ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 31830 B1

(43) Date de publication :
01.11.2010

(51) Cl. internationale :
A61K 31/16; A61P 3/04; A61P 9/10; A61P 15/10; A61P 15/18; A61P 25/06; A61P 25/16; A61P 25/18; A61P 25/20; A61P 25/22; A61P 25/24; A61P 25/28; A61P 35/00; A61P 37/06; C07B 61/00; C07C 231/02; C07C 233/18; C07C 253/30

---

(21) N° Dépôt :
32132

(22) Date de Dépôt :
31.07.2009

(30) Données de Priorité :
05.08.2008 FR 08.04464

(71) Demandeur(s) :
LES LABORATOIRES SERVIER, 35 RUE DE VERDUN 92284 SURESNES CEDEX (FR)

(72) Inventeur(s) :
Christophe HARDOUIN ; Jean-Pierre LECOUVE

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

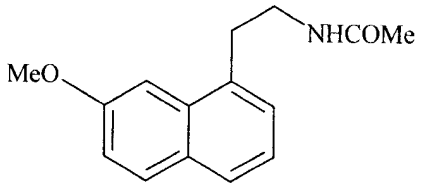
---

(54) Titre : **NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'AGOMELATINE**

ABREGE

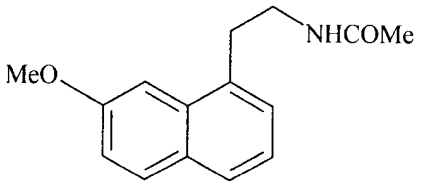
NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'AGOMELATINE

Procédé de synthèse industrielle du composé de formule (I)



(I)

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



(I)

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

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

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

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

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

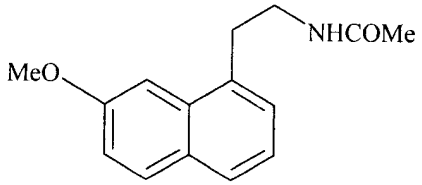
Dans le brevet EP 1 564 202, la demanderesse a mis au point une nouvelle voie de synthèse beaucoup plus performante et industrialisable, en seulement quatre étapes à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone, et permettant d'obtenir l'agomélatine de façon très reproductible sous une forme cristalline bien définie.

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

La demanderesse a poursuivi ses investigations et mis au point un nouveau procédé de synthèse de l'agomélatine à partir de la 3-méthoxyacénaphthoquinone: cette nouvelle matière première présente l'avantage d'être simple, aisément accessible en grandes quantités avec des coûts moindres. Par ailleurs, la 3-méthoxyacénaphtoquinone présente également l'avantage de posséder dans sa structure un noyau naphtalène, ce qui évite d'intégrer dans la synthèse une étape d'aromatisation, étape toujours délicate d'un point de vue industriel.

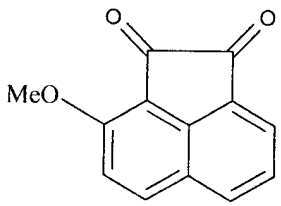
Ce nouveau procédé permet par ailleurs d'obtenir l'agomélatine de façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, avec une pureté qui est compatible avec son utilisation comme principe actif pharmaceutique.

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



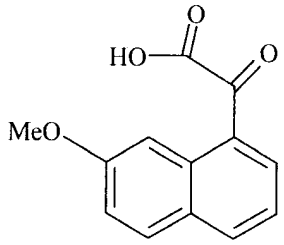
(I)

caractérisé en ce que l'on met en réaction en présence d'une base forte la 3-méthoxyacénaphtoquinone de formule (II) :



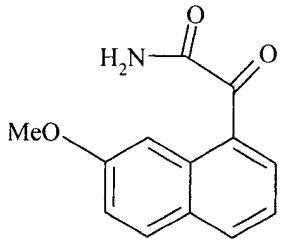
(II)

pour conduire au composé de formule (III) :



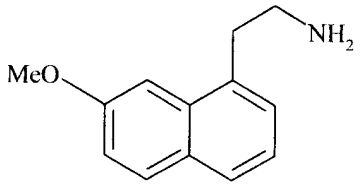
(III)

que l'on place dans des conditions d'amination pour conduire au composé de formule (IV) :



(IV)

que l'on soumet à l'action d'un système réducteur pour conduire au composé de formule (V) :



(V)

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.

Le composé de formule (II) est accessible à l'homme du métier par des réactions chimiques classiques et/ou décrites dans la littérature.

Avantageusement la transformation du composé de formule (II) en composé de formule (III) selon l'invention est réalisée avec $NaNH_2$, $((CH_3)_3\text{-}Si)_2NLi$ (LiHMDS) ou $((CH_3)_3\text{-}Si)_2NNa$ (NaHMDS).

La réaction d'amination est réalisée préférentiellement avec NH_4Cl et l'anhydride propylphosphonique.

Le système réducteur préféré lors de la transformation du composé de formule (IV) en composé de formule (V) selon l'invention est $LiAlH_4$ ou le couple $BH_3.THF/AlCl_3$.

Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

- il permet d'obtenir à l'échelle industrielle le composé de formule (I) avec d'excellents rendements à partir d'une matière première simple et peu onéreuse ;

- il permet d'éviter une réaction d'aromatisation puisque le noyau naphtalénique est présent dans le substrat de départ ;

- enfin, le composé de formule (I) obtenu présente de façon reproductible les caractéristiques de la forme cristalline décrite dans le brevet EP1564202.

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

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

<u>Exemple 1</u> : *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

<u>Stade A</u> : Acide (7-méthoxy-1-naphtyl)(oxo)acétique

Dans un réacteur sont introduits successivement 4 mg d'éther couronne 18-crown-6 puis 230 mg de $NaNH_2$ à une suspension de 100 mg de 3-méthoxyacénaphtoquinone dans 1 ml de DMSO. Le mélange est agité pendant 30 minutes à température ambiante. De l'eau est ensuite ajoutée (2 ml) puis une solution de HCl 2N (3 ml). Après deux extractions avec de l'acétate d'éthyle, les solvants sont séchés sur Na_2SO_4 puis évaporés pour conduire au

produit du titre sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 88% et une pureté chimique supérieure à 94%.

Point de fusion : 99°C

Stade B : 2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)-2-oxoacétamide

Dans un réacteur sont introduits 1 g du composé obtenu dans le Stade A dans 30 ml d'acétonitrile, puis 4,39 g d'anhydride propylphosphonique et 438 mg de NH_4Cl sont ajoutés, et en fin d'addition 3,8 ml de diisopropylamine à température ambiante. La solution est agitée 4 heures sous azote, puis les solvants sont évaporés, le résidu est repris avec une solution aqueuse saturée de NaCl, et une extraction avec de l'acétate d'éthyle est réalisée. Les solvants sont ensuite séchés sur Na_2SO_4 puis évaporés pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide orange avec un rendement de 80% et une pureté chimique de 90%.

Point de fusion : 112°C

Stade C : 2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthanamine

Dans un réacteur sont introduits 480 mg du composé obtenu dans le Stade B en solution dans le THF (20 ml), puis 2 éq de $AlCl_3$, et enfin lentement 6 éq de la solution BH_3.THF et le milieu réactionnel est agité pendant 2,5 heures. De l'eau est ensuite ajoutée (12 ml), puis 25 ml d'une solution de soude 1N avec 800 mg de soude solide et trois extractions au méthyltertiobutyléther (20 ml) sont réalisées. Les solvants sont ensuite séchés sur Na_2SO_4 puis évaporés pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 80% et une pureté chimique de 95%.

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

Dans un réacteur sont introduits 5 g du composé obtenu au stade C et 2 g d'acétate de sodium dans de l'éthanol. Le milieu est agité puis 2,3 g d'anhydride acétique sont additionnés, le milieu réactionnel est porté à reflux et 20 ml 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 80% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 108°C

Exemple 2 : Détermination de la forme cristalline du composé *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide obtenu dans l'Exemple 1

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 2θ, 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 Å). Le montage comporte un monochromateur avant (cristal de Ge(111)) et un détecteur solide résolu en énergie (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

Le composé est bien cristallisé : la largeur des raies à mi-hauteur est de l'ordre de 0,07° en 2θ. Les paramètres suivants ont ainsi été déterminés :

- maille cristalline monoclinique,
- paramètres de maille : a = 20,0903 Å, b = 9,3194 Å, c = 15,4796 Å, β = 108,667°
- groupe d'espace : $P2_1/n$
- nombre de molécules dans la maille : 8
- volume de la maille : V_{maille} = 2746,742 $Å^3$
- densité : d = 1,13 g/cm^3.

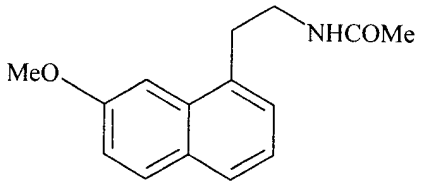
Exemple 3 : Détermination de la forme cristalline du composé *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide obtenu dans l'Exemple 1 par diagramme de diffraction X sur poudre

La forme cristalline du composé obtenu dans l'Exemple 1 est caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2 thêta, et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

Angle 2 theta (°)	Distance d inter-réticulaire (Å)	Intensité (%)
9,26	9,544	23
10,50	8,419	13
15,34	5,771	24
17,15	5,165	100

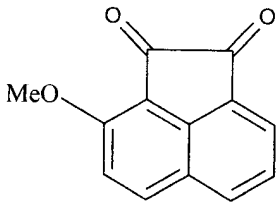
REVENDICATIONS

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



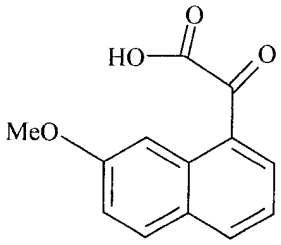
(I)

caractérisé en ce que l'on met en réaction en présence d'une base forte la 3-méthoxyacénaphtoquinone de formule (II) :



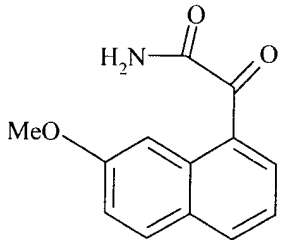
(II)

pour conduire au composé de formule (III) :



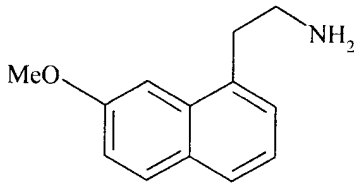
(III)

que l'on place dans des conditions d'amination pour conduire au composé de formule (IV) :



(IV)

que l'on soumet à l'action d'un système réducteur pour conduire au composé de formule (V) :



(V)

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.

2. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la transformation du composé de formule (II) en composé de formule (III) est réalisée avec $NaNH_2$.

3. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la transformation du composé de formule (IV) en composé de formule (V) est réalisée en utilisant le couple $BH_3.THF/AlCl_3$.

4. Composé de formule (IV) selon la revendication 1 utile en tant qu'intermédiaires de synthèse de l'agomélatine.

5. Utilisation du composé de formule (IV) selon la revendication 4 dans la synthèse de l'agomélatine.

6. Utilisation du composé de formule (II) selon la revendication 1 dans la synthèse de l'agomélatine.

7. Utilisation du composé de formule (III) selon la revendication 1 dans la synthèse de l'agomélatine.

8. Procédé de synthèse de l'agomélatine selon la revendication 1 à partir du composé de formule (III) caractérisé en ce que le composé de formule (III) est obtenu selon le procédé de synthèse selon l'une des revendications 1 ou 2.

9. Procédé de synthèse de l'agomélatine selon la revendication 1 à partir du composé de formule (IV) caractérisé en ce que le composé de formule (IV) est obtenu selon le procédé de synthèse selon l'une des revendications 1 ou 2.

10. Procédé de synthèse de l'agomélatine selon la revendication 1 à partir du composé de formule (V) caractérisé en ce que le composé de formule (V) est obtenu selon le procédé de synthèse selon l'une des revendications 1 à 3.