



No. 09-080223- -00003-0000

Fecha 2010-04-27 11:37 41 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios 29

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A :

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

Numero del expediente: 09 080.223

Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER

SOLICITUD
PUBLICADA

Apoderado: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

Título de la nueva creación o denominación del signo: NUEVO
PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE LA AGOMELATINA

Gaceta: 612

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: <u>GYNOPHARM S.A.</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual <u> </u> Numero <u>802,006,279-4</u>
	Dirección: <u>Carrera 14 N° 94-44 Piso 7 Torre b</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u> Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u> Teléfono: <u>2 36 84 95</u> Fax: <u> </u> E-mail: <u> </u>	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual <u> </u> Numero <u>51.940.252</u> TP <u>82701</u>
	Dirección: <u>CARRERA 13 No. 119-95</u> Teléfono: <u>(571)213 12 13</u> Fax: <u>(571)612 19 79</u> E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la
misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

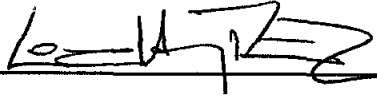
⑤ Comprobante de pago No. _____ Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

FIRMA: 

C.C. 51.940.252

TP. 82701

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 09 080223
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA
AGOMELATINA"
Solicitante : LES LABORATOIRES SERVIER
Opositora : GYNOPHARM S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 612 del 29 de enero de 2010

Yo, **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. **82701** del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA", cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular agomelatina. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 31 de julio de 2009 reivindicando prioridad bajo la solicitud FR20080004464 del 2008-08-05, publicada en Colombia en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 612 del 29 de enero de 2010.
- 2.2. La solicitud colombiana 09 080223 objeto de la presente oposición, se refiere a un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I): caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de una base fuerte la 3-metoxiacenaftoquinona de fórmula (II): para dar lugar al compuesto de fórmula (III): que se pone en condiciones de animación para dar lugar al compuesto de fórmula (IV): que se somete a la acción de un sistema reductor para dar lugar al compuesto de fórmula (V): que se somete sucesivamente a la acción de acetato de

sodio y de anhídrido acético para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (II) en compuesto de fórmula (III) se realiza con NaNH_2 .

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: EP1564202 publicada el 17 de agosto de 2005.

2.4. Ahora bien, con base en el documento D1, también se revelan métodos de síntesis de N-[2-(7-Méthoxy-1-naphthyl)éthyl]acétamide, particularmente en los ejemplos 1 y 2 y reivindicación 1, con un proceso para la síntesis industrial del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque se hace reaccionar 7-metoxi-1-tetralona de fórmula (III) con ácido cianoacético fórmula (IV) en condiciones de eliminación de agua que se forma en presencia de una cantidad catalítica del compuesto de fórmula (V): donde R y R', idénticos o diferentes, cada uno representa un grupo alquilo (C3-C10) lineal o ramificado arilo no sustituido o sustituido, o un grupo aril-alquilo (C1-C6) lineal o ramificado sustituido o sustituido, para dar, después de la filtración y lavado con una solución básica para (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naphthalenyl) acetonitrilo de fórmula (VI), donde el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con un catalizador de hidrogenación en presencia de un derivado

alílico para dar el compuesto de fórmula (VII), que se somete a la reducción de hidrógeno en presencia de níquel Raney en medio de amoníaco etanol para así formar la sal con ácido clorhídrico para dar el compuesto de fórmula (VIII), que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y de anhídrido acético para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido, donde: arilo significa un fenilo, naftilo o bifenilo, el término "sustituido" asignados a las expresiones "arilo" y "arilalquilo" significa que la parte aromática de estos grupos puede ser sustituida por una a 3 grupos, iguales o diferentes, seleccionados a partir de (C1-C6) lineal o ramificado hidroxilo y alcoxi (C1-C6) lineal o ramificado por "derivados alílicos" es cualquier molécula que contiene 3 a 10 átomos de carbono y además puede contener de 1 a 5 átomos de oxígeno, y que contenga al menos una $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$. Así las cosas, a partir de la materia revelada en el documento D1, por técnicas conocidas por una persona versada que llevaría a cabo, puede llegar a reaccionar en presencia de una base fuerte la 3-metoxiacenaftoquinona de fórmula (II): para dar lugar al compuesto de fórmula (III): que se pone en condiciones de animación para dar lugar al compuesto de fórmula (IV): que se somete a la acción de un sistema reductor para dar lugar al compuesto de fórmula (V): que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y de anhídrido acético para dar lugar al compuesto de fórmula (I) que se aísla en la forma de un sólido, por lo que no implica actividad inventiva. En conclusión, a partir de lo que evidencia dicho documento D1 del estado de la técnica, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera obvia a dicho proceso, por lo que la presente solicitud carece de ALTURA o NIVEL INVENTIVO.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 09 080223 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.6. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.6.1. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*. A la fecha de prioridad, 5 de agosto de 2008, a partir de los documento D1, es posible llegar de manera evidente al proceso de síntesis de la agomelatina, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con uno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.8. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada **“NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA”**, cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 612 del 29 de enero de 2010.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- DI: EP1564202 publicada el 17 de agosto de 2005.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
 2. Documento que acredita al representante legal de **GYNOPHARM S.A.**
 3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
 4. Copias de los documentos:
- DI: EP1564202 publicada el 17 de agosto de 2005.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-080223- -00003-0000

Fecha. 2010-04-27 11 37:41 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act 400 OPOSIOBSERVTER Folios. 29

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 32,644
CHA : ABRIL 27 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
NOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175496042	12/04/2010	295,000.00
NOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175496053	12/04/2010	295,000.00
NOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175496915	12/04/2010	295,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
	TOTAL :	\$ 295,000.00

N: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

CIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 82701 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para presentar ante ese Despacho una remisión de información a la solicitud de patente No. 09 080.223, titulada "NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA AGOMELATINA", cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER**, publicada en la gaceta No. 612 del 29 de enero de 2010.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de dicha remisión, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en _____ (Colombia) a los ____ días del mes de ____ de 2010.

GYNOPHARM S.A.

Cédula de Extranjería: No. 319788.

NIT: 802.006.379-4

Representante Legal

Acepto:

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.

NOTARIO
ALBERTO VARGAS PARRA



AGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Compareció ante el Notario 18 del Circulo de Bogotá, Luis Palacios

Arroyo, exhibió la Ec. 319788

ida en Bo y

rió que la firma y huella que

cen en el presente documento

ryas y que el contenido del mismo

to.

13 ABR 2010

D.C.

FIRMA



HUELLA DEL

NOTARIO

EL NOTARIO





01

* 9 0 7 3 5 0 1 2 *

172

$$(\mathbf{F}_1, \mathbf{F}_2) \in \mathcal{F} \cap (\mathcal{F}_1 \cup \mathcal{F}_2) \Rightarrow \mathbf{F}_1 \in \mathcal{F}_1 \cup \mathcal{F}_2,$$

© 2011 Pearson Education, Inc. All rights reserved. Printed in the United States of America. This publication is protected by copyright. Permission is granted to reproduce copies for personal or internal use, on the condition that the copier pay the stated per-copy fee through the Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923.

FILE: 2010-04-05

HOFER: 15:57:11.

© 1997 by John Wiley & Sons, Inc.

PAGE: 1

CERTIFICADO DE ENTREGA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOMINIO.

EN JULIO DE ESTE AÑO SE ELECTUO AUNTA DEFECTIVA DE LA CAMARA DE CORRECCION. LAS DEFECTIVAS QUE LA CAMARA TENIA ERAN HACIENDSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE 1975. POR INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRISIONAL O COMUNICAR AL SIGUIENTE TELEFONO: 330.713-330.716.

EL SUJETO SE ENCONTRA EN LA CÁMARA DE SERVICIO DE ESPANQUILLA, CON
FUNDAMENTO EN LAS DISPOSICIONES DEL ORDENAMIENTO MERCANTIL;

$$r = \frac{1}{2} \quad \left| \begin{array}{c} 1 \\ 2 \end{array} \right| \quad \left| \begin{array}{c} 1 \\ 2 \end{array} \right| \quad \left| \begin{array}{c} 1 \\ 2 \end{array} \right| \quad \left| \begin{array}{c} 1 \\ 2 \end{array} \right|$$

Que por Escritura Pública No. 3,551 del 17 de diciembre de 1997, otorgada en la Notaría 3a. de Parranquilla, inscrito(a) en esta Cámara de Comercio, del 13 de Diciembre de 1997 bajo el No. 71,964 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----
anónima denominada G&M S.A.-----

Q. I'm not sure I understand the question. What is the question?

Que dicho acuerdo ha sido reformado por las siguientes escrituras y documentos públicos:

Plano de	Contorno del	Notaria	No. Insc. o Fol.	aaaa/mm/aa
132	1997-03-25	Notaria Publica Barranquilla	80,373	1999/04/13

[illegible]

que de acuerdo con la contribución arriba citada, la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

REPRODUCTION OF *Paraphysalis* sp. (TUL.)

Ullrich et al. : 2002

Copyright © 1999 by John Wiley & Sons, Inc.

1117 116; 50) . . . 116; 50) . . .

THE UNIVERSITY OF CHICAGO LIBRARY

$\frac{1}{2} \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2} \right) = \frac{1}{2}$

Discussion: The authors discuss the implications of their findings for the field of research on the effects of the environment on human health.

CR 15-110-000 - 15-1512

De la table de correspondance

$$\{ \psi_{\alpha}^{\pm}(\vec{r}) \} = \{ \psi_{\alpha}^{\pm}(\vec{r}) \} = \{ \psi_{\alpha}^{\pm}(\vec{r}) \}$$
[illegible]

www.negativepsychopharmac.com.co.

$$F(\tilde{A}) \cap \{t \in T : \text{rank}(t) = 1\} = \emptyset.$$

1. $\frac{1}{2} \int_0^1 f(x) dx = \frac{1}{2} \int_0^1 f(x) dx$

DEFINITION: El conjunto de dominios de la totalidad de figuras hasta el nivel n se denota por D_n .

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/08

HORA: 15:57:11

OPERACION: 01JES0408254

PAGINA: 2

16 de Dic/bre de 2047.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: a) La fabricacion de capsulas y otro productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. b) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. c) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos, medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. e) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualesquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c) y d) antes transcritos. f) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativa, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de GYNOPHARM S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. g) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresas o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto; comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las

*** CONTINUA ***



01



90735013

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2019/04/09

HORA: 15:57:11

OPERACION: 01 INC0108254

PAGINA: 3

operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto: celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de títulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravamen sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el país y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor protección de sus intereses corporativos o la de sus socios.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Unidad Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****4,000,000,000 *****4,000,000 *****		1,000
Suscrito		
\$*****2,672,646,000 *****2,672,646 *****		1,000
Pagado		
\$*****2,672,646,000 *****2,672,646 *****		1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACIÓN: Serán funciones de la junta directiva, entre otras:
Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantía sea superior al equivalente en pesos colombianos a cincuenta mil dólares de los Estados Unidos de América (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la aprobación, para enajenar o gravar bienes inmuebles y demás activos fijos de la sociedad, cualquiera que sea la cuantía de la transacción, las demás que le sean propias y no estén atribuidas a otro órgano social, y las que le correspondan en virtud de la ley. La sociedad tendrá un Gerente General, quien ejercerá la administración y representación legal de la sociedad y tendrá las siguientes atribuciones, entre otras: Ejercer la representación legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantía sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a cincuenta mil dólares de los Estados Unidos.

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/08

HORA: 15:57:11

OPERACION: 01JES0408254

PAGINA: 4

dos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la aprobación o celebración del acto. Para enajenar, a cualquier título, bienes inmuebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, deberá obtener la aprobación de la junta directiva, cualquiera que sea la cuantía de la transacción; o las demás funciones que le correspondan como representante legal por disposición de la ley, de estos estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendrá un suplente, designado por la junta directiva, quien lo reemplazará con idénticas facultades en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal.-----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 15 del 18 de Febrero de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Bogotá, de la sociedad:

GYNOPHARM S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 25 de Febrero de 2008 bajo el No. 137,919 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Llobet Poal Manuel
2. Zanatta Reheman Leonardo Andres
3. Munoz Marroquin Diego
4. Montealegre Gonzalez Andres Leonardo

CC. *****14,670,196
CC. *****2,760,271
CC. *****7,688,292
CC. *****79,950,262

Suplentes

1. Agudelo Pelaez Luis Hernando
2. Aroca Almanza Arleth Ayelina
3. Penaranda Urbina Adriana Paola
4. tovar Vasquez Ruth

CC. *****14,238,997
CC. *****36,118,413
CC. *****53,120,683
CC. *****52,175,756

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo,

*** CONTINUA ***



01

* 9 0 7 3 5 0 1 4 *

$$[F^p F^p] [F^q F^q] \in \mathcal{A} \cap \mathcal{B} = \mathcal{A} \cap \mathcal{C} = \mathcal{A} \cap \mathcal{B} \cap \mathcal{C},$$

COMPUTER-CONTROLLED DE-ENERGIZATION

EMAIL: zou19@cs.cmu.edu

H. P. 4: 15:57:11.

ORIGIN: 01.E, 0105-54

PAGINA: 5

thereon holds, let $\mathcal{L}$ be a language of countable models;

1. *Journal of the American Medical Association*, 1977; 237: 1001-1002.

Polynomial-Time Computability

Genetic Control.

$$|v_{\alpha}| \leq |v_{\alpha}| \leq \epsilon, \quad \bar{v}_{\alpha} = \frac{1}{2} \left(v_{\alpha} + \bar{v}_{\alpha} \right) \quad (1.11)$$

CP, *****319,788

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99

Que según consta del Folio 49 del 63 de marzo de 2008 correspondiente a la Junta Directiva en San Juanillo, de la sociedad: GUNOHAPU S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 17 de marzo de 2008 bajo el No. 18,342 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cheng, J. J. 1991. 111. 1

Identification

Supplement 3 of J. Neurosci., October 1, 2003 • 23(26):9000–9006 • 9005

(16) *La gente se entusiasma cuando se encuentran* *Encontrando*

CE. 11111111 351, 393

REFUTATION

Que según Acta No. 119 del 30 de Abril de 2009 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GRUPO FIN S.A., cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 17 de Mayo de 2009 bajo el No. 149,314 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Fred W. Bunting

Identification

For $\alpha \in \mathbb{R}$ and $\beta \in \mathbb{R}^n$ we define

[illegible]

11. *****830,095,635

C. E. F. Y. J. P. J. C. S.

que por el momento, Párrafo del 11 de Mayo de 2009, otorgado en virtud por la señora Audiberto A. Aguado, C.7, inscrito en esta Cámara de Comercio, el 2 de Mayo de 2009 bajo el No. 149,315 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cheng, H. C., 1997, *Handbook*.

Identification of the author

Proof. In order to prove (1) we will use the following lemma.

United States Postal Service

00.00000000, 025, 798

For the following, let $\mathcal{C} = \{C_1, \dots, C_n\}$ be a collection of n sets, and let $\mathcal{C}' = \{C'_1, \dots, C'_n\}$ be a collection of n sets.

[illegible][illegible]

C O U N T I E S

que, según Documento número 1 de fecha 10 de octubre del 2.000, signedo en esta Comandancia de Managua el 25 de Noviembre del 2.000 bajo el número 100.

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/08

HORA: 15:57:11

OPERACION: 01JES0408254

PAGINA: 6

el No. 1.872 del libro respectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el 2.164 del libro respectivo, consta que el señor JORGE CASTELLANOS MARTINEZ, identificado con C.C.No.19.460.089, actuando como representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la cedula de ciudadanía No.32.732.070 de Barranquilla, mediante documento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Camara de Comercio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para que en representacion de GYNOPHARM S.A, suscriba las declaraciones cambiarias a los que esta obligada GYNOPHARM S.A. en el giro ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Publica No. 2,404 del 23 de Mayo de 2009, otorgada en la Notaria la. de Bogota cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 02 de Julio de 2009 bajo el No. 3,948 del libro respectivo,-----
consta que el señor LUIS ALBERTO PALACIOS ARAGON con CE No.319788, en su calidad de Representante Legal de GYNOPHARM S.A., manifesto que confiere poder general, amplio y suficiente a la Doctora ----- CAROLINA MARIA ROMERO CERON, identificada con cedula de ciudadanía numero 52.352.190, para que en nombre de la sociedad GYNOPHARM ----- S.A., promueva y defienda los intereses de la sociedad judicial y extrajudicialmente, en toda especie de gestiones y actuaciones ante las autooridades administrativas o jurisdiccionales en especial ---- para: a) Recibir notificaciones de cualesquiera tipo de actos ----- emanados de las autoridades administrativas o judiciales. b) -----

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL
CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/03 HORA: 15:57:11
OPERACION: 010000408251 PAGINA: 7

Presentar recursos por la vía administrativa o judicial, renunciar a terminos, desistir, conciliar, transigir y modificar. c) Elevar peticiones y solicitar información a las autoridades administrativas y judiciales. d) Presentar demandas ante las autoridades administrativas y judiciales.

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

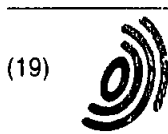
C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 31 de Marzo de 2010.
La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles después de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

mka...



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 1 564 202 A1**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:
17.08.2005 Bulletin 2005/33

(51) Int Cl.7: **C07C 233/18, C07C 253/30**

(21) Numéro de dépôt **05290308.5**

(22) Date de dépôt **11.02.2005**

(84) Etats contractants désignés
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR
Etats d'extension désignés.
AL BA HR LV MK YU

(30) Priorité 13.02.2004 FR 0401439

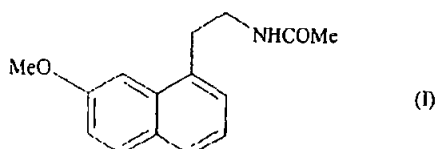
(71) Demandeur, **LES LABORATOIRES SERVIER**
92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeurs
• **Souvie, Jean-Claude**
76600 Le Havre (FR)

- **Gonzalez Blanco, Isaac**
45002 Toledo (ES)
- **Thominot, Gilles**
76640 Normanville (FR)
- **Chapuis, Geneviève**
45000 Orleans (FR)
- **Horvath, Stéphane**
45380 La Chapelle-Saint-Mesmin (FR)
- **Damien, Gérard**
45130 Meung-Sur-Loire (FR)

(54) **Nouveau procédé de synthèse et nouvelle forme cristalline de l'agomelatine ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent**

(57) Procédé de synthèse industrielle et forme cristalline II du composé de formule (I)



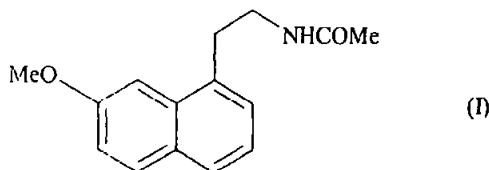
Médicaments

EP 1 564 202 A1

EP 1 564 202 A1

Description

[0001] La présente invention concerne un procédé de synthèse industriel de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide de formule (I)



[0002] La présente invention concerne également la forme cristalline II de l'agomélatine, son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

[0003] L'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide possède des propriétés pharmacologiques intéressantes

[0004] Il présente en effet la double particularité d'être d'une part agoniste sur les récepteurs du système mélatonergique et d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT_{2C}. Ces propriétés lui confère une activité dans le système nerveux central et plus particulièrement dans le traitement de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, 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.

[0005] L'agomélatine, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 447 285

[0006] 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

[0007] Il était également important de pouvoir accéder à l'agomélatine sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant des caractéristiques intéressantes de filtration et de facilité de formulation.

[0008] Le brevet EP 0 447 285 décrit l'accès en huit étapes à l'agomélatine à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone avec un rendement moyen inférieur à 30%

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

[0009] En particulier, l'accès au (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile implique six étapes réactionnelles et, transposé à l'échelle industrielle, il a rapidement été mis en évidence des difficultés de mise en oeuvre de ce procédé dues principalement à des problèmes de reproductibilité de la première étape constituée par l'action du bromoacétate d'éthyle sur la 7-méthoxy-1-tétralone selon la réaction de Réformatsky conduisant au (7-méthoxy-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphtalenyldène)éthanoate d'éthyle

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

[0010] La littérature décrit l'accès en trois étapes au (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone par action de LiCH₂CN suivie d'une déshydrogénation au DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) et enfin d'une déshydratation en milieu acide (Synthetic Communication, 2001, 31(4), 621-629). Toutefois le rendement global est moyen (76%) et surtout le DDQ utilisé dans la réaction de déshydrogénation ainsi que le reflux de benzène nécessaire à la troisième étape ne répondent pas aux contraintes industrielles de coût et d'environnement.

[0011] La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industriel qui conduit, de façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, à l'agomélatine avec une pureté qui est compatible avec son utilisation, comme principe actif pharmaceutique

[0012] Une alternative aux difficultés rencontrées avec le procédé décrit dans le brevet EP 0 447 285 a été obtenue en condensant directement un dérivé cyano sur la 7-méthoxy-1-tétralone.

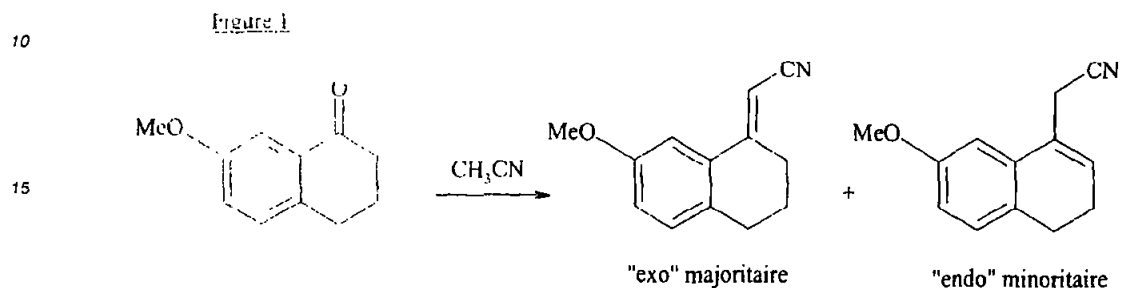
[0013] Il fallait de plus que le composé de condensation obtenu puisse être facilement soumis à une aromatisation afin de conduire au (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile sans nécessiter de conditions drastiques et permette l'utilisation de réactifs compatibles avec les exigences industrielles de coût et d'environnement.

[0014] Il est apparu que le (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile constituerait un intermédiaire de synthèse idéal répondant aux exigences requises de synthèse directe à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone et serait un excellent substitut pour l'étape d'aromatisation

EP 1 564 202 A1

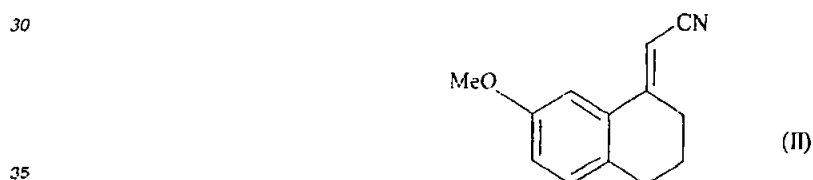
[0015] Des condensations directes de tétralones avec l'acétonitrile ou des dérivés d'acétonitrile sont décrites dans la littérature. En particulier, le brevet US 3,992 403 décrit la condensation de cyanométhylphosphonate sur la 6-fluoro-1-tétralone, et le brevet US 3 931 188 décrit la condensation de l'acétonitrile sur la tétralone conduisant à l'intermédiaire cyané qui est directement engagé dans la réaction suivante.

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



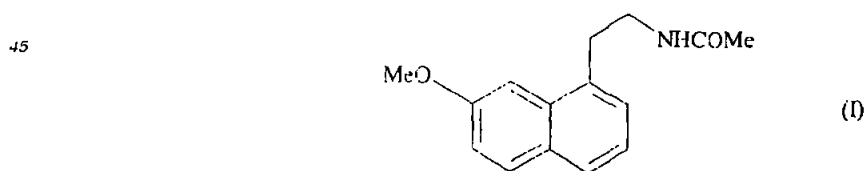
ce mélange nécessitant des conditions ultérieures d'aromatisation drastiques non compatibles avec les exigences industrielles pour poursuivre la synthèse de l'agomélatine.

[0016] La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industriel permettant d'obtenir le (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile de façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, en deux étapes seulement à partir de la 7-méthoxy-tétralone en utilisant comme intermédiaire de synthèse le (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtényl)acétonitrile exempt de l'impureté « exo » de formule (II) :



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

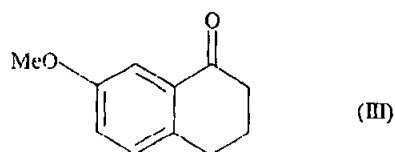
[0017] Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :



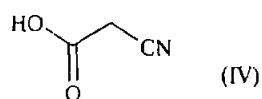
caractérisé en ce que l'on met en réaction la 7-méthoxy-1-tétralone de formule (III) :

...

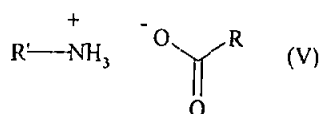
EP 1 564 202 A1



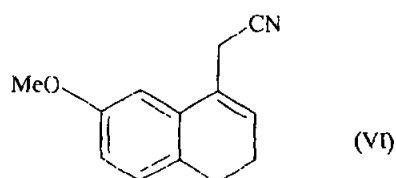
10 avec l'acide cyanoacétique de formule (IV) :



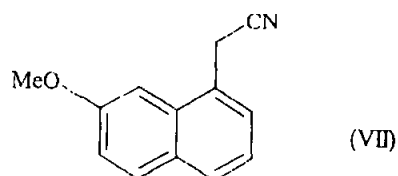
20 dans des conditions d'élimination de l'eau formée, en présence d'une quantité catalytique du composé de formule (V) :



30 dans laquelle R et R' identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire ou ramifié, un groupement aryle non substitué ou substitué, ou un groupement arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué, pour conduire après filtration et lavage par une solution basique au (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile de formule (VI) :

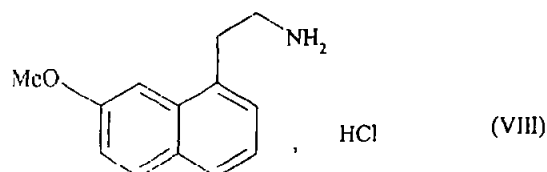


45 composé de formule (VI) qui est mis en réaction avec un catalyseur d'hydrogénation en présence d'un dérivé allylique pour conduire au composé de formule (VII) :



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

EP 1 564 202 A1



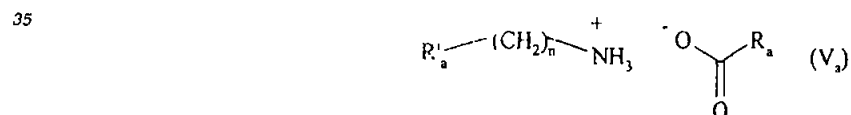
10 qui est successivement soumis à l'action d'acétate de sodium puis d'anhydride acétique pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide, étant entendu que :

- par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle.
- 15 - le terme « substitué » affecté aux expressions « aryle » et « arylalkyle » signifie que la partie aromatique de ces groupements peut être substituée par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy et alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.
- par « dérivé allylique » on entend toute molécule contenant 3 à 10 atomes de carbone et pouvant contenir en plus 1 à 5 atomes d'oxygène, et contenant au moins un motif $-CH_2-CH=CH_2$.

20 **[0018]** Plus particulièrement dans la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI), l'eau formée est éliminée par distillation. On utilise préférentiellement un solvant de réaction ayant une température d'ébullition supérieure ou égale à celle de l'eau et encore plus préférentiellement formant un azéotrope avec l'eau comme par exemple le xylène, le toluène, l'anisole, l'éthylbenzène, le tétrachloroéthylène, le cyclohexène, ou le mé-

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

[0019] Avantagusement dans la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI), l'un des groupements R ou R' du catalyseur utilisé représente un groupement alkyle (C_3-C_{10}) linéaire ou ramifié, et l'autre représente un groupement aryle ou arylalkyle. Plus particulièrement, un catalyseur préféré est celui de formule (V_a)



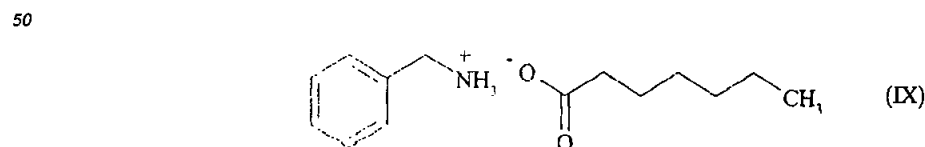
40 dans laquelle R'_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, n vaut 0 ou 1, et R_a représente un groupement alkyle (C_3-C_{10}) linéaire.

[0020] Très avantagusement R'_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué et plus particulièrement un groupement phényle non substitué.

45 **[0021]** Le groupement R_a préféré est le groupement hexyle.

[0022] La valeur préférée de n est 1.

[0023] Le catalyseur préféré utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) selon la procédure de l'invention est l'heptanoate de benzylammonium de formule (IX) :



55 **[0024]** Avantagusement le composé de formule (VI) est obtenu après filtration et lavage par une solution basique organique ou minérale comme $NaOH$, KOH , $Ca(OH)_2$, $Sr(OH)_2$, ou NH_4OH , et plus préférentiellement par une solution

EP 1 564 202 A1

d'hydroxyde de sodium

[0025] De façon préférentielle, la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est réalisée au reflux du toluène ou du xylène et plus préférentiellement au reflux du toluène.

[0026] Le catalyseur utilise préférentiellement dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est un catalyseur sous forme d'oxyde ou supporté comme par exemple le palladium, le platine, le nickel Al_2O_3 et plus particulièrement le palladium. Avantageusement, on utilisera le palladium sur charbon, plus particulièrement le palladium sur charbon dans des quantités catalytiques, plus particulièrement dans des quantités allant de 1 à 10%, en poids de catalyseur par rapport au poids de substrat et plus préférentiellement 5%.

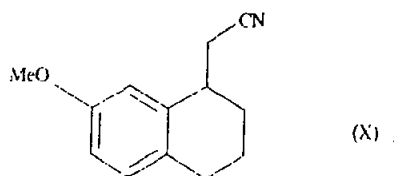
[0027] L'accepteur d'hydrogène utilisé préférentiellement dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est un dérivé allylique et plus particulièrement un acrylate d'allyle ou un allylglycidyléther. L'acrylate d'allyle préféré du procédé selon l'invention est le méthacrylate d'allyle.

[0028] Avantageusement, la réaction de transformation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) selon le procédé de l'invention est réalisée entre 20 et 40°C et plus préférentiellement entre 30 et 40°C, et encore plus avantageusement à 40°C.

[0029] De façon avantageuse, la réaction de transformation du composé de formule (VIII) en composé de formule (I) est réalisée en milieu alcoolique et plus particulièrement en milieu éthanolique.

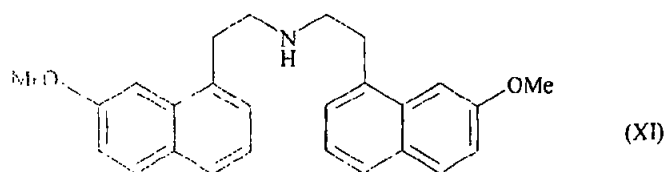
[0029] Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

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



- enfin les taux de transformations du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) observés sont élevés, supérieurs à 90%.
- l'hydrogénation du composé de formule (VII) en présence de Nickel de Raney en milieu éthanol ammoniacal est décrite (J. Med. Chem., 1954, 37(20), 3231-3239) mais nécessite des conditions difficilement transposables à l'échelle industrielle : la réaction est réalisée à 60°C et pendant 15 heures, et le rendement final est inférieur à 90%. Par ailleurs, le principal inconvénient de cette réaction est la formation concomitante du dérivé « bis » de formule (XI) :

EP 1 564 202 A1



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

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

[0030] Le composé de formule (VI) obtenu selon le procédé de l'invention est nouveau et est utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine dans laquelle il est soumis à une réaction d'aromatisation suivie d'une réaction de réduction puis de couplage avec l'anhydride acétique.

[0031] L'invention s'étend également à la forme cristalline II de l'agomélatine obtenue selon le procédé précédemment décrit. Il est en effet étonnant de pouvoir obtenir une forme cristalline bien définie et parfaitement reproductible.

[0032] L'art antérieur EPO 4.7235 et Yous et al. (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, **35** (8), 1484-1486) permet d'accéder à l'agomélatine sous une forme cristalline particulière qui a été décrite dans Tinant et al. (Acta Cryst., 1994, C50, 907-910).

[0033] La demanderesse a présentement mis au point un procédé d'obtention de l'agomélatine sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant de ce fait des caractéristiques intéressantes de filtration et de facilité de compaction.

[0034] Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline II de l'agomélatine, caractérisée par les paramètres suivants. L'étape à partir du diagramme de poudre effectué sur le diffractomètre haute résolution D8 de Bruker AXS sur un échantillon angulaire 3°-90° en 2 θ , un pas de 0,01° et 30 s par pas :

- maille cristalline monoclinique
- paramètres de maille : $a = 20.0903 \text{ \AA}$, $b = 9.3194 \text{ \AA}$, $c = 15.4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^\circ$
- groupe d'espace : P2₁/m
- nombre de molécules dans la maille : 8
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2746.742 \text{ \AA}^3$
- densité : $d_c = 1,13 \text{ g/cm}^3$

[0035] L'obtention de cette forme cristalline a pour avantage de permettre une filtration particulièrement rapide et efficace, ainsi que la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une composition constante et reproductible, ce qui est particulièrement avantageux lorsque ces formulations sont destinées à l'administration orale.

[0036] La forme ainsi obtenue est suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

[0037] L'activité pharmacologique de la forme ainsi obtenue a montré une importante activité sur le système nerveux central ainsi que sur la microcirculation qui permet d'établir son utilité dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de l'état de choc, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, de la douleur, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le traitement, la forme II de l'agomélatine peut être utilisée dans les dysfonctionnements sexuels, qu'elle possède des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'hormones modulateurs et qu'elle est susceptible d'être utilisée dans le traitement des cancers.

[0038] La forme cristalline II de l'agomélatine sera utilisée de préférence dans les traitements de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du

EP 1 564 202 A1

système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité

[0039] L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline II de l'égoméciclin avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les granulés, les comprimés effervescent, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables et les pâtes à mâcher

[0040] La posologie n'est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 0,1 mg à 1 g par jour en une ou plusieurs prises.

[0041] Les exemples ci-dessous illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon

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

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

[0042] Dans un réacteur de 570 l sont introduits 85,0 kg de 7-méthoxy-1-tétraone, 60,3 kg d'acide cyanoacétique et 15,6 kg d'acide isopropionique dans du toluène en présence de 12,7 kg de benzylamine. Le milieu est porté à reflux. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, la solution est refroidie et filtrée. Le précipité obtenu est lavé par du toluène puis le filtrat obtenu est lavé par une solution de soude 2N, puis par de l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation du solvant, le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (80/20) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 91% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 18-50 °C

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

[0043] Dans un réacteur de 570 l sont introduits 12,6 kg de palladium sur charbon à 5% dans du toluène et portés à reflux, puis 96,1 kg de (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl) acétonitrile en solution dans du toluène sont ajoutés ainsi que 25,7 g de méthylglylate d'allyle. La réaction se poursuit à reflux et est suivie par chromatographie en phase vapeur. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, le milieu réactionnel est refroidi à l'ambiante puis filtré. Après évaporation du toluène, le résidu solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (80/20) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 91% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 82 °C

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

[0044] Dans un réacteur de 1100 l sont introduits 80,0 kg du composé obtenu au stade B et 24,0 kg de Nickel de Raney dans du triéthanolamine et d'ammoniaque. Le milieu est agité et mis sous une pression d'hydrogène de 30 bars, puis porté à 60 °C. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, le solvant est évaporé et le résidu obtenu est remis en solution dans du triéthanolamine et 11,5 l d'une solution d'acide chlorhydrique 11N sont ajoutés. Après filtration, le précipité obtenu est lavé par de l'acétate d'éthyle puis séché en étuve pour conduire au produit du titre avec un rendement de 92,5% et une pureté chimique supérieure à 99,5%.

Point de fusion : 94 °C

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

[0045] Dans un réacteur de 1600 l sont introduits 173 kg du composé obtenu au stade C et 66 kg d'acétate de sodium dans de l'éthanol. Le milieu est agité puis 79 kg d'anhydride acétique sont additionnées, le milieu réactionnel est porté à reflux et 650 l d'eau sont ajoutés. La réaction est laissée revenir à l'ambiante et le précipité obtenu est filtré, lavé par un mélange éthanol/eau 1/1 pour conduire au produit du titre avec un rendement de 92,5% et une pureté chimique supérieure à 99%.

EP 1 564 202 A1

Point de fusion : 141 °C

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

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

[0046] Dans un réacteur de 670 l sont introduits 85,0 kg de 7-méthoxy-1-tétralone, 60,3 kg d'acide cyanoacétique et 15,5 kg d'acide neptalacrique dans du toluène en présence de 11,0 kg d'aniline. Le milieu est porté à reflux. Lorsque tout le substrat de départ a réagi, la solution est refroidie et filtrée. Le précipité obtenu est lavé par du toluène puis le filtrat obtenu est lavé par une solution de soude 2N puis par de l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation du solvant, le solide obtenu est rematé dans un mélange ethanol/eau (80/20) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 87 % et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 148-150 °C

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

[0047] On procède comme dans le stade B de l'Exemple 1.

Point de fusion : 83 °C

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

[0048] On procède comme dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 242-243 °C

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

[0049] On procède comme dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 141 °C

Exemple 3 : Forme cristalline II du N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

[0050] L'identification de la forme II a été effectuée sur le diffractomètre haute résolution D8 de Bruker AXS avec les paramètres suivants : un balayage angulaire 3° - 90° en 2θ , un pas de 0.01° et 30 s par pas. La poudre de N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]amine de l'Exemple 1 a été déposée sur un support pour un montage en transmission. La source est un tube au cuivre ($\lambda_{CuK\alpha} = 1.54056 \text{ \AA}$). Le montage comporte un monochromateur avant (cristal de graphite) et un détecteur solide résolu en énergie (MXP-D1, Moxtec-SEPH). Le composé est polymorphe, la largeur des raies à mi-hauteur est de l'ordre de 0.07° en 2θ .

[0051] Les paramètres suivants ont ainsi été déterminés :

- maille cristalline monoclinique
- paramètres de maille : $a = 9,903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$, $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^{\circ}$
- groupe d'espace : $C2/c$
- nombre de molécules par maille : 4
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2746,712 \text{ \AA}^3$
- densité : $d_c = 1,13 \text{ g cm}^{-3}$

Exemple 4 : Composition pharmaceutique

[0052]

Composition de la composition pour 1000 comprimés doses à 25 mg	
Composé de l'exemple 3	25 g
Lactose monohydrate	62 g

EP 1 564 202 A1

(suite)

Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg	
Stéarate de Magnésium	1,3 g
Amidon de maïs	26 g
Multidextrines	9 g
Silice colloïdale anhydre	0,3 g
Amidon de maïs pré-gélatinisé type A	4 g
Acide stéarique	2,6 g

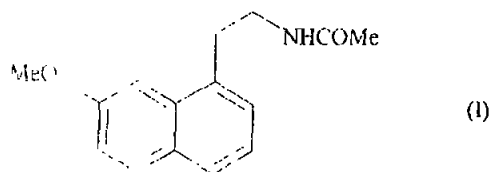
Exemple 5 : Composition pharmaceutique

[0055]

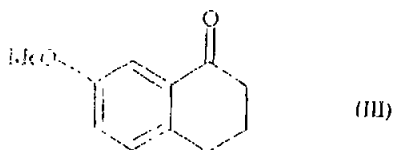
Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :	
Composé de l'exemple 3	25 g
Lactose monohydrate	62 g
Stéarate de Magnésium	1,3 g
Povidone	9 g
Silice colloïdale anhydre	0,3 g
Cellulose sodium glycolate	30 g
Acide stéarique	2,6 g

Revendications

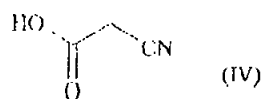
1. Procédé de synthèse au starter du composé de formule (I)



caractérisé en ce qu'il consiste en réaction la 7-méthoxy-1-tétralone de formule (III),



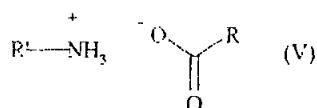
avec l'acétylcyanure de formule (IV)



dans des conditions de formation de l'eau formée, en présence d'une quantité catalytique du composé de formule

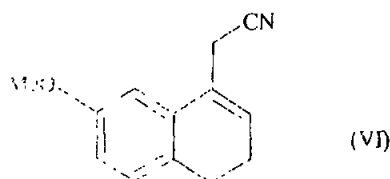
EP 1 564 202 A1

(V)

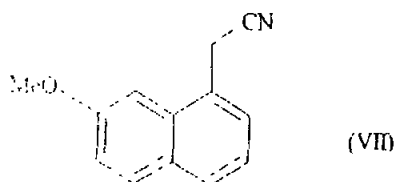


dans laquelle R^1 et R identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C_3-C_{10}) linéaire ou ramifié, un groupement aryle non substitué ou substitué ou un groupement arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué.

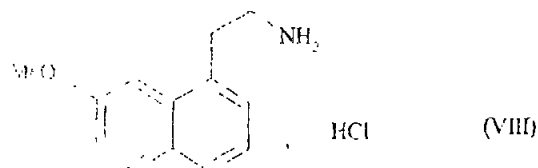
pour conduire à un composé de lavage par une solution basique au (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétate de formule (VI):



composé de formule (VI) ou est mis en réaction avec un catalyseur d'hydrogénation en présence d'un dérivé allylique pour conduire à un composé de formule (VII):



qui est ensuite converti en une amine par l'hydrogène en présence de Nickel de Raney dans un milieu éthanol ammoniacal puis en présence de l'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (VIII):



qui est ensuite converti en un amide par l'action d'acétate de sodium puis d'anhydride acétique pour conduire au composé de formule (IX) qui est obtenu sous la forme d'un solide

- par les groupes aryle, particulièrement phényle, naphthyle ou biphényle,
- le terme « aryle » et « arylalkyle » signifie que la partie aromatique de ces groupements peut être substituée par 1 à 3 groupements, identiques ou différents choisis parmi alkyle

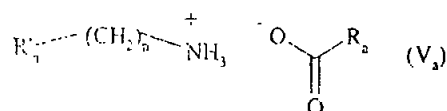
EP 1 564 202 A1

(C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, et alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié

- par « chaîne allylique » on entend toute molécule contenant 3 à 10 atomes de carbone et pouvant contenir en plus 1 à 5 atomes d'oxygène, et contenant au moins un motif-CH₂-CH=CH₂

- 5 2. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est réalisée au reflux du toluène.
3. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** R représente un groupement nonyl.
- 10 4. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** R' représente un groupement benzyle.
- 15 5. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le catalyseur utilisé pour la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est le composé de formule (V_a).

20



25

dans laquelle, R_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié, n vaut 0 ou 1, et R_a représente un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire.

30

6. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le catalyseur utilisé pour la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est l'heptanoate de benzylammonium de formule (IX).

35



40

7. Composé de formule (I) qui est le (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphthalényl)acetonitrile, utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de (I).

45

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

50

9. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le catalyseur d'hydrogénation utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est le cobaltalane.

55

10. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le catalyseur d'hydrogénation utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est le cobaltalane, le cobaltalane.

11. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la quantité de catalyseur d'hydrogénation utilisée dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est comprise entre 0,1 et 100 fois le poids du catalyseur par rapport au poids de substrat.

12. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la réaction de

EP 1 564 202 A1

transformation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) est réalisée à 40°C.

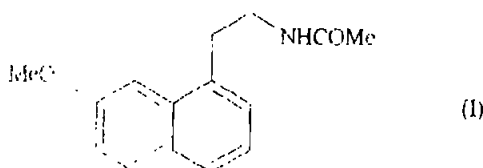
13. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la réaction de transformation du composé de formule (VIII) en composé de formule (I) est réalisée dans l'éthanol.

14. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (VI), **caractérisé en ce que** le composé de formule (VI) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et que l'on soumet celui-ci à une alkylation suivie d'une réduction puis à un couplage avec l'anhydride acétique.

15. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (VII), **caractérisé en ce que** le composé de formule (VII) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et 8 à 11, et que l'on soumet celui-ci à une alkylation suivie d'un couplage avec l'anhydride acétique.

16. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (VIII), **caractérisé en ce que** le composé de formule (VIII) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et 8 à 12, et que l'on soumet celui-ci à un couplage avec l'anhydride acétique.

17. Forme cristalline de l'agomélatine de formule (I)



caractérisée par les données suivantes obtenus à partir du diagramme de poudre effectué sur le diffractomètre haute résolution Bruker AXS avec un domaine angulaire 3°-90° en 2 θ , un pas de 0,01° et 30 s par pas.

- paramètres de maille : a = 26,0493 Å, b = 9,3194 Å, c = 15,4796 Å, β = 108,667°
- groupe d'espace : P2₁/c
- nombre de molécules dans la maille : 8
- volume de la maille : V_{cellule} = 2,76 742 Å³
- densité d = 1,10 g/cm³

18. Composition pharmaceutique comprenant comme principe actif la forme cristalline II de l'agomélatine selon la revendication 17, en association avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

19. Composition pharmaceutique selon la revendication 18 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système nerveux.

20. Composition pharmaceutique selon la revendication 18 utiles pour la fabrication de médicaments pour le traitement des troubles du système nerveux, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression majeure, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles du sommeil, des attaques de paniques, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'hyperémie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des troubles liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, des troubles de la circulation cérébrale, ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, de l'infertilité, de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Julio César Ramírez Piña
Apoderado

Oficio N°: 009163

ASUNTO:	Radicación	N°	09-80223
	Trámite		002
	Evento		001
	Actuación		440
	Folios		008

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Cielo Ángela Peña Rodríguez, en su calidad de apoderada de Ghynopharm S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C).

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, 22 JUL. 2010.

202021

Reféré taslado
Amador
27/07/2010