

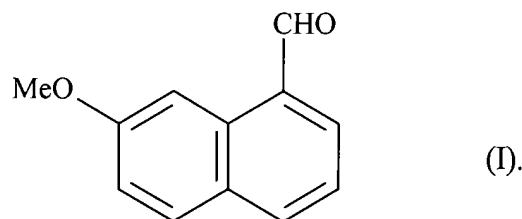
## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39062 B1**
- (43) Date de publication : **31.03.2020**
- (51) Cl. internationale : **C07C 233/18; C07C 303/28;  
C07C 309/65; C07C 47/575;  
C07C 309/73; C07C 45/45;  
C07C 45/65; C07C 309/66**
- 
- (21) N° Dépôt : **39062**
- (22) Date de Dépôt : **04.12.2014**
- (30) Données de Priorité : **05.12.2013 FR 1362200**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/FR2014/053159 04.12.2014**
- (71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun F-92284 Suresnes (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **BRIERE, Jean-François ; LEBEUF, Raphaël ; LEVACHER, Vincent ; HARDOUIN, Christophe ; LECOUBE, Jean-Pierre**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**
- 
- (54) Titre : **NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU 7-METHOXY-NAPHTALENE-1-CARBALDEHYDE ET APPLICATION A LA SYNTHESE DE L'AGOMELATINE**
- (57) Abrégé : Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I).

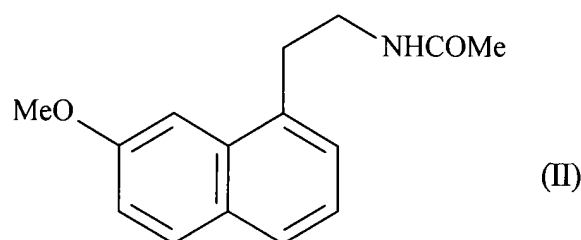
NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU  
7-METHOXY-NAPHTALENE-1-CARBALDEHYDE ET APPLICATION  
A LA SYNTHESE DE L'AGOMELATINE

La présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse industriel du 7-méthoxy-naphtalène-1-carbaldéhyde et son application à la production industrielle de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide.

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



Le composé de formule (I) obtenu selon le procédé de l'invention est utile dans la synthèse de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide de formule (II) :



10 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 mélatonnergique et d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT<sub>2C</sub>. Ces propriétés lui confèrent une activité dans le système nerveux central et plus particulièrement dans  
15 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 performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant à l'agomélatine avec un bon rendement et une excellente pureté, à partir de matières premières bon marché et aisément accessibles.

Le brevet EP 0 447 285 décrit l'accès en huit étapes à l'agomélatine à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone. Cependant, transposé à l'échelle industrielle, il a été rapidement mis en évidence des difficultés de mise en œuvre de ce procédé.

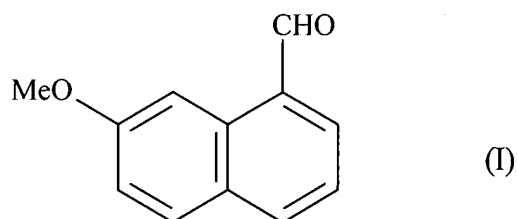
La littérature décrit l'accès en 5 étapes au 7-méthoxy-naphtalène-1-carbaldéhyde à partir de la 8-amino-naphtalén-2-ol (Kandagatla et al. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 7125-7127). Il a été aussi décrit la préparation en 4 étapes du 7-méthoxy-naphtalène-1-carbaldéhyde à partir de la 7-méthoxy-tétralone (Garipati et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1421-1426). Cependant, la 7-méthoxy-1-tétralone et la 8-amino-naphtalén-2-ol sont des matières premières onéreuses et, par conséquent, la recherche de nouvelles voies de synthèse, en particulier à partir de réactifs moins chers, est toujours d'actualité.

La demanderesse a poursuivi ses investigations et a mis au point une nouvelle synthèse industrielle 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, à partir d'une matière première moins onéreuse et plus facilement accessible.

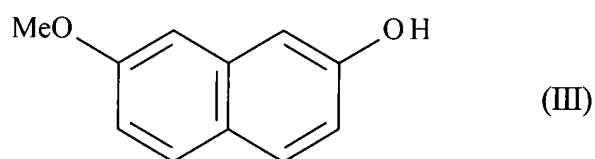
En particulier, la demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industriel permettant d'obtenir le 7-méthoxy-naphtalène-1-carbaldéhyde de façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, en utilisant comme matière première le 7-méthoxy-naphtalén-2-ol. Cette nouvelle matière première présente l'avantage d'être simple, aisément accessible en grandes quantités avec des coûts moindres. Le 7-méthoxy-naphtalén-2-ol présente également l'avantage de posséder dans sa

structure un noyau naphthalène, ce qui évite d'intégrer dans la synthèse une étape d'aromatisation, étape toujours délicate d'un point de vue industriel.

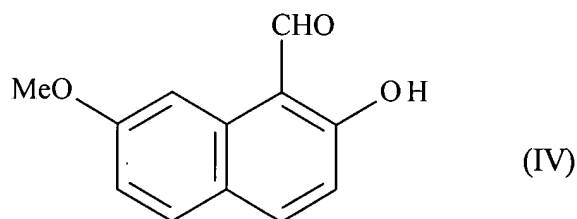
Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :



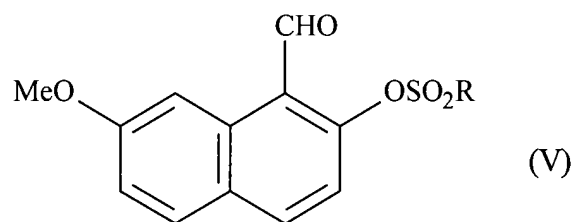
caractérisé en ce que l'on met en réaction le 7-méthoxy-naphtalén-2-ol de formule (III) :



sur lequel on réalise une réaction de formylation sur la position 1 du composé de formule (III) pour conduire au composé de formule (IV) :



composé de formule (IV) qui est soumis à une réaction de sulfonylation pour conduire au composé de formule (V) :



dans laquelle R représente un groupement  $-CH_3$ ,  $-(CH_2)_2-CH_3$ ,  $-CF_3$  ou toluyle ;

composé de formule (V) qui subit une réaction de désoxygénation en présence d'un métal de transition et d'un agent réducteur pour conduire au composé de formule (I) que l'on  
5 isole sous forme d'un solide.

Le composé de formule (III) est commercial ou aisément accessible à l'homme du métier par des réactions de chimie classiques ou décrites dans la littérature.

R représente préférentiellement un groupement  $-CH_3$  ou toluyle.

Dans le procédé selon l'invention, la transformation du composé de formule (III) en  
10 composé de formule (IV) consiste en l'action de l'orthoformiate d'éthyle en présence d'aniline suivie d'une hydrolyse de l'imine intermédiaire obtenue.

Dans le procédé selon l'invention, la transformation du composé de formule (IV) en  
15 composé de formule (V) consiste en une étape de sulfonation réalisée grâce à l'action d'un chlorure de sulfonyle, d'un anhydride sulfonique ou d'un sulfonimide. Selon un mode de réalisation préféré, cette étape de sulfonation est réalisée grâce à l'action d'un chlorure de sulfonyle et, en particulier, le chlorure de tosyle ou le chlorure de mésyle.

Dans le procédé selon l'invention, la transformation du composé de formule (V) en  
composé de formule (I) consiste en une étape de désoxygénation en présence d'un métal de transition et d'un agent réducteur.

20 De manière préférée, le métal de transition est le nickel, le palladium ou le platine. Le métal de transition peut être soit sous forme d'un sel ou soit sous forme d'un corps simple.

Préférentiellement, le sel de métal de transition est un sel de nickel ou un sel de palladium, plus préférentiellement, un sel de palladium.

Avantageusement, l'agent réducteur est soit un hydrure tel que le borohydrure de sodium ou l'hydrure de lithium et d'aluminium ; soit un aminoborane tel que le diméthylamineborane ; soit un alkoxyasilane tel que le diméthoxyméthylsilane ; soit un alkylsilane tel que le triéthylsilane ; soit un métal alcalino-terreux tel que le magnésium ; soit le dihydrogène. De manière préférée, l'agent réducteur est le dihydrogène qui est utilisé directement sous sa forme gazeuse ou bien est indirectement obtenu par décomposition d'un formiate d'ammonium. L'agent réducteur est préférentiellement le dihydrogène obtenu par décomposition d'un formiate d'ammonium.

Selon un autre mode de réalisation préféré, la transformation du composé de formule (V) en composé de formule (I) consiste en une étape de désoxygénation en présence de nickel, en particulier un sel de nickel, et d'un hydrure, préférentiellement le borohydrure de sodium.

Selon un autre mode de réalisation préféré, la transformation du composé de formule (V) en composé de formule (I) consiste en une étape de désoxygénation en présence de palladium et de dihydrogène.

Selon un autre mode de réalisation préféré, la transformation du composé de formule (V) en composé de formule (I) consiste en une étape de désoxygénation en présence de palladium et d'un métal alcalino-terreux, préférentiellement, le magnésium.

Avantageusement, la réaction de transformation du composé de formule (V) en composé de formule (I) est réalisée dans le diméthylformamide, le dioxane, le tétrahydrofurane et le toluène et, plus préférentiellement, le diméthylformamide.

De façon préférée, la réaction de transformation du composé de formule (V) en composé de formule (I) est réalisée entre 25 °C et 110 °C, plus particulièrement, entre 40 °C et 95 °C.

Selon un autre mode de réalisation préféré, la transformation du composé de formule (V) en composé de formule (I) consiste en une étape de désoxygénation en présence d'un métal de transition, d'un agent réducteur et d'un ligand.

Le ligand peut être soit un ligand phosphine, soit un ligand diaminocarbène, plus préférentiellement, un ligand phosphine et, plus particulièrement, le 1,3-bis(diphénylphosphino)propane ou le (9,9-diméthyl-9H-xanthène-4,5-diyl)bis

(diphénylphosphane).

Une variante avantageuse au procédé de synthèse industriel consiste en ce que l'on réalise directement la transformation du composé de formule (IV) en composé de formule (I), ladite réaction de sulfonylation et ladite réaction de désoxygénation en présence d'un métal  
5 de transition se faisant en « one-pot ».

Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

- il permet d'obtenir à l'échelle industrielle le composé de formule (I) avec de bons rendements à partir d'une matière première simple et peu onéreuse ;
- il permet d'éviter une réaction d'aromatisation puisque le noyau naphthalénique est  
10 présent dans le substrat de départ ;
- il permet d'obtenir l'agomélatine à partir du 7-méthoxy-naphtalén-2-ol avec un nombre réduit d'étapes.

Les composés de formule (V) obtenus selon le procédé de l'invention sont nouveaux et utiles en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine et du composé de formule (I).

15 Les composés de formule (V) préférés sont les suivants :

- 4-méthylbenzènesulfonate de 1-formyl-7-méthoxynaphtalén-2-yle ;
- méthanesulfonate de 1-formyl-7-méthoxynaphtalén-2-yle.

Le composé de formule (I) ainsi obtenu est, le cas échéant, soumis à une série de réactions chimiques classiques (par exemple : réduction de l'aldéhyde en alcool primaire, cyanation,  
20 réduction et acétylation de l'amine primaire obtenue) pour conduire à l'agomélatine de formule (II).

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

Afin de bien valider les chemins réactionnels, les intermédiaires de synthèse ont été systématiquement isolés et caractérisés. Toutefois, il est possible d'optimiser  
25 considérablement les procédés en limitant le nombre d'intermédiaires isolés.

Les structures des composés décrits ont été confirmées par les techniques spectroscopiques usuelles : RMN du proton (s = singulet ; d = doublet ; dd = doublet dédoublé) ; RMN du carbone (s = singulet ; d = doublet ; q = quadruplet).

**EXEMPLE 1 : 7-méthoxynaphtalène-1-carbaldéhyde**

5        Stade A : 2-hydroxy-7-méthoxynaphtalène-1-carbaldéhyde

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant, sont introduits le 7-méthoxy-naphtalén-2-ol (3,5 g ; 20,11 mmol), l'orthoformiate d'éthyle (3,51 mL ; 21,12 mmol) et l'aniline (1,83 mL ; 20,11 mmol). Après agitation pendant 20 heures au reflux et refroidissement, le solide est broyé dans une solution éthanolique d'acide chlorhydrique 2 M (20 mL). Au bout de  
10 30 minutes d'agitation à 60 °C et refroidissement, le solide est collecté par filtration pour être ensuite lavé à l'eau et séché par azéotropie avec de l'éthanol et utilisé directement sans autre purification (2,95 g ; 73 %).

Analyse spectroscopique de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 13,17 (s, 1H) ; 10,74 (s, 1H) ; 7,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H) ; 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H) ; 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H) ; 7,07 (dd,  
15 J = 8,9 et 2,4 Hz, 1H) ; 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 1H) ; 3,95 (s, 3H).

Stade B : 4-méthylbenzènesulfonate de 1-formyl-7-méthoxynaphtalén-2-yle

A une solution du produit du Stade A précédent (1 g ; 4,95 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL), sont ajoutés la triéthylamine (826 µL ; 5,94 mmol) et le chlorure de tosylo (0,99 g ; 5,2 mmol). Au bout de 24 heures d'agitation, le solvant est évaporé puis le résidu  
20 est repris dans un mélange eau / acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution diluée d'acide chlorhydrique, de l'eau et de la saumure, puis séchée sur sulfate de sodium et filtrée. L'évaporation des solvants fournit un brut qui est purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle chaud pour conduire au produit du titre (1,132 g ; 65 %).

25 Point de fusion : 147-148 °C.

Analyse spectroscopique de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 10,41 (s, 1H) ; 8,68 (d, J = 2,6 Hz, 1H) ; 7,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H) ; 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H) ; 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H) ;



7,33 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H) ; 7,19 (dd,  $J = 8,9$  et 2,6 Hz, 1H) ; 7,15 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H) ; 3,93 (s, 3H) ; 2,45 (s, 3H).

Analyse spectroscopique de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 190,3 (d) ; 161,5 (s) ; 154,3 (s) ; 146,4 (s) ; 136,4 (d) ; 132,8 (s) ; 131,5 (s) ; 130,3 (2 x d) ; 129,9 (d) ; 128,6 (2 x d) ;  
5 127,8 (s) ; 121,5 (s) ; 120,1 (d) ; 118,6 (d) ; 104,1 (d) ; 55,6 (q) ; 21,9 (q).

Stade C : 7-méthoxynaphtalène-1-carbaldéhyde

Dans un ballon mis à l'étuve et purgé à l'argon, sont introduits le produit du Stade B précédent (356 mg ; 1 mmol), l'acétate de palladium (4,5 mg ; 0,02 mmol), le 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (8,2 mg ; 0,02 mmol), le diméthylformamide (2 mL),  
10 la triéthylamine (556  $\mu\text{L}$  ; 4 mmol) et l'acide formique (150  $\mu\text{L}$  ; 4 mmol). Le flacon est placé dans un bain chauffé à 90 °C pendant 1,5 heures. Après refroidissement, le mélange est dilué dans l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 M et avec de la saumure, séchée sur sulfate de sodium et filtrée.  
Après évaporation du solvant, le brut est purifié par filtration sur alumine neutre pour  
15 donner le produit du titre (139 mg ; 75 %).

Point de fusion : 65-67 °C.

Analyse spectroscopique de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300,13 MHz,  $\delta$  en ppm) : 10,29 (s, 1H) ; 8,75 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H) ; 7,99 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H) ; 7,9 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H) ; 7,77 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H) ; 7,45 (dd,  $J = 8,1$  et 7,1 Hz, 1H) ; 7,23 (dd,  $J = 8,9$  et 2,6 Hz, 1H) ; 3,98  
20 (s, 3H).

Analyse spectroscopique de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz,  $\delta$  en ppm) : 194,1 (d) ; 160,7 (s) ; 138,3 (d) ; 135,1 (d) ; 132,2 (s) ; 130,2 (s) ; 129,9 (d) ; 129,3 (s) ; 122,5 (d) ; 119,8 (d) ; 103,6 (d) ; 55,6 (q).

**EXEMPLE 2 : 7-méthoxynaphtalène-1-carbaldéhyde**Stade A : méthanesulfonate de 1-formyl-7-méthoxynaphtalén-2-yle

A une solution du composé obtenu au Stade A de l'Exemple 1 (300 mg ; 1,485 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL), sont ajoutés la triéthylamine (250  $\mu$ L ; 1,782 mmol) et le chlorure de mésyle (120  $\mu$ L). Après une heure d'agitation, le solvant est évaporé et le résidu est repris dans un mélange acétate d'éthyle / eau. La fraction organique est lavée deux fois à l'eau puis avec de la saumure, séchée sur sulfate de sodium et filtrée. L'évaporation du solvant donne le produit du titre propre (416 mg ; 95 %) sans besoin de purification.

10 Analyse spectroscopique de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 10,74 (s, 1H) ; 8,72 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H) ; 8,03 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H) ; 7,75 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H) ; 7,36 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H) ; 7,22 (dd,  $J = 8,9$  et 2,4 Hz, 1H) ; 3,97 (s, 3H) ; 3,32 (s, 3H).

15 Analyse spectroscopique de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 190,4 (d) ; 161,6 (s) ; 153,2 (s) ; 136,8 (d) ; 133,1 (s) ; 130,0 (d) ; 128,0 (s) ; 121,6 (s) ; 120,3 (d) ; 118,2 (d) ; 104,0 (d) ; 55,7 (q) ; 38,5 (q).

Stade B : 7-méthoxynaphtalène-1-carbaldéhyde

Le produit du titre (84 %) est obtenu selon le procédé décrit dans le Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit du Stade A précédent et un temps de réaction de 4 heures à 90 °C au lieu de 1,5 heures.

20 Point de fusion : 65-67 °C.

Analyse spectroscopique de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300,13 MHz,  $\delta$  en ppm) : 10,29 (s, 1H) ; 8,75 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H) ; 7,99 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H) ; 7,9 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H) ; 7,77 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H) ; 7,45 (dd,  $J = 8,1$  et 7,1 Hz, 1H) ; 7,23 (dd,  $J = 8,9$  et 2,6 Hz, 1H) ; 3,98 (s, 3H).

25 Analyse spectroscopique de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz,  $\delta$  en ppm) : 194,1 (d) ; 160,7 (s) ; 138,3 (d) ; 135,1 (d) ; 132,2 (s) ; 130,2 (s) ; 129,9 (d) ; 129,3 (s) ; 122,5 (d) ; 119,8 (d) ; 103,6 (d) ; 55,6 (q).

**EXEMPLE 3 : 7-méthoxynaphtalène-1-carbaldéhyde**

Dans un ballon purgé à l'argon, à une solution de 7-méthoxy-naphtalén-2-ol (70 mg ; 0,35 mmol) dans le diméthylformamide anhydre (1 mL), est ajouté en plusieurs portions l'hydrure de sodium (60 % ; 17 mg ; 0,415 mmol). Au bout de 30 minutes d'agitation à

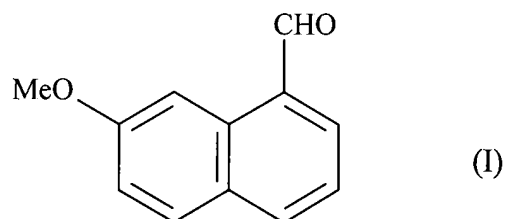
5 température ambiante, le chlorure de tosylo est alors ajouté en plusieurs portions (190,5 mg ; 0,36 mmol). Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (7,1 mg ; 0,017 mmol), l'acétate de palladium (3,9 mg ; 0,073 mmol), la triéthylamine (192  $\mu$ L ; 1,38 mmol) et l'acide formique (150  $\mu$ L ; 4 mmol) sont ajoutés et le mélange réactionnel est chauffé à 90 °C pendant

10 1,5 heures. Après refroidissement, le mélange est dilué dans l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 M puis avec de la saumure, séchée sur sulfate de sodium et filtrée. Après évaporation du solvant, le brut est filtré sur alumine neutre (éluant : acétate d'éthyle) pour donner le produit du titre (61,6 mg ; 95 %).

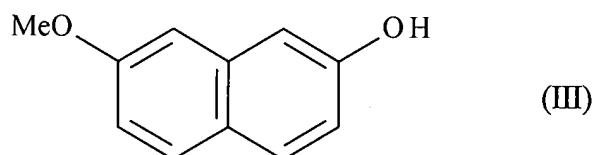
15 Point de fusion : 65-67 °C.

## REVENDICATIONS

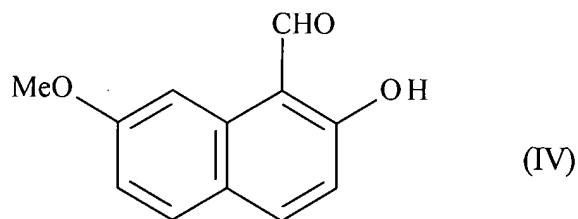
1. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :



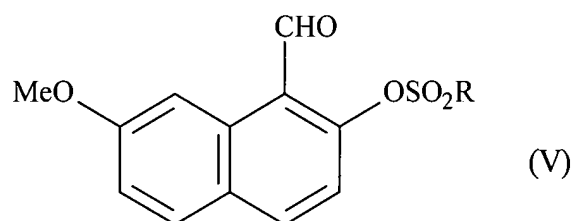
- 5 caractérisé en ce que l'on met en réaction le 7-méthoxy-naphtalén-2-ol de formule (III) :



- sur lequel on introduit sur la position 1 le groupement formyle pour conduire au composé de formule (IV) :



- 10 composé de formule (IV) qui est soumis à une réaction de sulfonation pour conduire au composé de formule (V) :



dans laquelle R représente un groupement  $-\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$  ou toluyle ;

composé de formule (V) qui subit une réaction de désoxygénation en présence d'un métal de transition et d'un agent réducteur pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous forme d'un solide.

5

2. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que R représente un groupement  $-\text{CH}_3$  ou toluyle.

10

3. Procédé de synthèse industriel 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 par action d'un chlorure de sulfonyle, d'un anhydride sulfonique ou d'un sulfonimide.

4. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) selon la revendication 3 caractérisé en ce que la transformation du composé de formule (IV) en composé de formule (V) est réalisée par action d'un chlorure de sulfonyle.

15

5. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que, lors de la transformation du composé de formule (V) en composé de formule (I), le métal de transition est le nickel, le palladium ou le platine.

20

6. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que, lors de la transformation du composé de formule (V) en composé de formule (I), le métal de transition est un sel de palladium.

7. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que la transformation du composé de formule (V) en composé de formule (I) est réalisée dans le diméthylformamide, le dioxane, le tétrahydrofurane ou le toluène.
- 5 8. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) selon la revendication 7 caractérisé en ce que la transformation du composé de formule (V) en composé de formule (I) est réalisée dans le diméthylformamide.
9. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que la transformation du composé de formule (V) en composé de  
10 formule (I) est réalisée entre 25 °C et 110 °C.
10. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) selon la revendication 9 caractérisé en ce que la transformation du composé de formule (V) en composé de formule (I) est réalisée entre 40 °C et 95 °C.
11. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) selon la revendication 1  
15 caractérisé en ce que, lors de la transformation du composé de formule (V) en composé de formule (I), l'agent réducteur est le dihydrogène.
12. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) selon la revendication 11 caractérisé en ce que le dihydrogène est obtenu par décomposition d'un formiate d'ammonium.
- 20 13. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que la transformation du composé de formule (V) en composé de formule (I) est réalisée en présence de palladium et de dihydrogène.
14. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que la transformation du composé de formule (V) en composé de

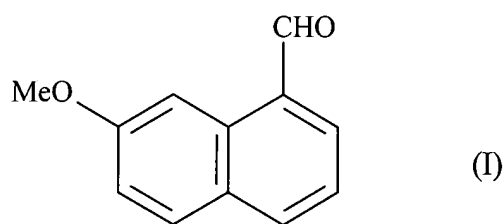
formule (I) est réalisée en présence de (9,9-diméthyl-9*H*-xanthène-4,5-diyl)bis(diphénylphosphane) ou de 1,3-bis(diphénylphosphino)propane.

15. Composé de formule (V) selon la revendication 1 utile en tant qu'intermédiaire de synthèse du composé de formule (I).
- 5 16. Composé de formule (V) selon la revendication 15 utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine de formule (II).
17. Composé de formule (V) selon les revendications 15 et 16 choisi parmi les composés suivants :
- 4-méthylbenzènesulfonate de 1-formyl-7-méthoxynaphtalén-2-yle ;
  - 10 - méthanesulfonate de 1-formyl-7-méthoxynaphtalén-2-yle.
18. Utilisation du composé de formule (V) selon les revendications 15 à 17 dans la synthèse du composé de formule (I).
19. Utilisation du composé de formule (V) selon la revendication 18 dans la synthèse de l'agomélatine de formule (II).
- 15 20. Utilisation du composé de formule (III) selon la revendication 1 dans la synthèse du composé de formule (I).
21. Utilisation du composé de formule (III) selon la revendication 20 dans la synthèse de l'agomélatine de formule (II).
- 20 22. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (V) caractérisé en ce que le composé de formule (V) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une des revendications 1 à 4.

## ABREGÉ

NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DU  
7-METHOXY-NAPHTALÈNE-1-CARBALDEHYDE ET APPLICATION  
A LA SYNTHÈSE DE L'AGOMELATINE

Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :







**RAPPORT DE RECHERCHE  
 AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**  
 (Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la  
 protection de la propriété industrielle telle que modifiée et  
 complétée par la loi 23-13)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 39062	Date de dépôt : 04/12/2014 ; Date d'entrée en phase nationale : 25/05/2016
Déposant : LES LABORATOIRES SERVIER	Date de priorité: 05/12/2013
Intitulé de l'invention : NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU 7-METHOXY-NAPHTALENE-1-CARBALDEHYDE ET APPLICATION A LA SYNTHESE DE L'AGOMELATINE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site <a href="http://worldwide.espacenet.com">http://worldwide.espacenet.com</a> , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
<b>Examineur:</b> A EL KADIRI	<b>Date d'établissement du rapport :</b> 12/07/2018
<b>Téléphone:</b> 212 5 22 58 64 14/00	

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description  
10 Pages
- Revendications  
22

**Partie 2 : Rapport de recherche**

**Classement de l'objet de la demande :**

CIB : C 07C 233/18, 303/28, 309/65, 309/66, 309/73, 45/45, 45/65, 47/575

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	GARIGIPATI R S ET AL: "Novel frameworks for trifluoromethyl ketone and phosphonate TSA inhibitors of type II PLA2", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 7, no. 1 1, 3 juin 1997 (1 997-06-03), pages 1421 -1 426, XP004136229, ISSN: 0960-894X, DO1 : 1 0.1 01 6IS0960-894X(97)00246-1	1-22
A	FR2918369 A1 (SERVIER LAB [FR]) 9 janvier 2009 (2009-01 -09)	1-22
A	KANDAGATLA, B. ET AL: "A facile synthesis of melatonergic antidepressant agomelatine", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 53, 26 octobre 201 2 (201 2-1 0-26), pages 71 25-71 27, XP002727615	1-22

**\*Catégories spéciales de documents cités :**

--« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  
 --« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  
 --« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
 --« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs  
 --« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Nouveauté (N)	Revendications 1-22 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-22 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-22 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

- D1 : GARIGIPATI R S ET AL: "Novel frameworks for trifluoromethyl ketone and phosphonate TSA inhibitors of type II PLA2", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 7, no. 1 1, 3 juin 1997 (1 997-06-03), pages 1421 -1 426, XP004136229, ISSN: 0960-894X, DOI : 1 0.1 01 6IS0960-894X(97)00246-1
- D2 : FR 2 91 8 369 AI (SERVIER LAB [FR]) 9 janvier 2009 (2009-01 -09)
- D3 : KANDAGATLA, B. ET AL: "A facile synthesis of melatonergic antidepressant agomelatine", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 53, 26 octobre 201 2 (201 2-1 0-26), pages 71 25-71 27, XP002727615

### 1. Nouveauté (N) :

Aucun document ne divulgue les caractéristiques techniques contenues dans les revendications 1-22, par conséquent, l'objet des revendications 1-22 est nouveau conformément à l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

### 2. Activité inventive (AI) :

D3 (voir schéma 2, étapes a)-d), qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 concerne un procédé de synthèse de l'agomélatine à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone.

La présente demande diffère de l'art antérieur le plus proche (D3) par le composé intermédiaire (V) et son utilisation dans le procédé de préparation des composés de formule (1) et l'aglomélatine.

La demanderesse n'a indiqué aucun effet technique lié à cette différence.

Donc, le problème que la présente invention se propose de résoudre peut être considéré comme étant de fournir un procédé alternatif de synthèse industriel de l'agomélatine.

La solution à ce problème, proposée dans la présente demande, est considérée comme impliquant une activité inventive pour les motifs suivants:

Le procédé de la présente demande est un procédé de préparation de 7- methoxy-1 -carbaldehyde en utilisant le 7-methoxy-naphtalen-2-01 comme composé du départ avec des esters de sulfonate de 1 -formyl-7-methoxynaphtalen- 2-yle comme composés intermédiaires. L'art antérieur ne décrit ni ne suggère les esters de sulfonate de 1 -formyl-7- methoxy-naphtalen-2-yle comme composés intermédiaires dans la préparation de l'agomélatine.

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.