

Bogotá D.C., 4 de abril de 2013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080222- -00010-0000

Fecha: 2013-04-05 08:29:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 10

Doctor:

Pablo Felipe Robledo del Castillo

Superintendente de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
Ciudad

Radicación No. 09 - 80222

**Patente: NUEVO PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE
AGOMELATINA**

Recurso de Reposición

NATALIA CABRERA MARTINEZ, domiciliada en ésta ciudad, identificada con cédula 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**, por medio del presente escrito y estando dentro del término legal, me dirijo a Usted para presentar **RECURSO DE REPOSICION** contra la Resolución No. 5247 del 19 de Febrero de 2013, mediante el cual se negó el privilegio de la patente de invención de la referencia y en concordancia con ello solicito lo siguiente:

I. PETICIONES

Respetuosamente solicito que se revoque totalmente la Resolución No. 5247 del 19 de Febrero de 2013 y en consecuencia:

1. Solicito que se revoque el artículo primero de la resolución recurrida y consecuencia se declare infundada la oposición presentada por la sociedad GYNOPHARM S.A.
2. Solicito que se revoque el artículo segundo de la resolución en mención, y
3. Solicito que sea concedido el privilegio de la patente de invención.

✓

Para que las anteriores solicitudes me sean satisfechas pido que se tengan en cuenta los siguientes fundamentos de hecho y de derecho.

II. HECHOS

PRIMERO: Mediante escrito radicado el 31 de julio de 2009 con el No. 09 –80222, mi representada solicito la patente de invención denominada NUEVO PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE AGOMELATINA.

SEGUNDO: Que el extracto de la solicitud fue publicado en la Gaceta de Propiedad Industrial No. 612 del 29 de Enero de 2010, habiéndose presentado oposición por parte de la sociedad GYNOPHARM S.A.

TERCERO: Que una vez solicitado el examen de patentabilidad la Superintendencia efectuó requerimiento de fondo de conformidad con el artículo 45 de la Decisión Andina 486 de 2000, mediante Oficio No. 15101 el cual fue oportunamente contestado mediante escrito radicado el 21 de noviembre de 2012.

CUARTO: Que el día 19 de febrero de 2013, esta Entidad profirió Resolución No.5247, denegando el privilegio de patente de invención de la referencia.

III. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Los siguientes documentos del estado de la técnica se consideran como relevantes con respecto al nivel inventivo del presente caso:

D1: EP 1564202

D2: FR 1141276

D3: US 3,062,869

A pesar de los argumentos presentados en noviembre 2012, el Examinador mantiene que las reivindicaciones 1 a 5 del presente caso no cuentan con nivel inventivo basado en D1 + D2 o D1 + D3. El proceso de la invención permite sintetizar agomelatina en solamente tres pasos a partir de 7-metoxi-tetralona sin aislar el derivado de amina, mientras que el documento más cercano D1 describe un proceso de 4 pasos usando el mismo material de inicio. El Examinador

argumenta que la brecha técnica entre D1 y la presente invención se enseña en D2 y D3.

El problema técnico a ser resuelto por la presente invención es suministrar un proceso industrial **efectivo** para la síntesis de agomelatina el cual es transferible inmediatamente a la escala industrial y el cual suministra agomelatina en buen rendimiento con una **excelente pureza compatible con los requerimientos farmacéuticos**. El término “efectivo” significa que el proceso no requiere de una purificación laboriosa (como métodos de cromatografía de columna o destilación) lo cual incrementará dramáticamente el costo de la síntesis industrial de la agomelatina.

El proceso de la invención es inventivo porque permite economizar un paso en el proceso industrial de síntesis de agomelatina, mientras que mantiene sorprendentemente la formación de impurezas a un nivel aceptable para su uso farmacéutico subsecuente.

Basándonos en las enseñanzas divulgadas en D1, la persona experta en la materia técnica no estaría motivada a llevar a cabo una reacción en “un solo recipiente” porque es posible que se den reacciones cruzadas indeseadas que producen impurezas. Como se explica en este documento del estado de la técnica, la principal desventaja en el paso de la hidrogenación de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo es la formación concomitante de la siguiente impureza “bis”:



En D1, se debe notar que la purificación del compuesto (7-metoxi-1-naftil)etilamina durante su conversión en la forma hidrocloreuro permite controlar el nivel de la impureza “bis” en los lotes de agomelatina. En consecuencia, la persona experta en la materia que esté desarrollando un proceso industrialmente aplicable, no estaría motivado a sintetizar agomelatina a partir de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo a través de una reacción “en un solo reactor”, a pesar de que combinara las enseñanzas de D1 + D2 o D1+D3.

Tal y como se discutió en nuestras cartas anteriores, el problema técnico discutido en D2 o D3 no es comparable con el problema resuelto en nuestra invención.

➤ Con respecto a D2:

De hecho, D2 describe un procedimiento general para la hidrogenación de derivados de nitrilos en sus correspondientes derivados acetilados, lo cual requiere un paso final de purificación por destilación (ver ejemplos 2 a 4). Dicho paso de purificación muy difícilmente puede llevarse a lotes industriales dado que incrementaría dramáticamente el costo de preparación del medicamento. También debe tenerse en cuenta que los ejemplos 2 a 4 corresponden a tres procesos experimentales diferentes que producen el mismo compuesto, i.e. *N*-(ciclohexilmetil)acetamida. Sin embargo, las condiciones de temperatura y presión requeridas para la destilación de *N*-(ciclohexilmetil)acetamida son diferentes en los tres ejemplos:

- 150-180°C bajo presión de 10 mm de mercurio para ejemplo 2,
- 118-126°C bajo presión de 0,1 mm de mercurio para ejemplo 3,
- 145-160°C bajo presión de 10 mm de mercurio para ejemplo 4.

Estos datos evidencian que la pureza de los compuestos acetilados resultantes varía mucho de un ejemplo a otro, y depende mucho de las condiciones experimentales. En resumen, el paso de destilación en D2 no permite la obtención de un compuesto con un perfil de pureza reproducible. Por lo tanto, la persona experta en la materia no está motivada a utilizar una reacción en "un solo reactor" descrita en D2 para producir lotes de alta pureza de agomelatina. En la presente invención, por favor note que la agomelatina es cristalizada directamente con un perfil de pureza excelente, el cual es reproducible y compatible con las restricciones farmacéuticas.

➤ Con respecto a D3

Los compuestos obtenidos de acuerdo con el procedimiento descrito en D3 no están diseñados para ser administrados directamente como medicamentos, pero más bien para ser utilizados como intermediarios para la síntesis de productos útiles en varios tipos de campos (agricultura...). Los requerimientos acerca de los

perfiles de impureza no son tan cruciales comparados con los del presente caso, en donde la amina primaria monoacilada que se sintetiza es el producto final que será utilizado para tratamiento terapéutico.

Adicionalmente, vale la pena notar que la reducción de derivados de nitrilo en sus aminas primarias monoacetiladas correspondientes a través de una reacción en un solo paso descrita en D3 se lleva a cabo en un medio que comprende anhídrido acético, solo o en combinación con un disolvente aprotico polar (etil acetato), mientras que el proceso de la presente invención requiere necesariamente del uso de un disolvente protico polar sobre el reactivo de acetilación (véase la reivindicación 1). Esta diferencia es crucial en relación con el perfil de impurezas del producto final, lo cual depende marcadamente en la naturaleza del medio de reacción. Nuevamente, se debe enfatizar que el proceso de la invención permite sintetizar lotes industriales de agomelatina de alta pureza (se requiere de aproximadamente 1 kilogramo de material de partida) partiendo directamente de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo el cual es reducido **sin aislar el compuesto (7-metoxi-1-naftil)etilamina y sin purificación laboriosa**. Más precisamente, el nivel de la impureza "bis" es más bajo que 0.1% en los licores de hidrogenación. Este resultado no puede anticiparse basado en las enseñanzas de D1+D3.

En conclusión, contrario a los argumentos del Examinador, las divulgaciones hechas en D2 o D3 no son fácilmente transferibles a escala industrial para la producción de un producto farmacéutico. Dicho proceso de escalamiento del laboratorio a escala industrial no es fácil, especialmente en vista de los requerimientos en perfiles de pureza. En otras palabras, la excelente pureza de la agomelatina (>99,5%) sintetizada de acuerdo con el proceso de la invención no puede anticiparse sin una construcción en retrospectiva. Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 5 son inventivas con respecto al arte previo.

Por favor note que las patentes correspondientes a esta han sido otorgadas sin ninguna corrección en Estados Unidos (ver US 8,329,947B2) y en Japón (número de otorgamiento 5112399).

IV. ANEXOS

- Copia del certificado de concesión de la presente invención en Estados Unidos (US 8,329,947B2).

V. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaria de su Despacho, en la Calle 122 No. 48 – 11 de esta ciudad y/o en el correo electrónico nataliacabrera@estrategiajuridica.net.

Atentamente,



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



US008329947B2

(12) **United States Patent**
Bontempelli et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,329,947 B2**
(45) **Date of Patent:** **Dec. 11, 2012**

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

(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)

(73) **Assignee:** **Les Laboratoires Servier**, Suresnes
Cedex (FR)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 539 days.

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

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

(65) **Prior Publication Data**
US 2010/0036161 A1 Feb. 11, 2010

(30) **Foreign Application Priority Data**
Aug. 5, 2008 (FR) 08 04463

(51) **Int. Cl.**
C07C 231/06 (2006.01)
(52) **U.S. Cl.** **564/126; 564/124**
(58) **Field of Classification Search** **564/124;**
564/126

See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,062,869 A 11/1962 Gould et al.
2005/0182276 A1* 8/2005 Souvie et al. 564/123

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP 1564202 8/2005
FR 1141276 8/1957

OTHER PUBLICATIONS

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, p. 3051-3057, 1925.
French Preliminary Search Report for FR0804463 of Mar. 11, 2009.

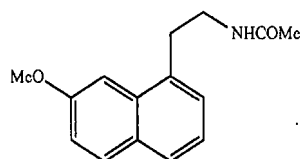
* cited by examiner

Primary Examiner — Shailendra Kumar

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Hueschen and Sage

(57) **ABSTRACT**

Process for the industrial synthesis of the compound of for-
mula (I)

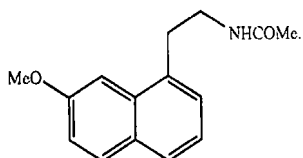


5 Claims, No Drawings

1

PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF AGOMELATINE

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):



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

It has, in fact, the double characteristic of being, on the one hand, an agonist of receptors of the melatoninergic 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.

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

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.

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%.

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.

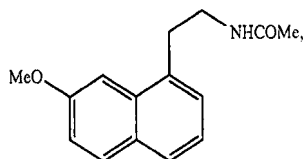
The Applicant has now continued his investigations and developed a new process for the synthesis of agomelatine that is even more effective than that described in the prior art: agomelatine is obtained directly starting from (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile, which makes it possible to achieve complete 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.

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.

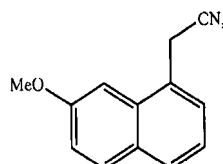
The Applicant has now developed an industrial process which makes it possible to obtain agomelatine directly, starting from (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile.

2

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



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

The compound of formula (II) 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.

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.

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.

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.

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.

This process is especially valuable for the following reasons:

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; the compound of formula (I) obtained has, in reproducible manner, the characteristics of the crystalline form described in Patent specification EP1564202; the operating conditions that have been developed make it possible to minimise formation of the major secondary

3

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.

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

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

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

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.

4

EXAMPLE 2

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

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 2θ, 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 ($\lambda_{CuK_{\alpha 1}}=1.54056 \text{ \AA}$). The mounting includes a front monochromator (Ge(111) crystal) and an energy-resolved solid-state detector (MXP-D1, Moxtec-SEP). The compound is well crystallised: the line width at half-height is of the order of 0.07° in terms of 2θ.

The following parameters were accordingly determined:
crystal structure of unit cell: monoclinic,
unit cell parameters: $a=20.0903 \text{ \AA}$, $b=9.3194 \text{ \AA}$, $c=15.4796 \text{ \AA}$, $\beta=108.667^\circ$
space group: $P2_1/n$
number of molecules in the unit cell: 8
volume of the unit cell: $V_{unit\ cell}=2746.742 \text{ \AA}^3$
density: $d=1.13 \text{ g/cm}^3$.

EXAMPLE 3

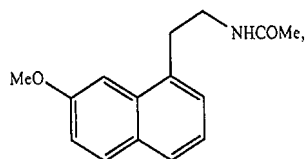
Determination, by Means of the X-ray Powder Diffraction Diagram, of the Crystalline Form of the Compound Obtained in Example 1

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

The invention claimed is:

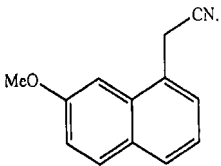
1. A process for the synthesis of a compound of formula (I)



(I)

5

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



(II)

5

10

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

6

- 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.

* * * * *