINADOR o NOTIFICACION DE SOLICITUD DE PATENTE INFORMAL (PTO-152) adjuntas, la cual ofrece razón(es) del porque de las deficiencias del juramento o de la declaración.

6. ☐ DIBUJOS CORREGIDOS (como "hojas de reemplazo") deben presentarse.

(a) ☐ Incluyendo los cambios requeridos por la Notificación de la Revisión del borrador de Dibujos de Patente (PTO-948) adjunta

1) ☐ adjunta o 2) ☐ en papel No./Fecha de envío _____. Persona s

(b) ☐ Incluyendo los cambios requeridos por las Modificaciones del Examinador adjuntas/ Comentarios o en la Acción Oficial en papel No./Fecha de envío _____.

Identificar indicios como el número de solicitud (ver 37 CFR 1.84(C)) deben escribirse al frente de los dibujos (no atrás) de cada hoja. Las hoja(s) de reemplazo deben estar marcadas como tal en el encabezado de acuerdo con 37 CFR 1.121(d).

7. ☐ DEPOSITO DE y/o INFORMACION acerca del depósito de MATERIAL BIOLOGICO deben presentarse. Note los comentarios del Examinador adjuntos con respecto a REQUERIMIENTO PARA DEPOSITO DE MATERIAL BIOLOGICO.

Adjunto(s)

1. ☐ Notificación de Referencias Citadas (PTO-892).	5. ☐ Notificación de Solicitud de Patente Informal
2. ☐ Notificación de Referencias Revisión del borrador de Dibujos de Patente (PTO-948)	6. ☐ Resumen de la entrevista (PTO-413), Numero de documento./Fecha de envío _____
3. ☐ Declaraciones de Divulgación de Información (PTO/SB/08/), Numero de documento./Fecha de envío _____	7. ☐ Comentarios/Modificaciones del Examinador
4. ☐ Comentarios del Examinador sobre requerimiento para deposito de material biológico.	8. ☒ Declaración de las razones del Examinador para otorgamiento
	9. ☐ Otros _____

Notice of References Cited	Application/Control No. 12/462,363	Applicant(s)/Patent Under Reexamination BONTEMPELLI ET AL.	
	Examiner SHAILENDRA KUMAR	Art Unit 1621	Page 1 of 1

U.S. PATENT DOCUMENTS					
*		Document Number Country Code-Number-Kind Code	Date MM-YYYY	Name	Classification
*	A	US-2005/0182276 A1	08-2005	Souvie et al.	564/123
	B	US-			
	C	US-			
	D	US-			
	E	US-			
	F	US-			
	G	US-			
	H	US-			
	I	US-			
	J	US-			
	K	US-			
	L	US-			
	M	US-			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS						
*		Document Number Country Code-Number-Kind Code	Date MM-YYYY	Country	Name	Classification
	N					
	O					
	P					
	Q					
	R					
	S					
	T					

NON-PATENT DOCUMENTS		
*		Include as applicable: Author, Title Date, Publisher, Edition or Volume, Pertinent Pages)
	U	
	V	
	W	
	X	

18

Receipt date: 08/03/2009

12462363 - GAU: 1621

PTO-1449	ATTY. DOCKET NO. SERVIER 559	SERIAL NO.
LIST OF PRIOR ART CITED BY APPLICANT	APPLICANT Pascal BONTEMPELLI, et al.	
SHEET _1_ OF _1_	FILING DATE	GROUP

U.S. PATENT DOCUMENTS

Examiner Initial	DOCUMENT NUMBER	DATE	NAME	CLASS	SUB- CLASS	FILING DATE IF APPROPRIATE
/S.K./	3,062,869	6 NOV 1962	Francis GOULD, et al.			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

	DOCUMENT NUMBER	DATE	COUNTRY	CLASS	SUB- CLASS	TRANSLATION	
						YES	NO
/S.K./	1564202	17 AUG 2005	EP				
/S.K./	1141276	29 AUG 1957	FR				

OTHER PRIOR ART

/S.K./	W.H. Carothers, et al., "The preparation of some primary amines by the catalytic reduction of nitriles" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Vol. 47, No. 12, Pg. 3051-3057, 1925.		
/S.K./	French Preliminary Search Report for FR0804463 of March 11, 2009.		
EXAMINER	/Shailendra Kumar/	DATE CONSIDERED	01/13/2012
*EXAMINER: Initial if reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609; Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.			

Notificación de las referencias citadas	Aplicación de control No. 12/462, 363	solicitantes de patentes con arreglo a nuevo examen BONTEMPELLI ET AL.	
	Examinador SHAILENDRA KUMAR	Art Unidad 1621	Página 1 de 1

DOCUMENTOS DE PATENTE U.S

*		Número del documento Código del país- Número- Tipo de código	Fecha Mes Año	Nombre	Clasificación
*	A	US-2005/0182276 A1	08-2005	Souvie et al	564/123

