



(22) Date de dépôt/Filing Date: 2009/08/03

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2010/02/05

(30) Priorité/Priority: 2008/08/05 (FR08/04463)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07C 231/06* (2006.01),
C07C 233/18 (2006.01)

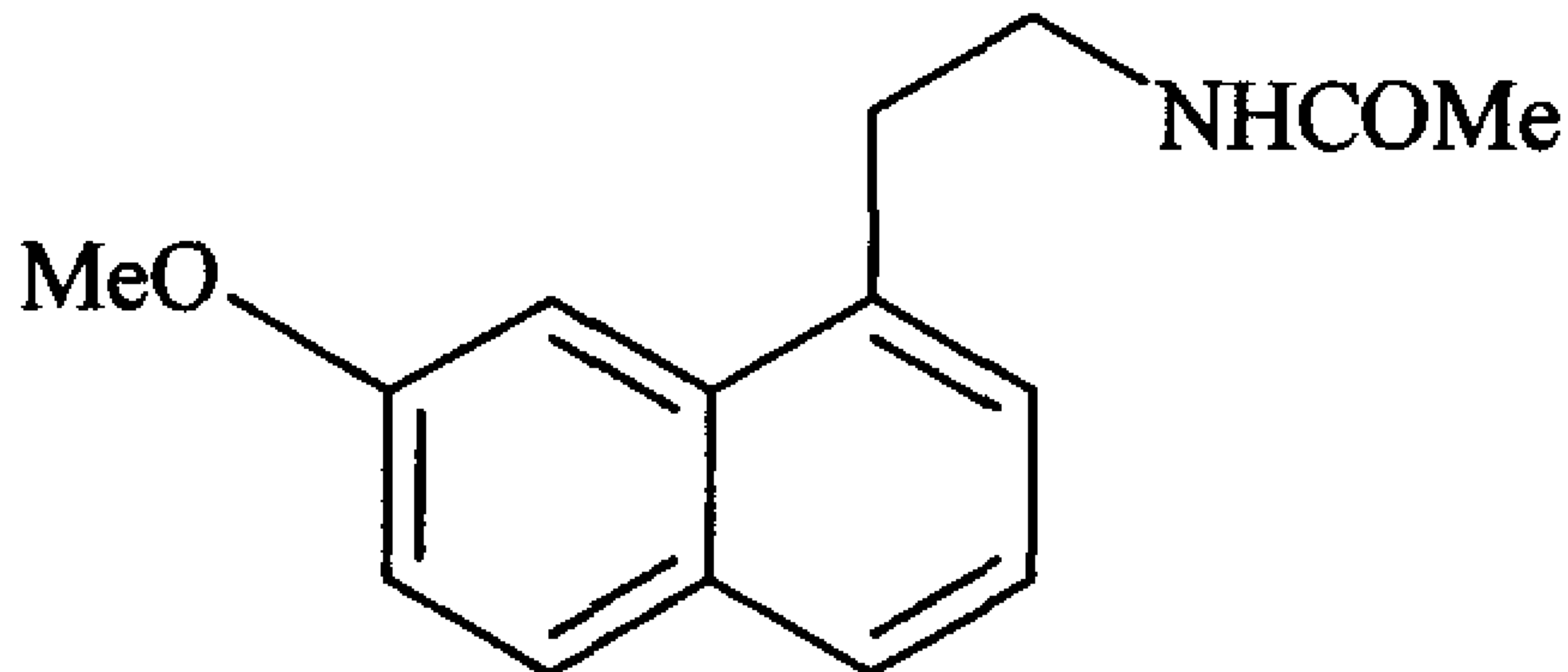
(71) Demandeur/Applicant:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
BONTEMPELLI, PASCAL, FR;
JALENQUES, XAVIER, FR;
STARCK, JEROME-BENOIT, FR;
SERY, JEAN-PIERRE, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.

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

(54) Title: NEW PROCESS FOR SYNTHESIZING AGOMELATINE



(I)

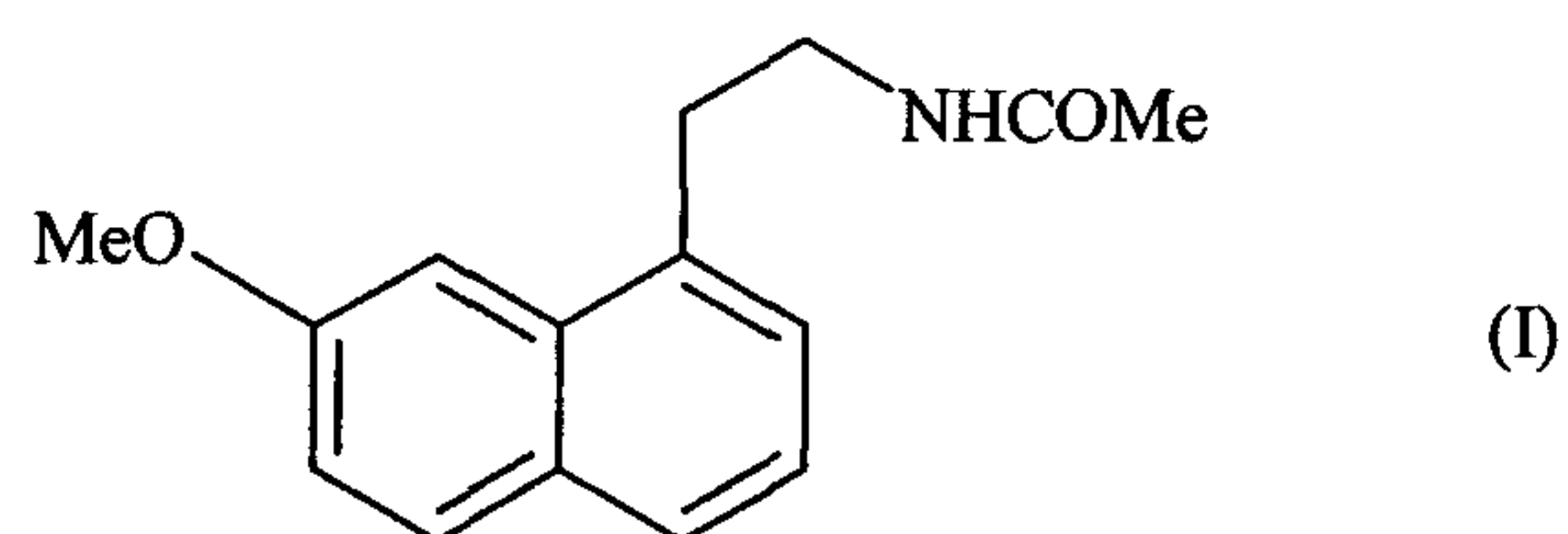
(57) Abrégé/Abstract:

Procédé de synthèse industrielle du composé de formule (I) (voir formule I)

ABREGE

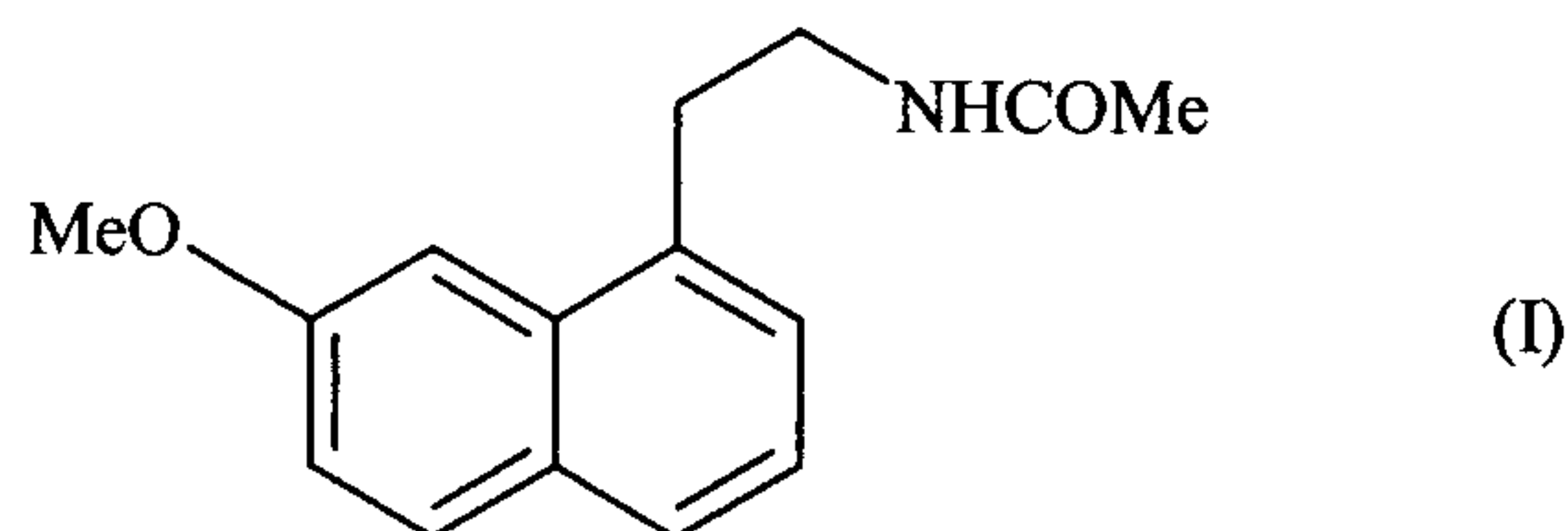
**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE
DE L'AGOMELATINE**

Procédé de synthèse industrielle du composé de formule (I)



- 1 -

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) :



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

10 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.

15 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%.

- 2 -

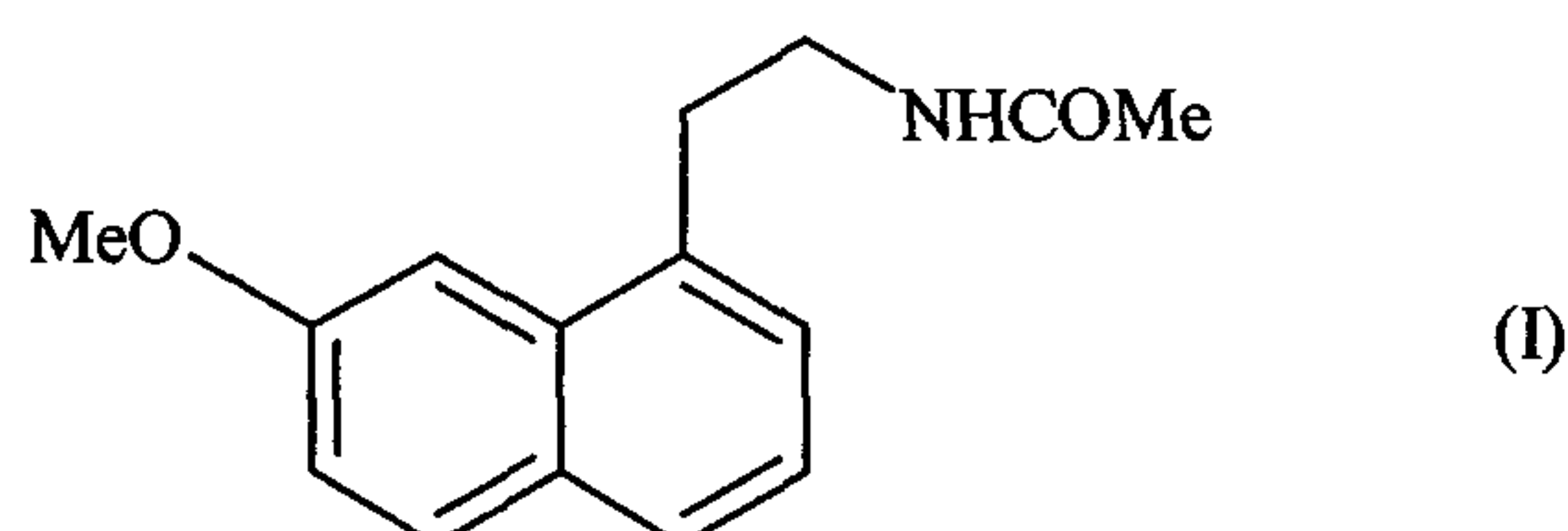
Dans le brevet EP 1 564 202, la demanderesse a mis au point une nouvelle voie de synthèse beaucoup plus performante et industrialisable, en seulement quatre étapes, et permettant d'obtenir l'agomélatine de façon très reproductible sous une forme cristalline bien définie.

5 La demanderesse a maintenant poursuivi ses investigations et mis au point un nouveau procédé de synthèse de l'agomélatine encore plus performant que celui décrit dans l'art antérieur : l'agomélatine est obtenu directement à partir du (7-méthoxy-1-naphtyl) acétonitrile, ce qui permet une synthèse complète réalisable en trois étapes seulement à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone. Ce nouveau procédé permet d'obtenir l'agomélatine de
10 façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, avec une pureté qui est compatible avec son utilisation comme principe actif pharmaceutique.

Le gain d'une ou plusieurs étapes dans un procédé de synthèse est toujours recherché par l'industriel puisqu'il permet un gain de temps, de rendement et par conséquent un coût final moindre. Cependant, la réduction du nombre d'étapes dans une synthèse n'est pas un
15 exercice trivial surtout lorsque des quantités industrielles sont en jeu : deux étapes rassemblées en une voient le nombre et la quantité de réactifs en présence augmenter, et du fait de la complexification du mélange, la purification du produit de la réaction devient plus difficile. Enfin, la probabilité de voir apparaître des produits secondaires du fait du plus grand nombre de réactifs en présence en même temps est très forte.

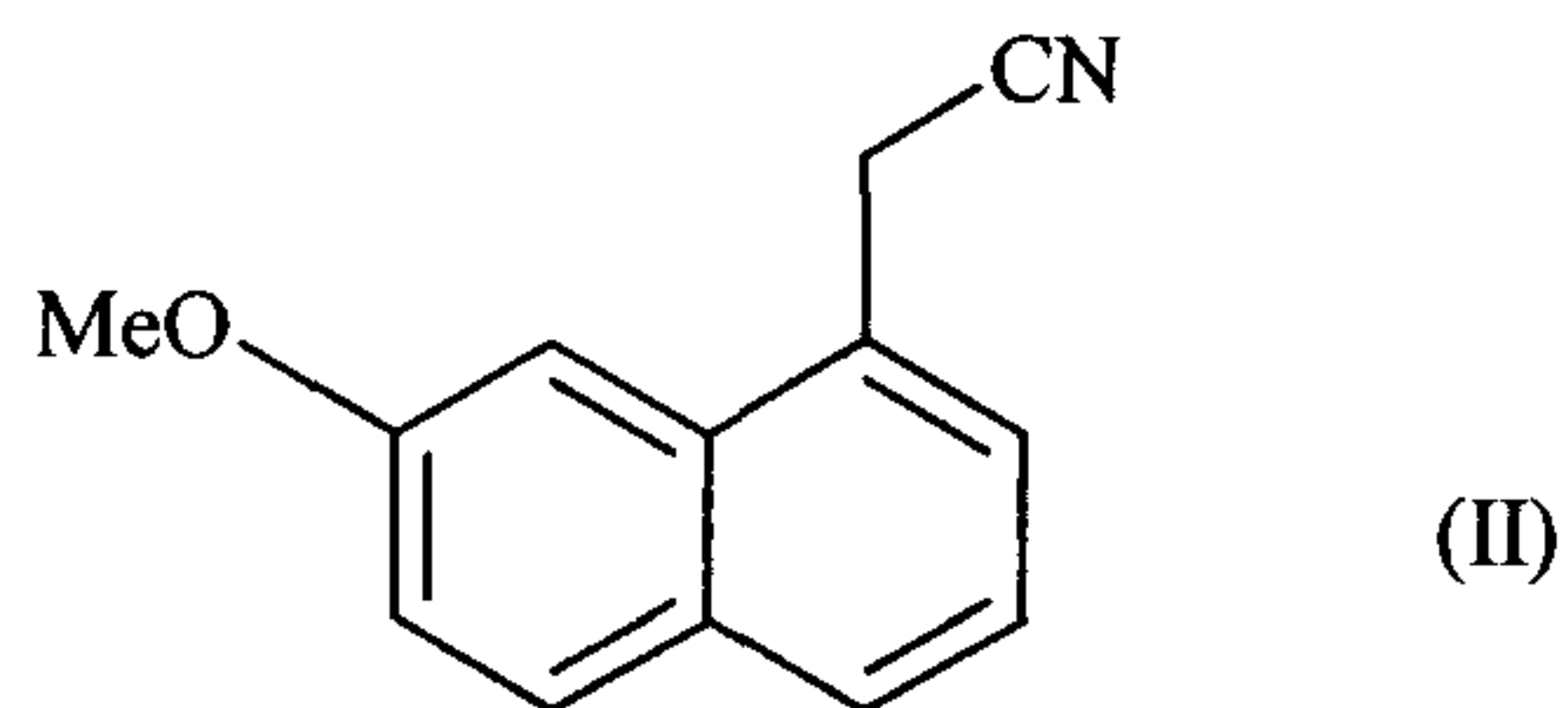
20 La demanderesse a présentement mis au point procédé industriel permettant d'obtenir l'agomélatine directement à partir du (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile.

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



- 3 -

caractérisé en ce que l'on met en réaction le (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile de formule (II) :



5 que l'on soumet à une réduction par l'hydrogène en présence de Nickel de Raney dans un milieu contenant de l'anhydride acétique dans un milieu protique polaire, pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

Le composé de formule (II) est obtenu par des réactions classiques de la chimie organique. Le composé de formule (II) peut être par exemple obtenu par condensation de l'acide cyanoacétique sur la 7-méthoxy-tétralone puis oxydation du produit de condensation, ainsi
10 que décrit dans les brevets EP1564204 et EP1564205.

De façon préférentielle, la transformation du composé de formule (II) en composé de formule (I) selon l'invention est réalisée sous une pression minimum de 5 bars, et plus préférentiellement réalisée avec une pression comprise entre 10 bars et 50 bars d'hydrogène.

15 Avantageusement la transformation du composé de formule (II) en composé de formule (I) selon l'invention est réalisée entre 25°C et 90°C, et plus particulièrement entre 50°C et 70°C.

La quantité de Nickel de Raney utilisée dans la réaction de transformation du composé de formule (II) en composé de formule (I) est au minimum de 5% massique et plus
20 préférentiellement comprise entre 10% et 20% massique.

- 4 -

Le milieu réactionnel de la réaction de transformation du composé de formule (II) en composé de formule (I) contient préférentiellement un ou plusieurs solvants protiques polaires comme l'éthanol, l'acide acétique et/ou l'eau, et plus préférentiellement l'éthanol et/ou l'eau. Le milieu réactionnel contient en outre optionnellement de l'acétate de sodium.

5 Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

- il permet d'obtenir à l'échelle industrielle le composé de formule (I) en une seule étape à partir du (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile avec d'excellents rendements supérieurs à 85%. Ce nouveau procédé permet ainsi l'accès au composé de formule (I) en 3 étapes seulement à partir de la 7-méthoxy-tétralone ;
- 10 - le composé de formule (I) obtenu présente de façon reproductible les caractéristiques de la forme cristalline décrite dans le brevet EP1564202 ;
- les conditions opératoires mises au point permettent de minimiser la formation du produit secondaire majoritaire de la réaction : le *N,N*-bis[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide, qui provient de la dimérisation entre deux intermédiaires
15 réactionnels. Il était en effet a priori très difficile d'envisager l'obtention directe du composé de formule (I) à partir du (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile dans des conditions de pureté compatibles avec son utilisation ultérieure pharmaceutique, du fait même de l'existence de cette réaction secondaire dont la proportion augmente de façon dramatique lorsque la réaction est réalisée « one pot ». Des études longues
20 et minutieuses des conditions opératoires ont été nécessaires pour arriver à un taux d'impureté en composé dimérisé acceptable pour une utilisation ultérieure du composé de formule (I) en tant que médicament.

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

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

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

- 5 -

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 ou 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 90% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 48-50°C

10 **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

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

Dans un réacteur de 8 l sont introduits 136 g de Nickel de Raney, 2,06 l d'éthanol et 0,23 l d'eau. Sous agitation à 70°C et sous 30 bars d'hydrogène, le composé obtenu au Stade B (0,8 kg) en solution dans l'anhydride acétique (2,4 l) est ajouté lentement. A la fin de l'addition, le milieu réactionnel est agité 1 heure sous hydrogène à 30 bars, puis le réacteur est décompressé, et les jus sont filtrés. Après concentration du milieu, on cristallise le résidu dans un mélange éthanol/eau 35/65 pour conduire au produit du titre avec un rendement de 89% 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 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 ($\lambda_{\text{CuK}\alpha 1} = 1,54056 \text{ \AA}$). Le montage comporte un monochromateur avant (cristal de Ge(111)) et un détecteur solide résolu en énergie (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

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 :

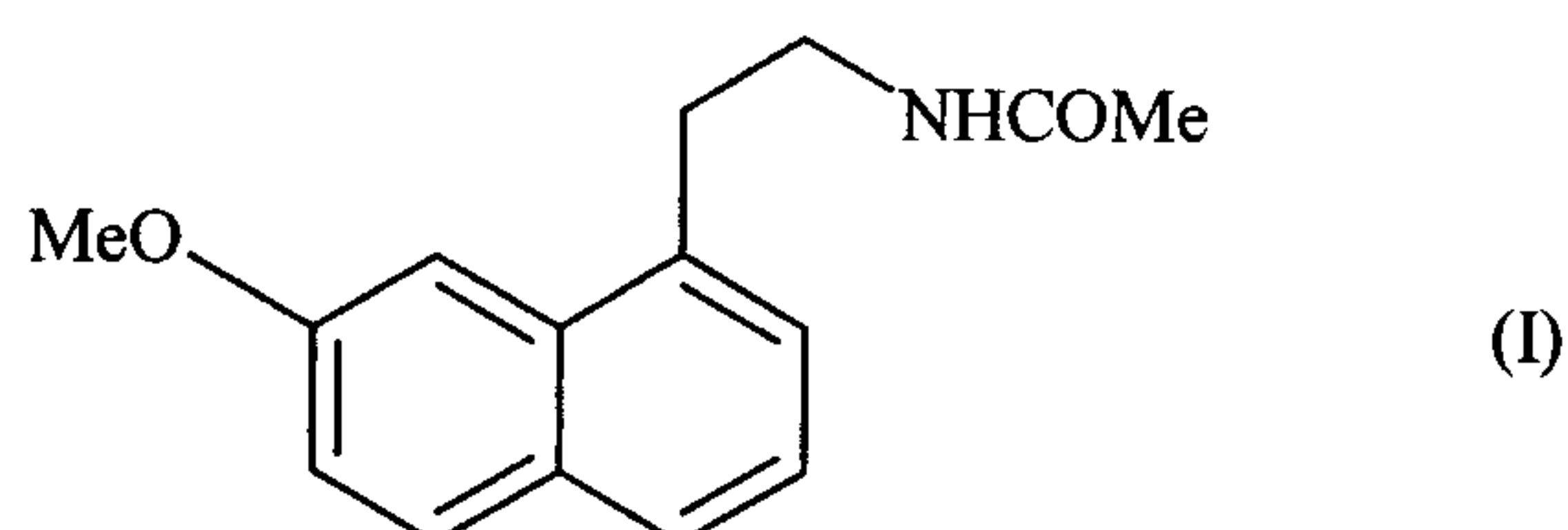
- maille cristalline monoclinique,
- paramètres de maille : $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$, $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^\circ$
- groupe d'espace : $P2_1/n$
- nombre de molécules dans la maille : 8
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$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

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

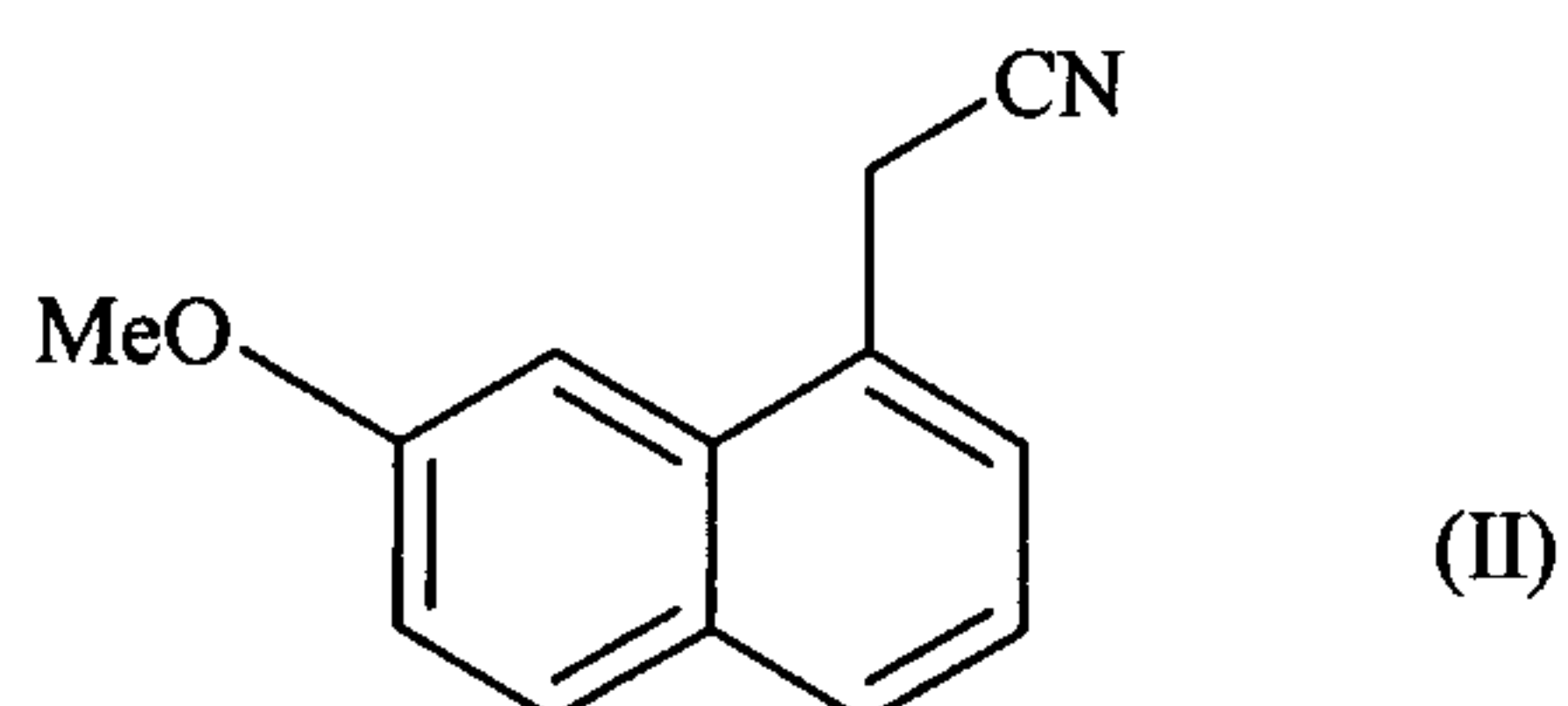
La forme cristalline du composé obtenu dans l'Exemple 1 est caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d , d'angle de Bragg 2 θ , et d'intensité relative (exprimée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

- 7 -

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)**

caractérisé en ce que l'on met en réaction le (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile de
 5 formule (II) :

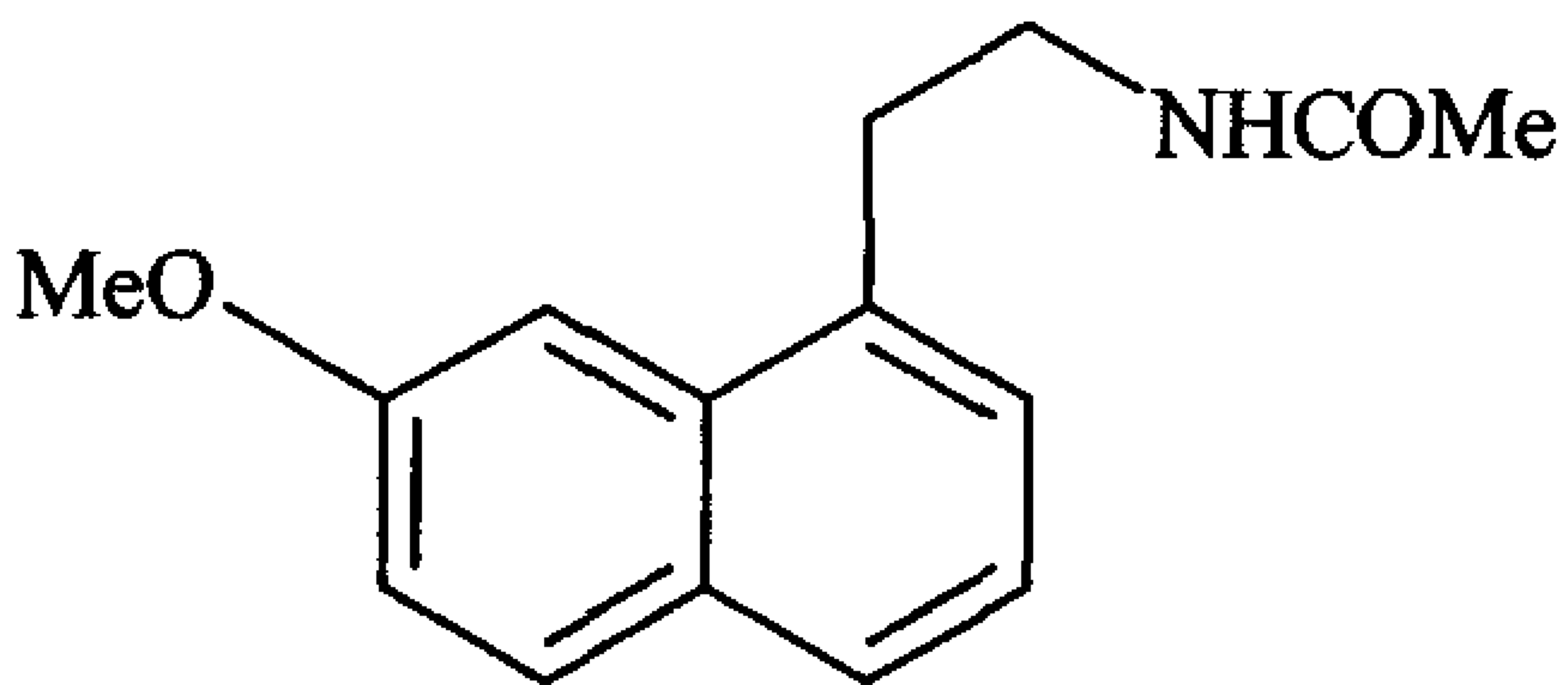


que l'on soumet à une réduction par l'hydrogène en présence de Nickel de Raney dans
 un milieu contenant de l'anhydride acétique dans un milieu protique polaire, pour
 conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

- 10 **2. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en**
 ce que la réaction est réalisée sous une pression comprise entre 10 bars et 50 bars
 d'hydrogène.
- 3. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en**
 ce que la réaction est réalisée entre 25°C et 90°C.

- 9 -

4. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la quantité de Nickel de Raney utilisée dans la réaction est comprise entre 10% et 20% massique.
5. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le milieu réactionnel de la réaction contient de l'éthanol et/ou de l'eau.



(I)