

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 27518 A1** (51) Cl. internationale : **C07C 231/06; C07C 201/06**

(43) Date de publication :
01.09.2005

(21) N° Dépôt :
28101

(22) Date de Dépôt :
11.02.2005

(30) Données de Priorité :
13.02.2004 FR 0401439

(71) Demandeur(s) :
**LES LABORATOIRES SERVIER, 12, PLACE DE LA DEFENSE, 92415 COURBEVOIE
CEDEX, (FR)**

(72) Inventeur(s) :
**THOMINOT, Gilles ; CHAPUIS, Geneviève ; HORVATH, Stéphane ; GONZALEZ
BLANCO, Isaac ; DAMIEN, Gérard ; SOUVIE, Jean-Claude**

(74) Mandataire :
CABINET AKSIMAN

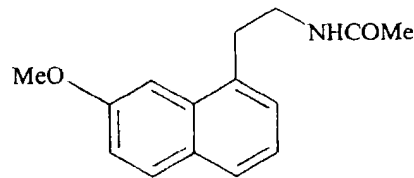
(54) Titre : **NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE ET NOUVELLE FORME CRISTALLINE
DE L'AGOMELATINE AINSI QUE LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA
CONTIENNENT**

(57) Abrégé : **NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE ET NOUVELLE FORME CRISTALLINE
DE L'AGOMELATINE AINSI QUE LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA
CONTIENNENT** Procédé de synthèse industrielle et forme cristalline II du composé de
formule (I) Médicaments

ABREGE

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE ET NOUVELLE FORME CRISTALLINE
DE L'AGOMELATINE AINSI QUE LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**

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

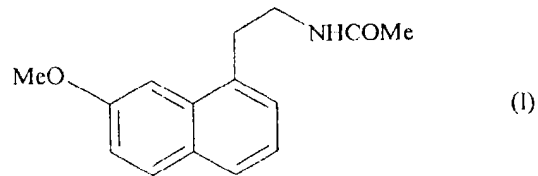


(I)

Médicaments

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIETE INDUSTRIELLE
105 Bd. Khaled El Miskini
CAHILLANCA - MAROC
Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.53

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



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

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

Il présente en effet la double particularité d'être d'une part agoniste sur les récepteurs du
système mélatoninergique et d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT_{2C}. Ces propriétés
10 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.

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

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.

20 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.

2.7.5.8

1 SEPT 2005

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
105 Bd. Rahal El Miskini
CA ARLANCA - ALGER
Tél/Fax : (21.22) 31.05.50 / 31.04.53

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
5 acétamide puis déshydraté pour conduire au (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile, suivie d'une réduction puis de la condensation du chlorure d'acétyle.

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
10 difficultés de mise en œuvre 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(2H)-naphtalenyldène)éthanoate d'éthyle.

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

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 LiCH_2CN 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
20 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.

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
25 l'agomélatine avec une pureté qui est compatible avec son utilisation comme principe actif pharmaceutique.

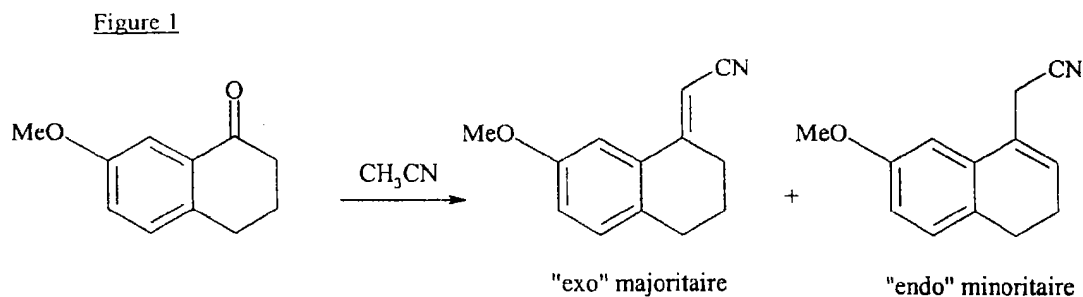
Une alternative aux difficultés rencontrées avec le procédé décrit dans le brevet EP 0 447 285 a été obtenue en condensant directement un dérivé cyano sur la 7-méthoxy-1-tétralone.

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.

5 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 substrat pour l'étape d'aromatisation.

Des condensations directes de tétralones avec l'acétonitrile ou des dérivés d'acétonitrile
10 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.

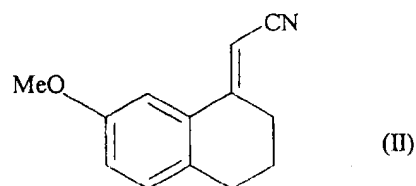
Appliqué à la 7-méthoxy-1-tétralone, la condensation de l'acétonitrile conduit à un
15 mélange d'isomères « exo » majoritaire et « endo » minoritaire selon la figure 1 :



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

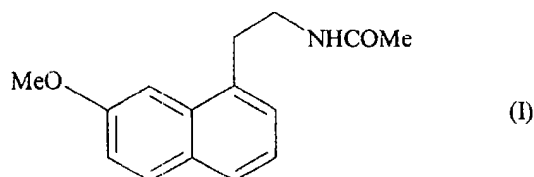
La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industriel
20 permettant d'obtenir le (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile de façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, en deux étapes seulement à partir de la 7-méthoxy-

tétralone en utilisant comme intermédiaire de synthèse le (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile exempt de l'impureté « exo » de formule (II) :

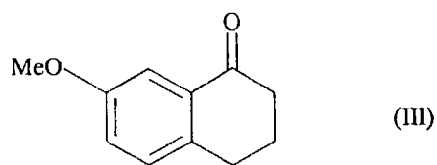


5 qui ne peut être soumis à la réaction d'aromatisation ultérieure dans des conditions opératoires compatibles avec les exigences industrielles afin de poursuivre la synthèse de l'agomélatine.

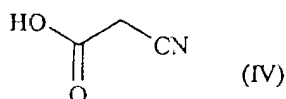
Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :



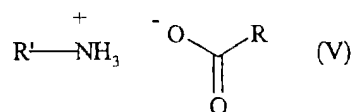
10 caractérisé en ce que l'on met en réaction la 7-méthoxy-1-tétralone de formule (III) :



avec l'acide cyanoacétique de formule (IV) :

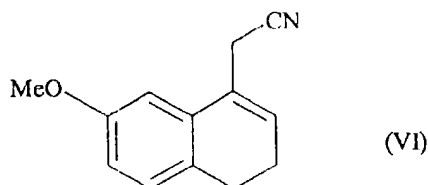


dans des conditions d'élimination de l'eau formée, en présence d'une quantité catalytique du composé de formule (V) :

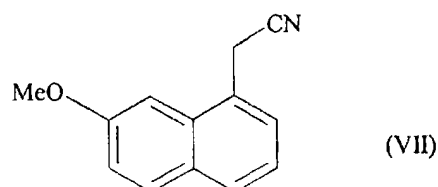


5 dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire ou ramifié, un groupement aryle non substitué ou substitué, ou un groupement arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué,

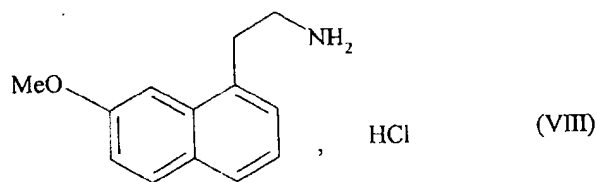
pour conduire après filtration et lavage par une solution basique au (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile de formule (VI) :



10 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) :



15 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) :



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 :

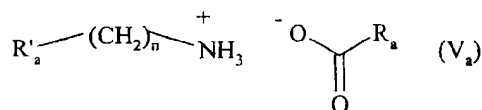
- 5
- par aryle on entend un groupement phényle, naphthyle ou biphényle,
 - le terme « substitué » affecté aux expressions « aryle » et « arylalkyle » signifie que la partie aromatique de ces groupements peut être substituée par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, et alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 10
- 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 -CH₂-CH=CH₂.

15 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 mésitylène.

20 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 .

Avantageusement, 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 (C₃-C₁₀) linéaire ou ramifié, et l'autre représente un groupement aryle ou arylalkyle. Plus particulièrement, un catalyseur préféré est celui de formule (V_a) :



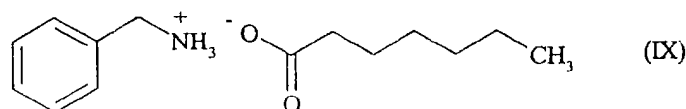
5 dans laquelle R'_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, n vaut 0 ou 1, et R_a représente un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire.

Très avantageusement, R'_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué et plus particulièrement un groupement phényle non substitué.

Le groupement R_a préféré est le groupement hexyle.

10 La valeur préférée de n est 1.

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



15 Avantagement, 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 NH₄OH, et plus préférentiellement par une solution d'hydroxyde de sodium.

20 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.

Le catalyseur utilisé 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 de 1 à 20% et encore plus particulièrement à 5% ou 10%. Préférentiellement, on utilisera du 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%.

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.

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

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.

Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

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).

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'amidification 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.

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.

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

L'art antérieur EP0447285 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).

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 formulation.

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
105 Bd. Kahl El Miskini
CAJABLANCA - MAROC
Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.53

Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline II de l'agomélatine, caractérisée par les paramètres suivants, obtenus à partir du diagramme de poudre effectué sur le diffractomètre haute résolution D8 de Bruker AXS avec un domaine angulaire 3° - 90° en 2θ , un pas de $0,01^{\circ}$ et 30 s par pas :

- 5 - 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 : $P2_1/n$
- nombre de molécules dans la maille : 8
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
- 10 - densité : $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.

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.

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.

L'étude 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 la mélancolie, 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'immunomodulateurs et qu'elle est susceptible d'être utilisée dans le traitement des cancers.

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

10 L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline II de l'agomélatine 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 sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions
15 buvables et les pâtes à mâcher.

La posologie utile 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.

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

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

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

Dans un réacteur de 670 l sont introduits 85,0 kg de 7-méthoxy-1-tétralone, 60,3 kg d'acide cyanoacétique et 15,6 kg d'acide heptanoïque 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 90% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 48-50°C

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

Dans un réacteur de 670 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 63,7 kg de méthacrylate 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 : 83°C

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

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 de l'éthanol et 170 l d'ammoniaque. Le milieu est agité et mis sous une pression d'hydrogène de 30 bars, puis porté à 40°C. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, le solvant est évaporé et le résidu obtenu est remis en solution dans de l'acétate d'éthyle et 41,5 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 95,3 % et une pureté chimique supérieure à 99,5%.

Point de fusion : 243°C

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

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 additionnés, le milieu réactionnel est porté à reflux et 600 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 35/65 pour conduire au produit du titre avec un rendement de 92,5% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 108°C

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

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

Dans un réacteur de 670 l sont introduits 85,0 kg de 7-méthoxy-1-tétralone, 60,3 kg d'acide cyanoacétique et 15,6 kg d'acide heptanoïque dans du toluène en présence de 11,0 kg d'aniline. 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 87% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 48-50°C

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

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

Point de fusion : 83°C

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
105 Bd. Kéhal El Miskini
CASABLANCA - MAROC
Tél/Fax1 (212.22) 31.05.50 / 31.04.53

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

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

Point de fusion : 243°C

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

5 On procède comme dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 108°C

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

10 L'enregistrement des données a été effectué sur le diffractomètre haute résolution D8 de Bruker AXS avec les paramètres suivants : un domaine angulaire 3°-90° en 2 θ , un pas de 0,01° et 30 s par pas. La poudre de N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide obtenue dans l'Exemple 1 a été déposée sur un support pour un montage en transmission. La source de rayons X est un tube au cuivre ($\lambda_{CuK_{\alpha 1}} = 1,54056 \text{ \AA}$). Le montage comporte un monochromateur avant (cristal de Ge(111)) et un détecteur solide résolu en énergie (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

15 Le composé est bien cristallisé : la largeur des raies à mi-hauteur est de l'ordre de 0,07° en 2 θ .

Les paramètres suivants ont ainsi été déterminés :

- 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/n
- 20 - nombre de molécules dans la maille : 8
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
- densité : $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
105 Bd. Kahl El Miskini
CAJAHLANCA - MAROC
Tél/Fax : (212.22) 31.05.50 / 31.04.53

Exemple 4 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :

	Composé de l'exemple 3.....	25 g
	Lactose monohydrate.....	62 g
5	Stéarate de Magnésium.....	1,3 g
	Amidon de maïs.....	26 g
	Maltodextrines.....	9 g
	Silice colloïdale anhydre	0,3 g
	Amidon de maïs pré-gélatinisé type A.....	4 g
10	Acide stéarique.....	2,6 g

Exemple 5 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :

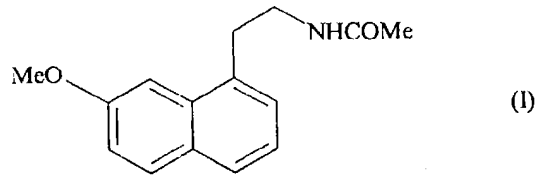
	Composé de l'exemple 3.....	25 g
	Lactose monohydrate.....	62 g
15	Stéarate de Magnésium.....	1,3 g
	Povidone.....	9 g
	Silice colloïdale anhydre	0,3 g
	Cellulose sodium glycolate	30 g
	Acide stéarique	2,6 g

20

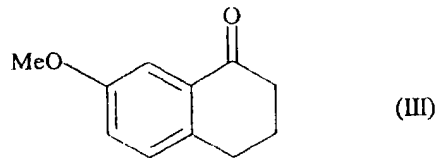
CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 115 Bd. Rabat El Miskini
 CAHILLANCA - MAROC
 Tél/Fax : (212.22) 31.02.50 / 31.04.53

REVENDEICATIONS

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

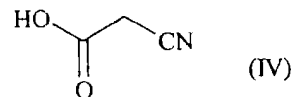


caractérisé en ce que l'on met en réaction la 7-méthoxy-1-tétralone de formule (III) :

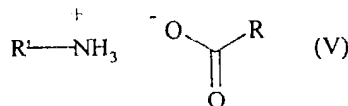


5

avec l'acide cyanoacétique de formule (IV) :



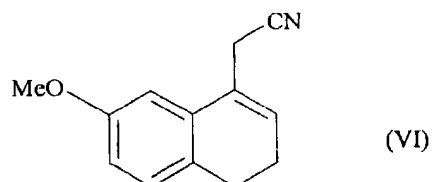
dans des conditions d'élimination de l'eau formée, en présence d'une quantité catalytique du composé de formule (V) :



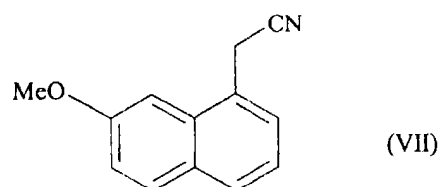
10

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 105 Bd. Koubal El Miskini
 CAJABLANCA / MAROC
 Tél/Fax (212-22) 31.05.50 / 31.04.53

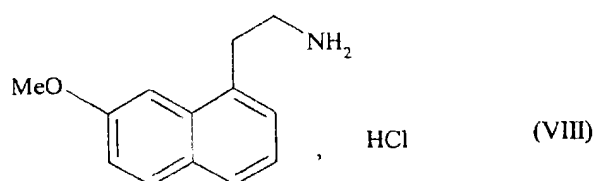
dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire ou ramifié, un groupement aryle non substitué ou substitué, ou un groupement arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué, pour conduire après filtration et lavage par une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



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) :



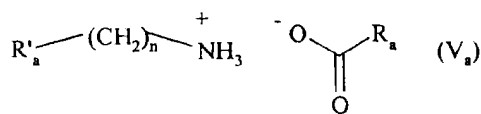
qui est successivement soumis à l'action d'acétate de sodium puis d'anhydride acétique pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide,

étant entendu que :

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 105 Bd. Mohat El Miskini
 CAHLANCA - MAROC
 Tél/Fax: (212-22) 31.05.50 / 31.04.53

- par aryle on entend un groupement phényle, naphthyle ou biphényle,
- 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 (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, et alkoxy (C₁-C₆) 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 -CH₂-CH=CH₂.

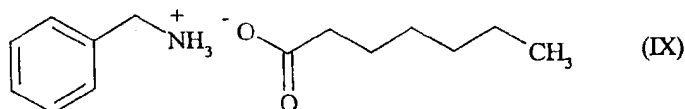
2. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est réalisée au reflux du toluène.
3. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R représente un groupement hexyle.
4. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R' représente un groupement benzyle.
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) :



dans laquelle R'_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, n vaut 0 ou 1, et R_a représente un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire.

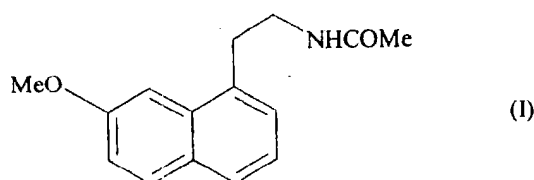
CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 105 Bd. Kohal / El Miskini
 CAHILLANCA - MAROC
 Tél/Fax 1 (212-22) 31.05.50 / 31.04.53

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) :



- 5 7. Composé de formule (VI) qui est le (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile, utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine.
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.
- 10 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 palladium.
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 palladium sur charbon à 5%.
- 15 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 de 5% en poids de catalyseur par rapport au poids de substrat.
- 20 12. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de 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 à une réaction d'aromatisation 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 à une réduction puis à 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 à un couplage avec l'anhydride acétique.
17. Forme cristalline II de l'agomélatine de formule (I) :



caractérisée par les paramètres suivants, obtenus à partir du diagramme de poudre effectué sur le diffractomètre haute résolution D8 de Bruker AXS avec un domaine 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 : $P2_1/n$
- nombre de molécules dans la maille : 8
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
- densité : $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.

- 5 **18.** Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif la forme cristalline II de l'agomélatine selon la revendication 17, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
- 19.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 18 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.
- 10 **20.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 18 utiles pour la fabrication de médicaments pour le traitement des troubles du sommeil, du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de paniques, de la
- 15 mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, 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, des troubles de la circulation cérébrale, ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, en tant
- 20 qu'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
105 Bd. Koubat El Miskini
CAJAILANCA - MAROC
Tél/Fax: (212-22) 31.05.50 / 31.04.53