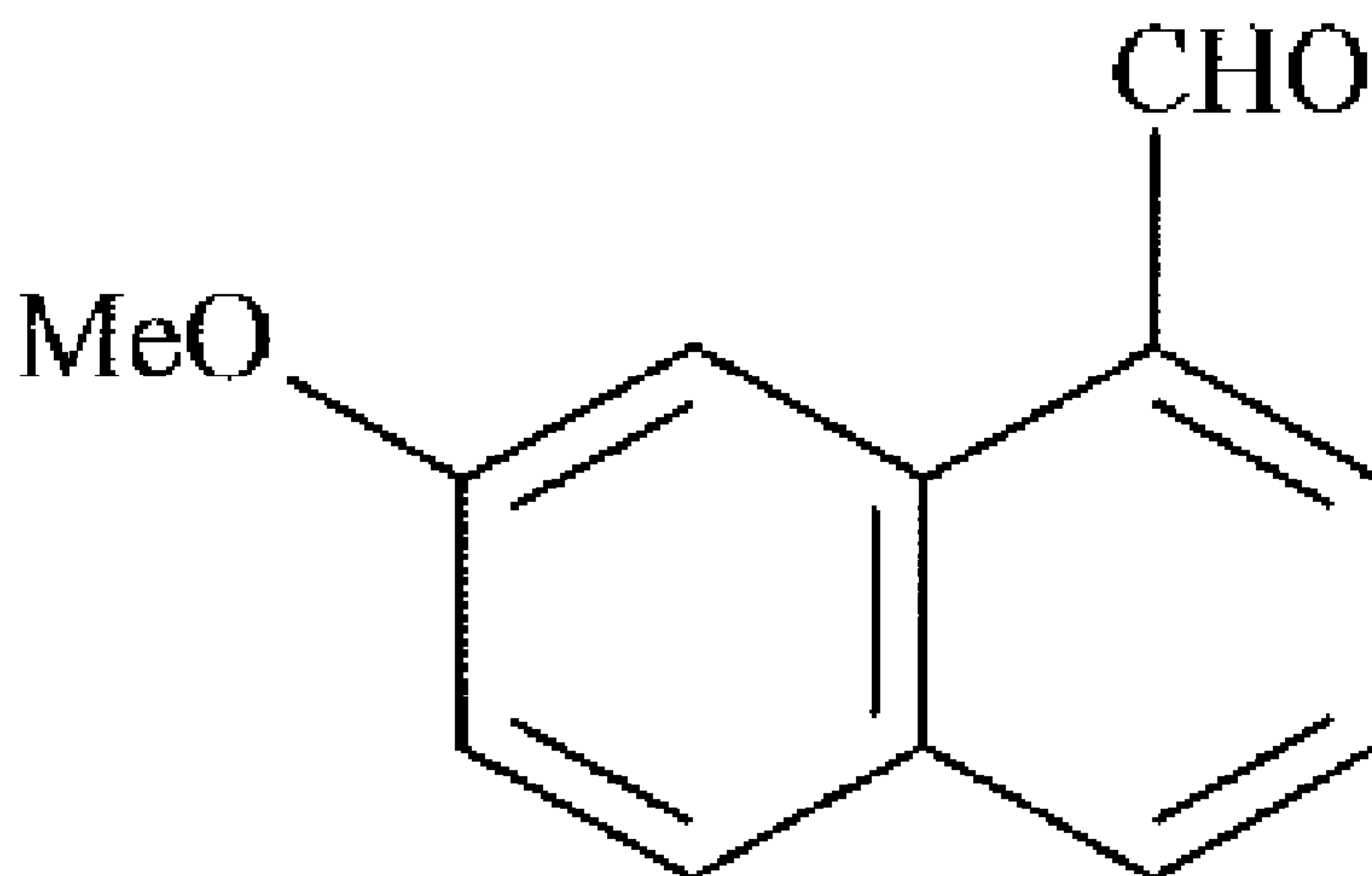




(86) **Date de dépôt PCT/PCT Filing Date:** 2014/12/04
(87) **Date publication PCT/PCT Publication Date:** 2015/06/11
(85) **Entrée phase nationale/National Entry:** 2016/05/31
(86) **N° demande PCT/PCT Application No.:** FR 2014/053159
(87) **N° publication PCT/PCT Publication No.:** 2015/082849
(30) **Priorité/Priority:** 2013/12/05 (FR1362200)

(51) **Cl.Int./Int.Cl.** **C07C 309/73** (2006.01),
C07C 233/18 (2006.01), **C07C 303/28** (2006.01),
C07C 309/65 (2006.01), **C07C 309/66** (2006.01),
C07C 45/45 (2006.01), **C07C 47/575** (2006.01)
(71) **Demandeur/Applicant:**
LES LABORATOIRES SERVIER, FR
(72) **Inventeurs/Inventors:**
BRIERE, JEAN-FRANCOIS, FR;
LEBEUF, RAPHAEL, FR;
LEVACHER, VINCENT, FR;
HARDOUIN, CHRISTOPHE, FR;
LECOUVE, JEAN-PIERRE, FR
(74) **Agent:** NORTON ROSE FULBRIGHT CANADA
LLP/S.E.N.C.R.L., S.R.L.

(54) **Titre : NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU 7-METHOXY-NAPHTALENE-1-CARBALDEHYDE ET APPLICATION A LA
SYNTHESE DE L'AGOMELATINE**
(54) **Title: NOVEL METHOD FOR THE SYNTHESIS OF 7-METHOXY-NAPHTHALENE-1-CARBALDEHYDE AND USE THEREOF IN
THE SYNTHESIS OF AGOMELATINE**



(I)

(57) **Abrégé/Abstract:**
Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I)



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

VERSION CORRIGÉE

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



WIPO | PCT



(10) Numéro de publication internationale

WO 2015/082849 A8

(43) Date de la publication internationale
11 juin 2015 (11.06.2015)

(51) Classification internationale des brevets :

C07C 45/45 (2006.01) C07C 309/66 (2006.01)
C07C 45/65 (2006.01) C07C 309/73 (2006.01)
C07C 47/575 (2006.01) C07C 233/18 (2006.01)
C07C 309/65 (2006.01) C07C 303/28 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2014/053159

(22) Date de dépôt international :

4 décembre 2014 (04.12.2014)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1362200 5 décembre 2013 (05.12.2013) FR

(71) Déposant : LES LABORATOIRES SERVIER [FR/FR];
35 rue de Verdun, F-92284 Suresnes (FR).

(72) Inventeurs : BRIERE, Jean-François; 1038, rue de Mesnil-Esnard, F-76920 Amfreville-la-mi-voie (FR). LE-BEUF, Raphaël; 38 rue des Meuniers, F-59000 Lille (FR). LEVACHER, Vincent; 150, Ruette aux Cailloux, F-76160 Fontaine-sous-preaux (FR). HARDOUIN, Christophe; 5, rue Henry Vesco, F-76310 Sainte Adresse (FR). LECOUBE, Jean-Pierre; 93, rue du Docteur Vigné, F-76600 Le Havre (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,

BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale :

26 novembre 2015

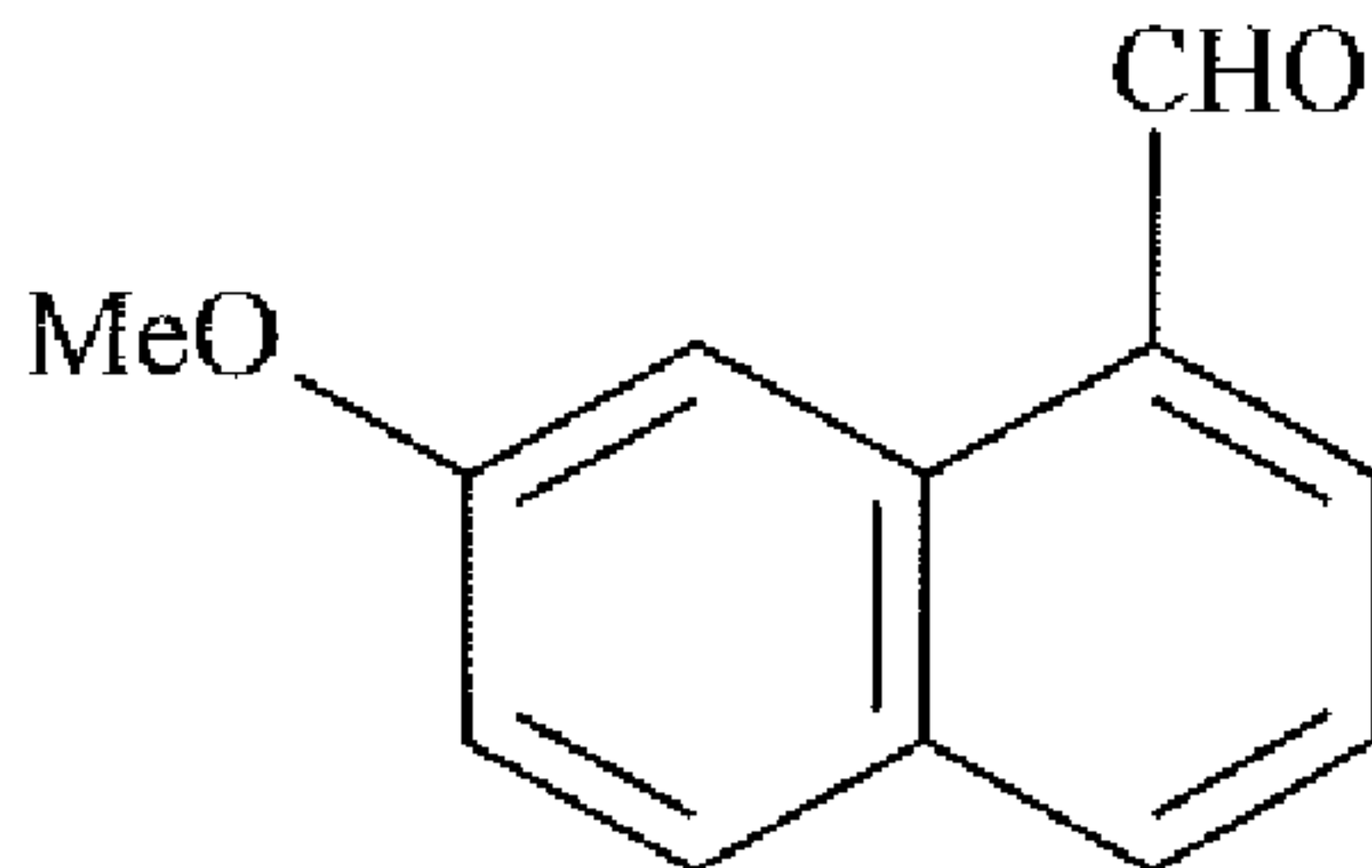
(48) Date de publication de la présente version corrigée :

7 janvier 2016

(15) Renseignements relatifs à la correction :
voir la Notice du 7 janvier 2016

(54) Title : NOVEL METHOD FOR THE SYNTHESIS OF 7-METHOXY-NAPHTHALENE-1-CARBALDEHYDE AND USE THEREOF IN THE SYNTHESIS OF AGOMELATINE

(54) Titre : NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DU 7-METHOXY-NAPHTHALENE-1-CARBALDEHYDE ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'AGOMELATINE



(I)

(57) Abstract : Method for the industrial synthesis of the compound of formula (I).

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

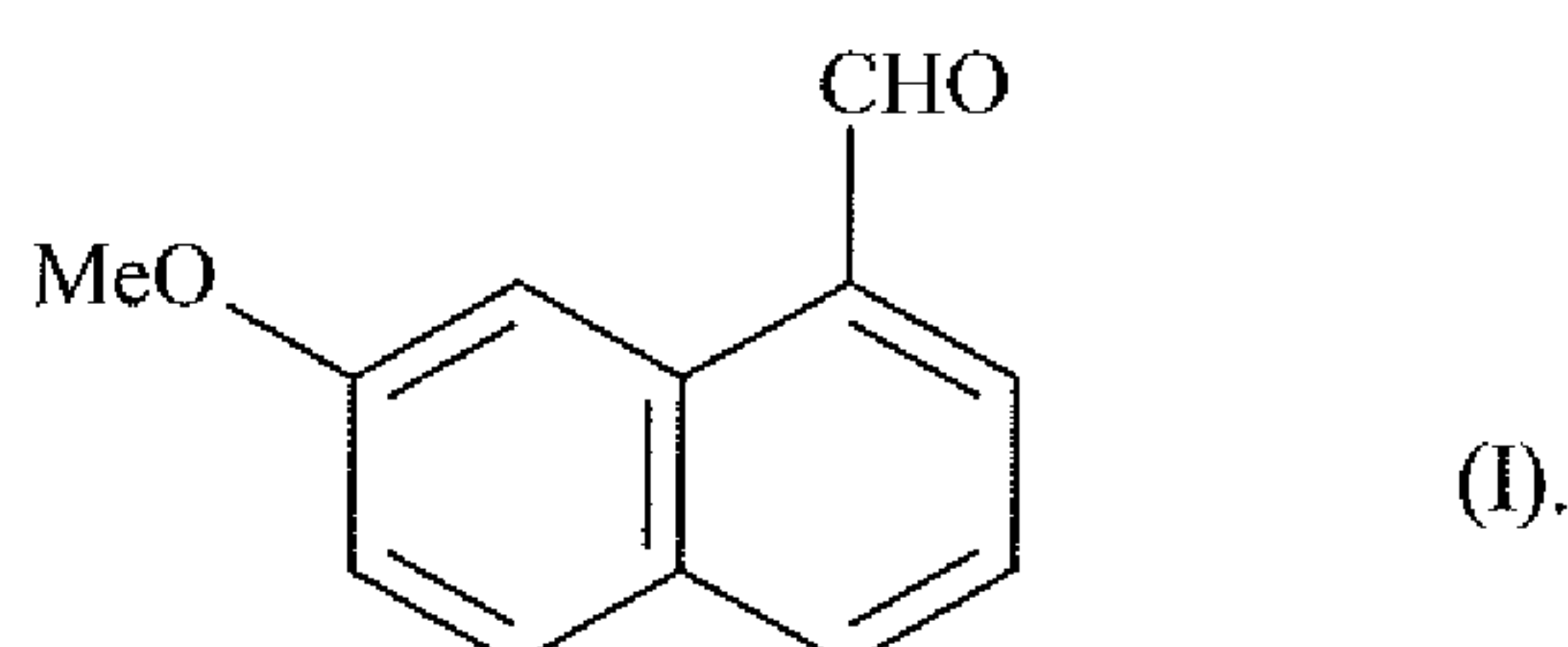


WO 2015/082849 A8

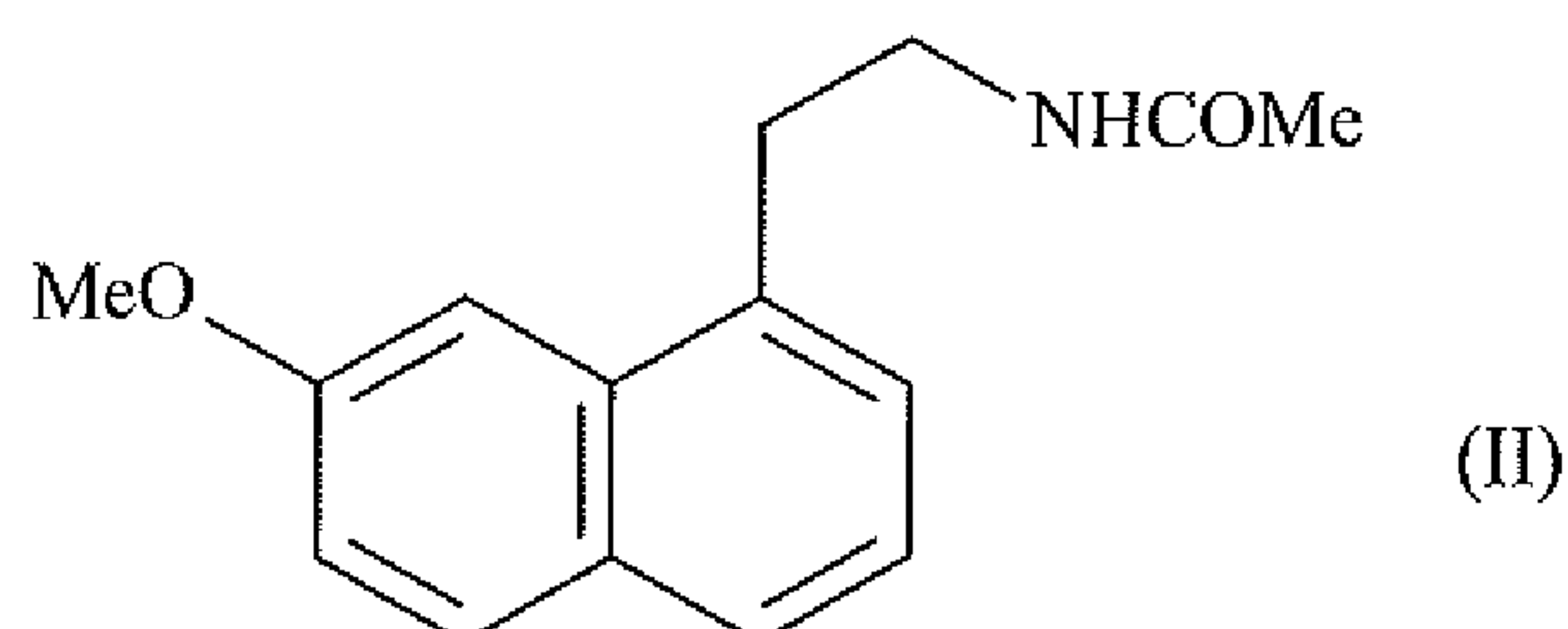
NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU
7-METHOXY-NAPHTALENE-1-CARBALDEHYDE ET APPLICATION
A LA SYNTHESE DE L'AGOMELATINE

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 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
15 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.

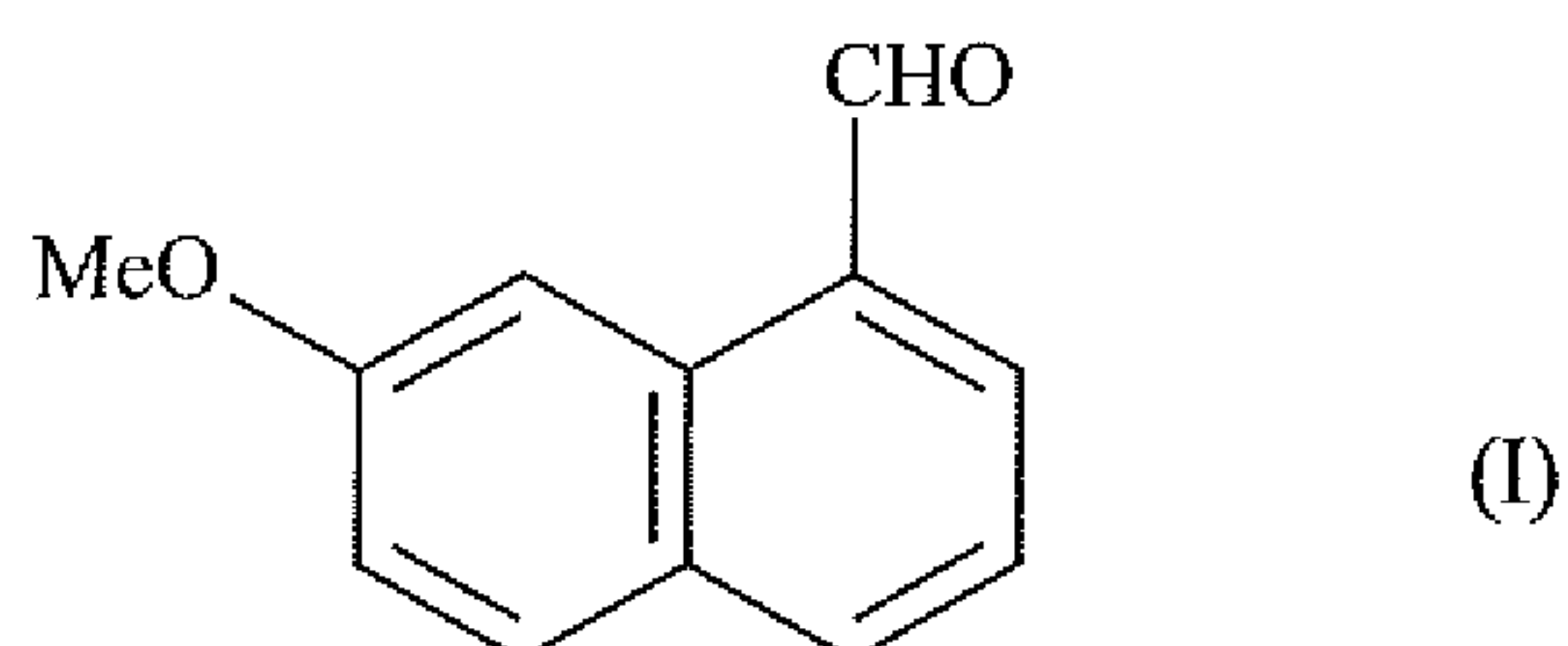
La littérature décrit l'accès en 5 étapes au 7-méthoxy-naphtalène-1-carbaldéhyde à partir de la 8-amino-naphtalén-2-ol (Kandagatla et al. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 7125-7127). Il a été aussi décrit la préparation en 4 étapes du 7-méthoxy-naphtalène-1-carbaldéhyde à partir de la 7-méthoxy-tétralone (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

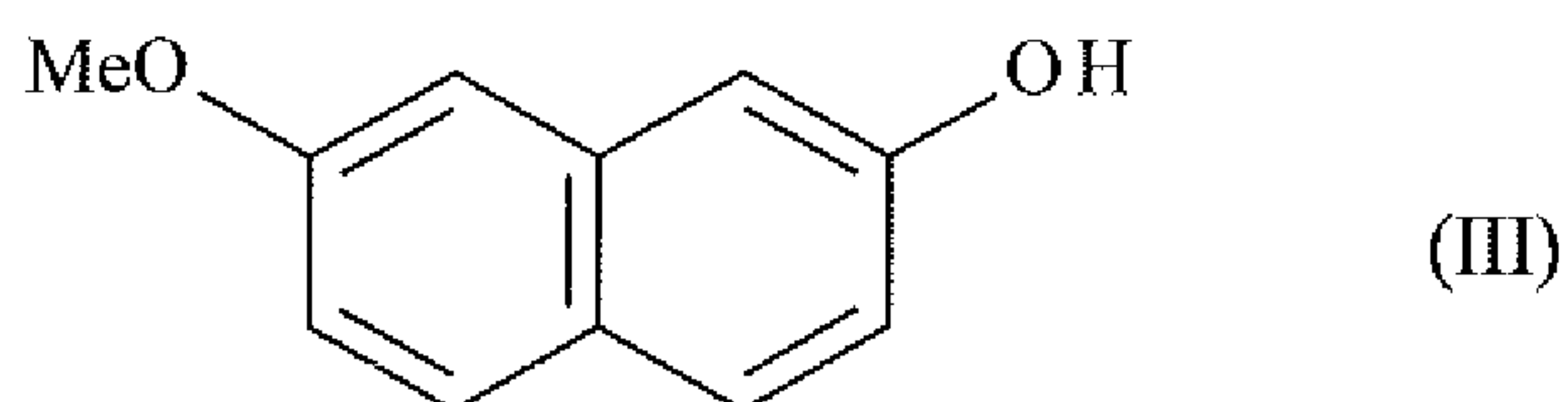
structure un noyau naphthalène, ce qui évite d'intégrer dans la synthèse une étape d'aromatisation, étape toujours délicate d'un point de vue industriel.

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

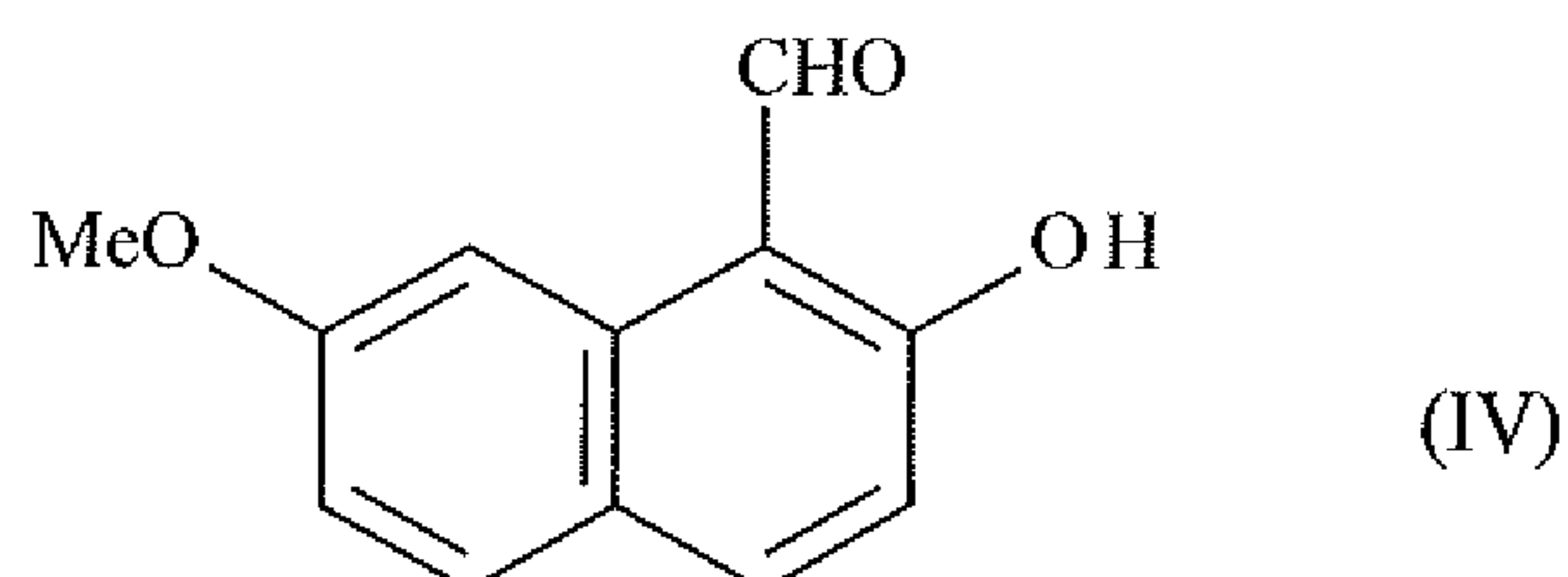


5

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

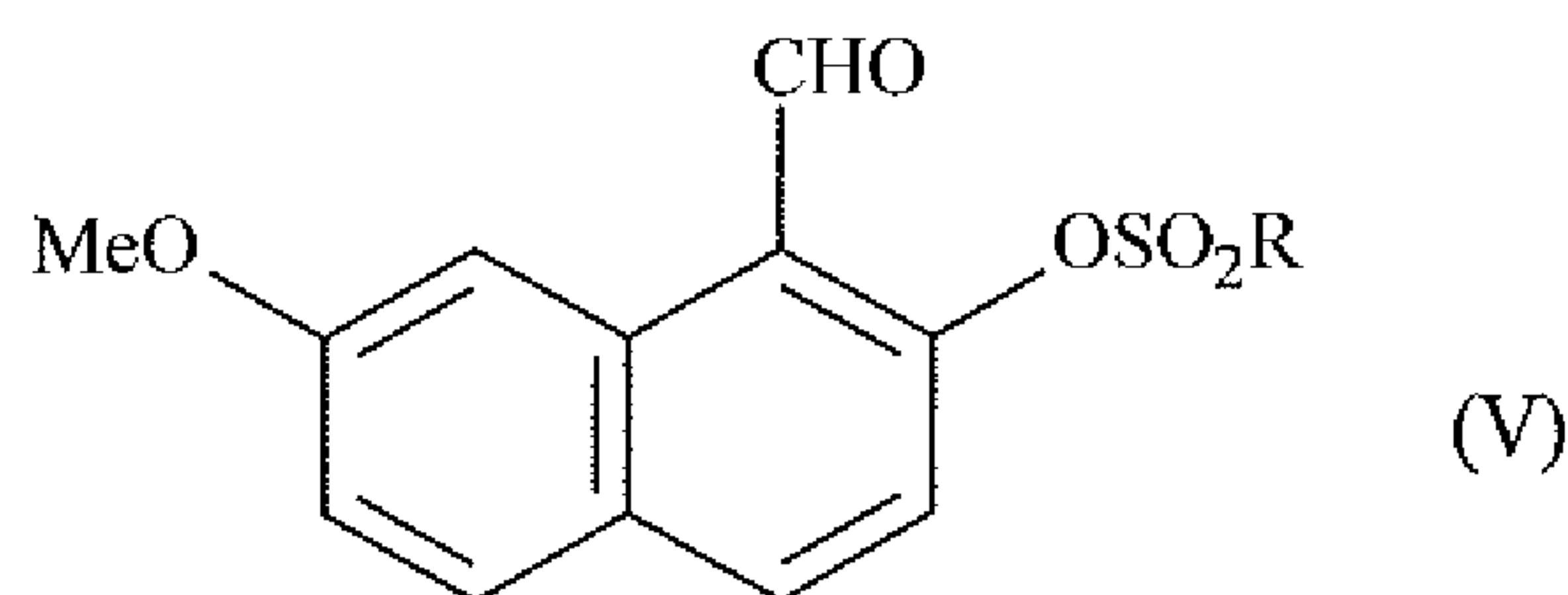


sur lequel on réalise une réaction de formylation sur la position 1 du composé de formule (III) pour conduire au composé de formule (IV) :



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
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 $-\text{CH}_3$ 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
composé de formule (V) consiste en une étape de sulfonylation réalisée grâce à l'action d'un chlorure de sulfonyle, d'un anhydride sulfonique ou d'un sulfonimide. Selon un mode
15 de réalisation préféré, cette étape de sulfonylation est réalisée grâce à l'action d'un chlorure de sulfonyle et, en particulier, le chlorure de tosyl 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 diméthylamine-borane ; soit un alkoxysilane 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
10 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.

15 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
20 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 préférentielle, la réaction de transformation du composé de formule (V) en
25 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.

30 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-9*H*-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 ¹H (CDCl₃, 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, J = 8,9 et 2,4 Hz, 1H) ; 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 1H) ; 3,95 (s, 3H).
15

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 ¹H (CDCl₃, 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}C (CDCl_3 , δ 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 μL ; 4 mmol) et l'acide formique (150 μL ; 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 ^1H (CDCl_3 , 300,13 MHz, δ 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}C (CDCl_3 , 75,5 MHz, δ 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 µL ; 1,782 mmol) et le
 5 chlorure de mésyle (120 µL). 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 ¹H (CDCl₃, δ 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).

Analyse spectroscopique de RMN ¹³C (CDCl₃, δ 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
 15 (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 ¹H (CDCl₃, 300,13 MHz, δ 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).

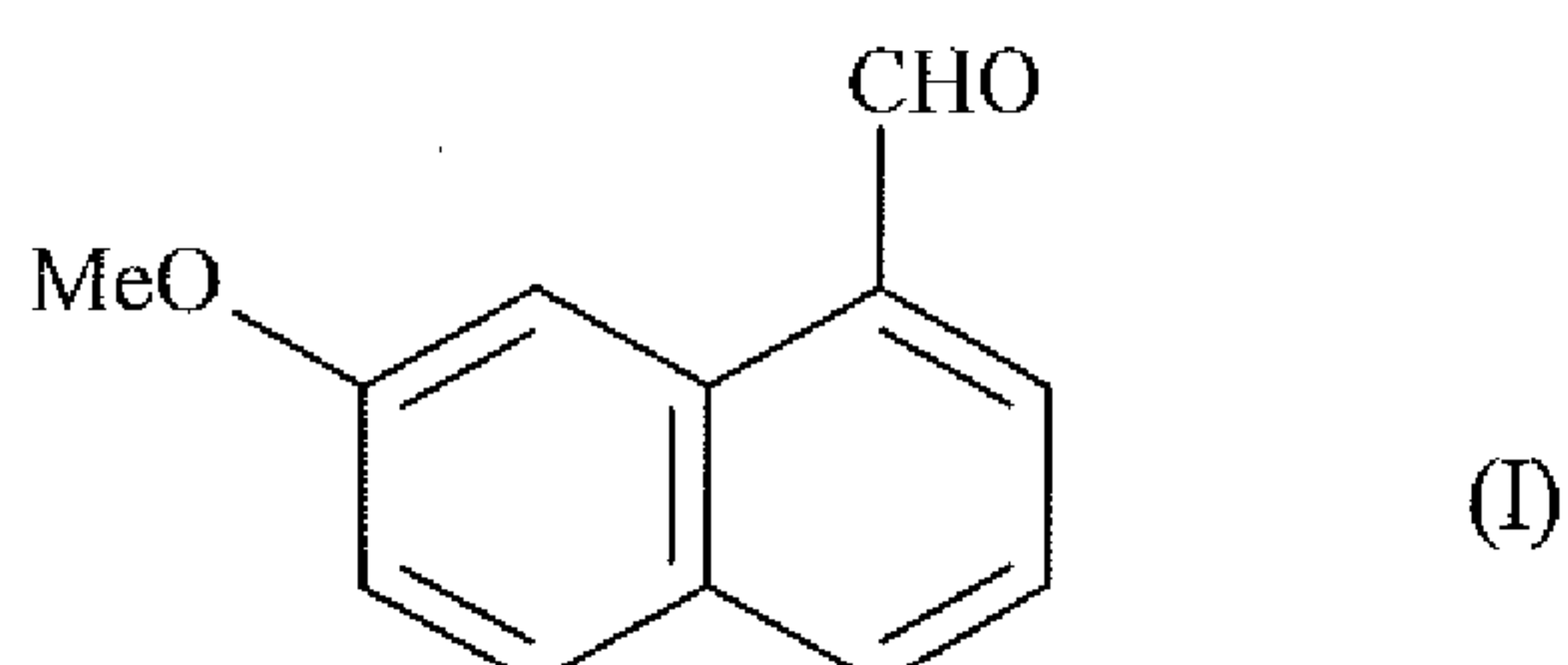
25 Analyse spectroscopique de RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm) : 194,1 (d) ; 160,7 (s) ; 138,3 (d) ; 135,1 (d) ; 132,2 (s) ; 130,2 (s) ; 129,9 (d) ; 129,3 (s) ; 122,5 (d) ; 119,8 (d) ; 103,6 (d) ; 55,6 (q).

EXEMPLE 3 : 7-méthoxynaphtalène-1-carbaldéhyde

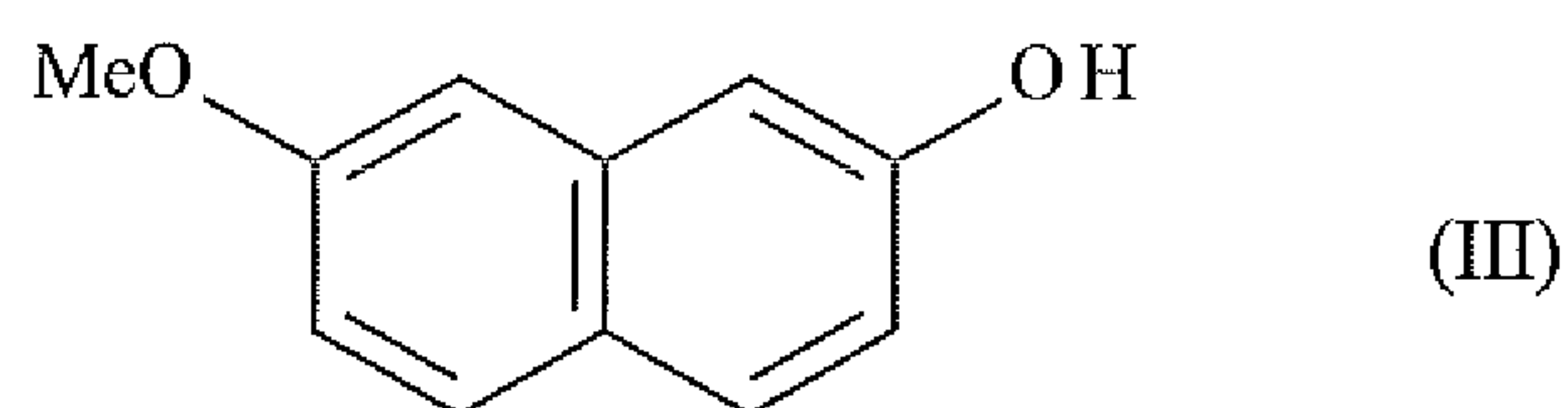
- Dans un ballon purgé à l'argon, à une solution de 7-méthoxy-naphtalén-2-ol (70 mg ; 0,35 mmol) dans le diméthylformamide anhydre (1 mL), est ajouté en plusieurs portions l'hydruure de sodium (60 % ; 17 mg ; 0,415 mmol). Au bout de 30 minutes d'agitation à
- 5 température ambiante, le chlorure de tosyte 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 µL ; 1,38 mmol) et l'acide formique (150 µL ; 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

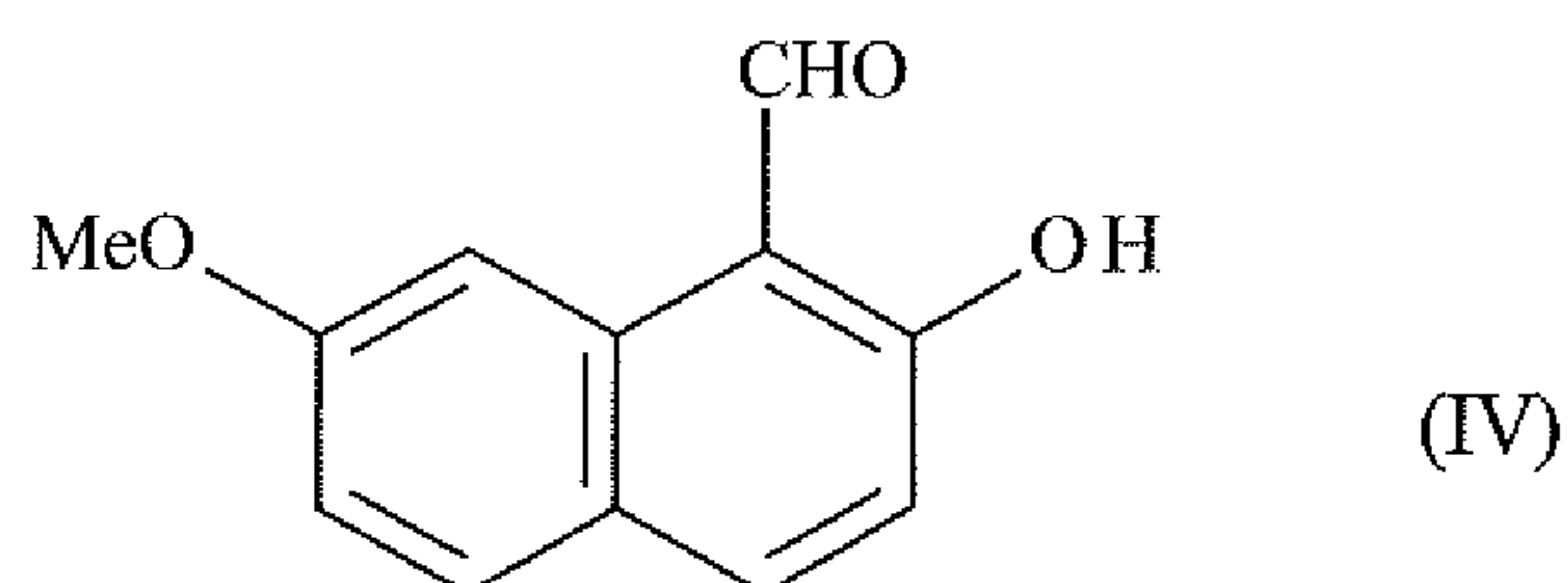
1. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :



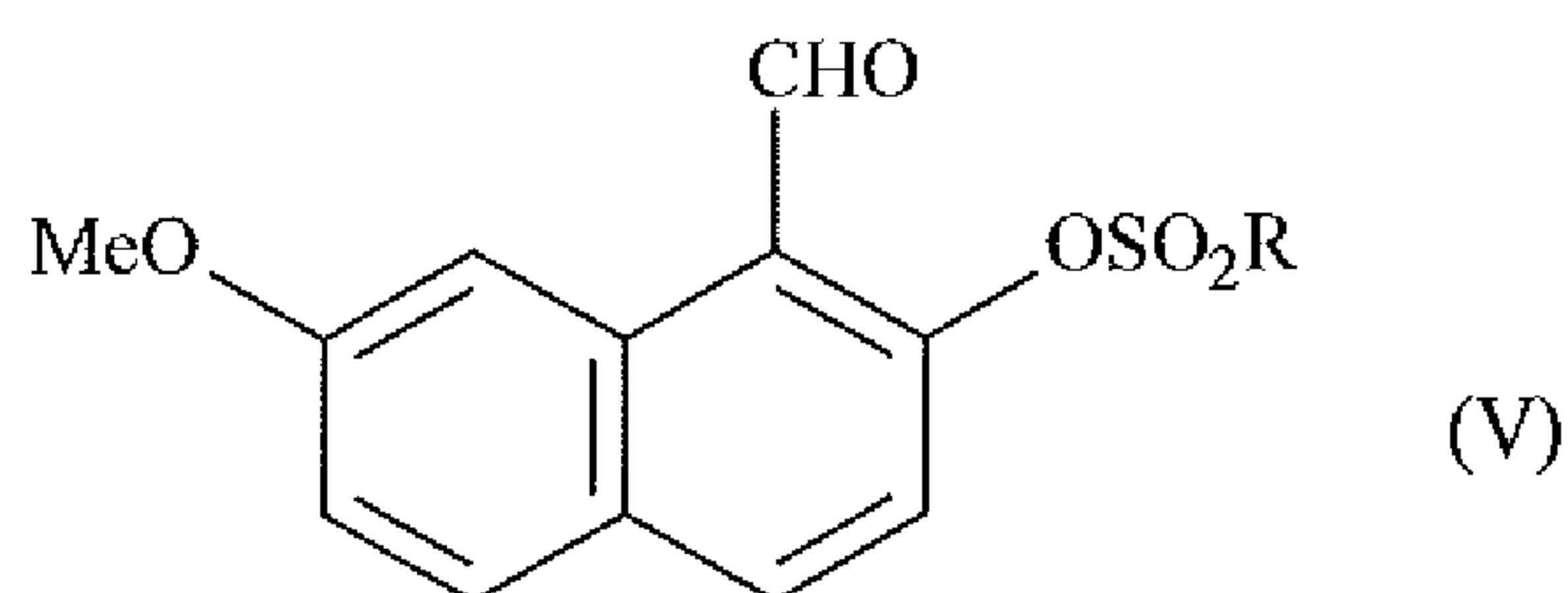
5 caractérisé en ce que l'on met en réaction le 7-méthoxy-naphtalén-2-ol de formule (III) :



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 sulfonylation 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.

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.

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.

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.

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.

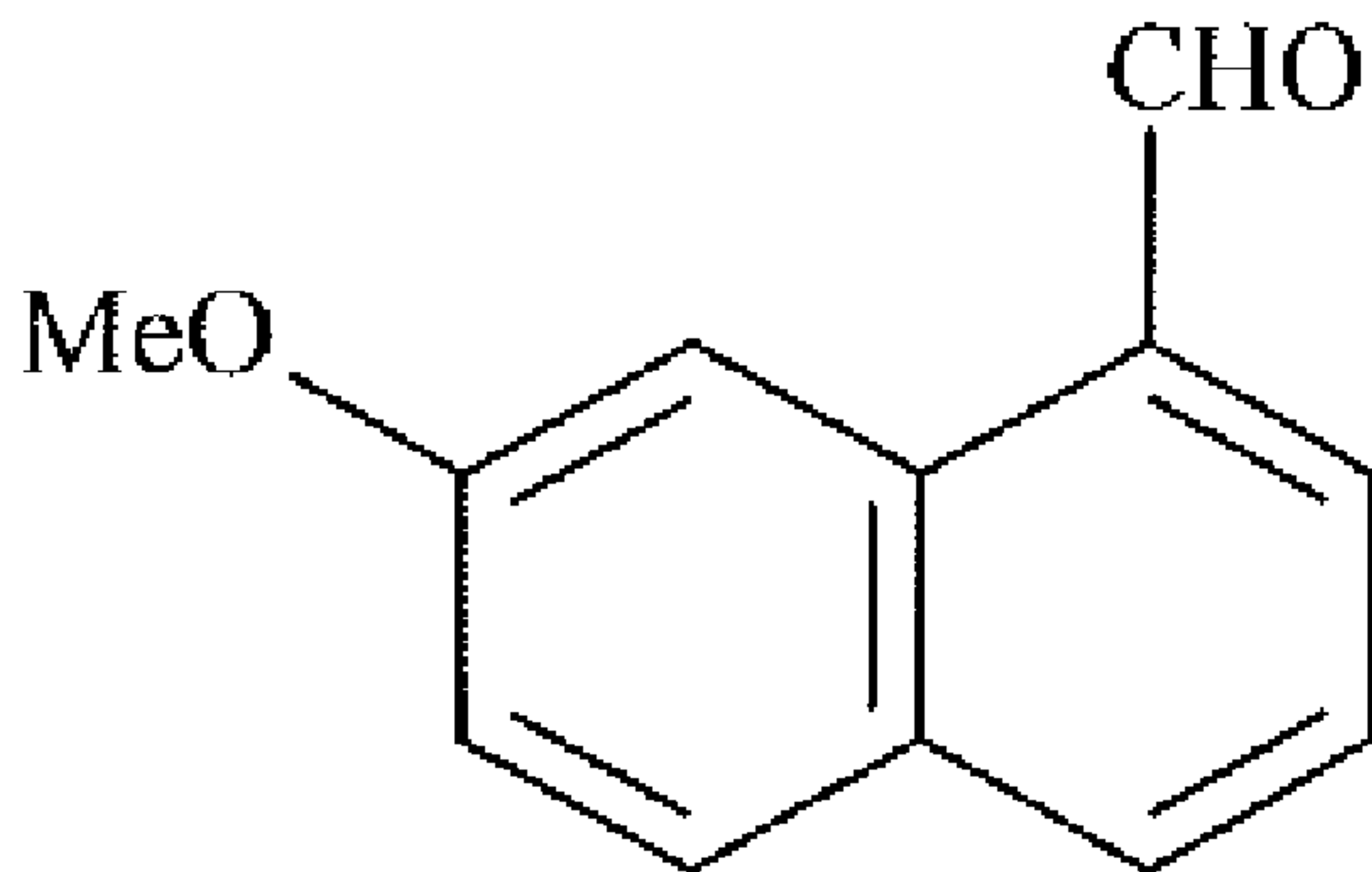
18. Utilisation du composé de formule (V) selon les revendications 15 à 17 dans la synthèse du composé de formule (I).

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.



(I)