

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

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



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

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2015/082848 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07C 47/575 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2014/053158

(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 :
1362199 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). LE-COUVE, 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.

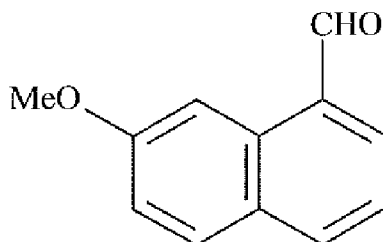
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, 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 :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)

(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 : The invention relates to a method for the industrial synthesis of the compound of formula (I).

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

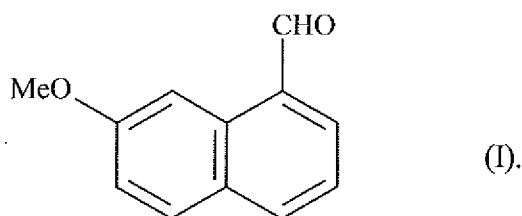


WO 2015/082848 A2

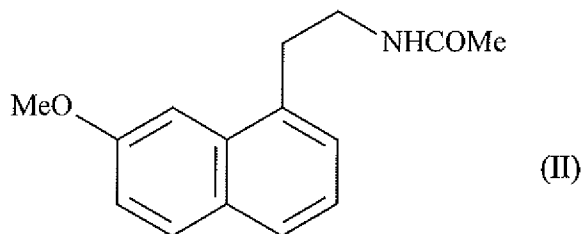
NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU
7-METHOXY-NAPHTALENE-1-CARBALDEHYDE ET APPLICATION
A LA SYNTHESE DE L'AGOMELATINE

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.

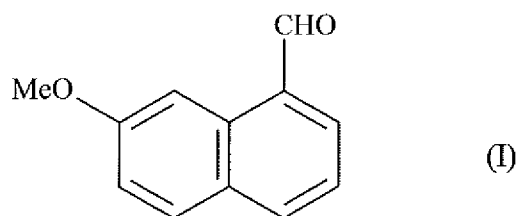
La littérature décrit l'accès en 5 étapes au 7-méthoxy-naphtalène-1-carbaldéhyde à partir de la 8-amino-naphtalén-2-ol (Kandagatla et al. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 7125-7127). Il a été aussi décrit la préparation en 4 étapes du 7-méthoxy-naphtalène-1-carbaldéhyde à partir de la 7-méthoxy-tétralone (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 naphtalène-2,7-diol. Cette nouvelle matière première présente l'avantage d'être simple, aisément accessible en grandes quantités avec des coûts moindres. Le naphtalène-2,7-diol présente également l'avantage de posséder dans sa structure un noyau naphtalène,

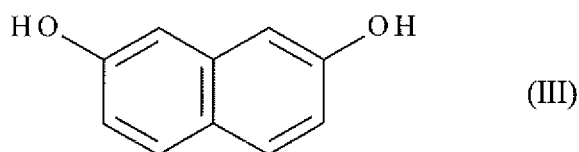
ce qui évite d'intégrer dans la synthèse une étape d'aromatisation, étape toujours délicate d'un point de vue industriel.

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

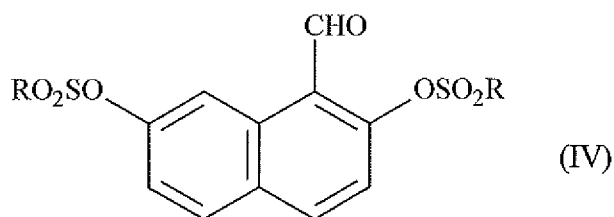


5

caractérisé en ce que l'on met en réaction le naphthalène-2,7-diol de formule (III) :



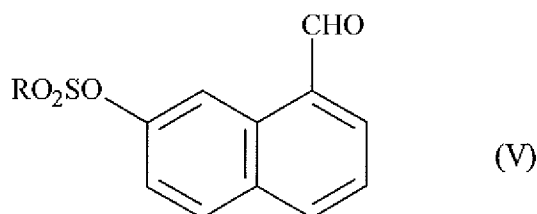
sur lequel on réalise une réaction de formylation et une réaction de sulfonation des alcools aromatiques pour conduire au composé de formule (IV) :



10

dans laquelle R représente un groupement -CH₃, -(CH₂)₂-CH₃, -CF₃ ou toluyle ;

composé de formule (IV) qui subit une réaction de désoxygénation régiosélective en présence d'un métal de transition et d'un agent réducteur pour conduire au composé de formule (V) :



dans laquelle R représente un groupement -CH₃, -(CH₂)₂-CH₃, -CF₃ ou toluyle ;

composé de formule (V) qui est ensuite soumis à une réaction de désulfonylation suivie
d'une réaction de méthylation pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous
5 forme d'un solide.

R représente préférentiellement un groupement -CH₃ ou toluyle.

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.

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 pour conduire à une imine intermédiaire, suivie d'une réaction de sulfonylation
des alcools aromatiques et terminée par une hydrolyse de l'imine.

Dans le procédé selon l'invention, la transformation du composé de formule (III) en
composé de formule (IV) consiste en l'action de l'orthoformiate d'éthyle en présence
15 d'aniline pour conduire à une imine intermédiaire, suivie d'une hydrolyse de l'imine et
terminée par une réaction de sulfonylation des alcools aromatiques.

Ladite étape de sulfonylation est 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 sulfonylation est réalisée grâce à l'action d'un chlorure de sulfonyle et, en
20 particulier, le chlorure de tosyle ou le chlorure de mésyle.

Ladite réaction d'hydrolyse de l'imine est réalisée en milieu basique ou acide.

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

- 5 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 hydruure tel que le borohydruure de sodium
10 ou l'hydruure 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
15 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 (IV) en composé de formule (V) consiste en une étape de désoxygénation en présence de nickel, en particulier un sel de nickel, et d'un hydruure, préférentiellement le borohydruure de
20 sodium.

Selon un autre mode de réalisation préféré, la transformation du composé de formule (IV) en composé de formule (V) 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 (IV)
25 en composé de formule (V) 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 (IV) en composé de formule (V) est réalisée dans le diméthylformamide, le dioxane, le tétrahydrofurane et le toluène et, plus préférentiellement, le toluène.

- 30 De façon préférentielle, la réaction de transformation du composé de formule (IV) en composé de formule (V) est réalisée entre 25 °C et 75 °C, plus particulièrement, entre

30 °C et 60 °C et, encore plus particulièrement, entre 40 °C et 50 °C.

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

- 5 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.

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 présent dans le substrat de départ ;
- il permet d'obtenir l'agomélatine à partir de la 2,7-dihydroxy-naphtalène avec un nombre réduit d'étapes.

- 15 Les composés de formule (IV) et (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).

Les composés de formule (IV) préférés sont les suivants :

- bis(4-méthylbenzènesulfonate) de 1-formylnaphtalène-2,7-diyle ;
- diméthanesulfonate de 1-formylnaphtalène-2,7-diyle.

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

- 4-méthylbenzènesulfonate de 8-formylnaphtalén-2-yle ;
- méthanesulfonate de 8-formylnaphtalén-2-yle.

- 25 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, réduction et acétylation de l'amine primaire obtenue) pour conduire à l'agomélatine.

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 considérablement les procédés en limitant le nombre d'intermédiaires isolés.

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

EXEMPLE 1 : 7-méthoxynaphtalène-1-carbaldéhyde

Stade A : 1-[(E)-(phénylimino)méthyl]naphtalène-2,7-diol

- 10 Dans un ballon, sont introduits le naphtalène-2,7-diol (8 g ; 50 mmol), l'aniline (5,06 mL ; 55 mmol), l'orthoformiate d'éthyle (10 mL ; 60 mmol). Au bout de 5 heures d'agitation à 125 °C, de l'éthanol (100 mL) est ajouté et le mélange est porté à ébullition. Après refroidissement, le solide jaune obtenu est filtré (8,53 g ; 65 %) et est directement utilisé pour l'étape suivante.
- 15 *Analyse spectroscopique de RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz, δ en ppm) : 15,65 (d, J = 4,7 Hz, 1H) ; 9,83 (s, 1H) ; 9,44 (d, J = 4,7 Hz, 1H) ; 7,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H) ; 7,7 (d, J = 1,7 Hz, 1H) ; 7,62-7,57 (m, 3H) ; 7,5-7,45 (m, J = 7,9 Hz, 2H) ; 7,29 (m, J = 7,3 Hz, 1H) ; 6,89 (dd, J = 8,7 et 2,1 Hz, 1H) ; 6,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H).*

Stade B : bis(4-méthylbenzènesulfonate) de 1-formylnaphtalène-2,7-diyle

- 20 Dans un ballon, sont introduits le produit du Stade A précédent (2,135 g ; 8,12 mmol), la triéthylamine (2,7 mL ; 19,5 mmol) et le chlorure de tosyle (3,25 g ; 17,05 mmol). Après 72 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé puis le résidu est solubilisé dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau et de la saumure, séchée sur sulfate de sodium et filtrée. Après évaporation des solvants, le brut est
- 25 dissout dans le tétrahydrofurane (40 mL) et une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 M (10 mL) est ajoutée. Au bout de 30 minutes de chauffage à 60 °C, les solvants sont

évaporés et le résidu est dissout dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée trois fois à l'eau et une fois avec de la saumure, séchée sur sulfate de sodium et filtrée. L'évaporation du solvant donne un solide propre blanc cassé (3,53 g ; 88 %).

Analyse spectroscopique de RMN ^1H (CDCl_3 , 300,13 MHz, δ en ppm) : 10,3 (s, 1H) ; 8,73 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 8,03 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H) ; 7,83 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H) ; 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H) ; 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H) ; 7,39-7,31 (m, 6H) ; 2,47 (s, 3H) ; 2,44 (s, 3H).

Analyse spectroscopique de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz, δ en ppm) : 189,2 (d) ; 154,0 (s) ; 150,8 (s) ; 146,8 (s) ; 145,8 (s) ; 136,4 (d) ; 132,3 (s) ; 131,2 (s) ; 131,1 (s) ; 130,6 (s) ; 130,4 (d x 2) ; 130,2 (d) ; 130,0 (d x 2) ; 128,63 (d x 2) ; 128,60 (d x 2) ; 122,9 (d) ; 122,7 (s) ; 122,0 (d) ; 118,4 (d) ; 22,0 (q) ; 21,9 (q).

Stade C : 4-méthylbenzènesulfonate de 8-formylnaphtalén-2-yle

Dans un ballon mis à l'étuve et purgé à l'argon, sont ajoutés le produit du Stade B précédent (248 mg ; 0,5 mmol), l'acétate de palladium (2,2 mg ; 0,01 mmol), le 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (4,1 mg ; 0,01 mmol), le toluène (1 mL), la triéthylamine (280 μL ; 2 mmol) et l'acide formique (75 μL ; 2 mmol). Au bout de 2 heures d'agitation à 45 °C, la solution est diluée avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 M et avec de la saumure, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Le brut est purifié par filtration sur alumine neutre (éluant : acétate d'éthyle) pour donner le produit du titre directement utilisé dans l'étape suivante.

Analyse spectroscopique de RMN ^1H (CDCl_3 , 300,13 MHz, δ en ppm) : 10,09 (s, 1H) ; 8,69 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H) ; 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H) ; 7,83 (dd, $J = 7,2$ et 1,3 Hz, 1H) ; 7,74 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) ; 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H) ; 7,5 (dd, $J = 8,2$ et 7,2 Hz, 1H) ; 7,24 (dd, $J = 8,9$ et 2,4 Hz, 1H) ; 7,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H) ; 2,31 (s, 3H).

Analyse spectroscopique de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz, δ en ppm) : 192,9 (d) ; 149,9 (s) ; 145,7 (s) ; 137,8 (d) ; 134,9 (d) ; 132,3 (s) ; 132,1 (s) ; 131,1 (s) ; 130,5 (s) ; 130,3 (d) ; 129,9 (d x 2) ; 128,6 (d x 2) ; 125,5 (d) ; 122,5 (d) ; 117,6 (d) ; 21,7 (q).

Stade D : 7-hydroxynaphtalène-1-carbaldéhyde

A une solution du produit du Stade C précédent (298 mg ; 0,96 mmol) dans l'éthanol absolu (5 mL), est ajouté l'hydroxyde potassium solide (270 mg ; 4,805 mmol). Après 4 heures d'agitation à température ambiante, la solution est acidifiée avec l'addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 M et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les fractions organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées. Le brut obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner le produit du titre (73 mg ; 44 %).

Analyse spectroscopique de RMN ^1H (acétone- d_6 , 300,13 MHz, δ en ppm) : 10,3 (s, 1H) ; 9,08 (s, 1H, OH) ; 8,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H) ; 8,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 8,06 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H) ; 7,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) ; 7,51 (dd, $J = 9,0$ et 7,0 Hz, 1H) ; 7,26 (dd, $J = 8,9$ et 2,4 Hz, 1H).

Analyse spectroscopique de RMN ^{13}C (acétone- d_6 , 75,5 MHz, δ en ppm – présence de rotamères) : 194,5 (d) ; 159,4-159,2 (s) ; 139,0 (d) ; 135,9 (d) ; 133,0 (s) ; 131,3 (d) ; 130,9 (s) ; 129,8 (s) ; 122,9 (d) ; 119,9-119,8 (d) ; 107,7-107,6 (d).

Stade E : 7-méthoxynaphtalène-1-carbaldéhyde

A une solution du produit du Stade D précédent (37 mg ; 0,215 mmol) dans le diméthylformamide (0,5 mL), est ajouté l'hydrure de sodium (60 % dans l'huile minérale ; 13 mg ; 0,323 mmol). Au bout d'une heure d'agitation, l'iodométhane est additionné (27 μL ; 0,43 mmol). Après 30 minutes d'agitation supplémentaires, la solution est diluée dans l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée à l'eau puis avec de la saumure, séchée sur sulfate de sodium et filtrée. L'évaporation du solvant donne un brut qui est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 90 / 10) pour conduire au produit attendu (39 mg ; 98 %).

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 (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

5 Stade A : 2,7-dihydroxynaphtalène-1-carbaldéhyde

Le composé du Stade A de l'Exemple 1 (5,38 g ; 20,46 mmol) est mis en solution dans une solution d'hydroxyde de sodium (8,18 g ; 250 mmol) dans l'eau (200 mL). Après évaporation de la moitié de l'eau à pression atmosphérique pendant 2 heures, le milieu réactionnel est refroidi et une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 M (100 mL) est
10 ajoutée puis de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à obtenir un pH acide. Le précipité obtenu est filtré, lavé abondamment à l'eau jusqu'à neutralisation des eaux-mères et séché par azeotropie avec de l'éthanol pour donner le produit du titre sous forme d'un solide gris (3,769 g ; 98 %).

Analyse spectroscopique de RMN ^1H (acétone- d_6 , 300,13 MHz, δ en ppm) : 13,16 (s, 1H, OH) ; 10,74 (s, 1H) ; 9,03 (s, 1H, OH) ; 8,02 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) ; 7,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H) ; 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H) ; 7,07 (dd, $J = 8,7$ et 2,3 Hz, 1H) ; 6,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H).
15

Stade B : diméthanesulfonate de 1-formylnaphtalène-2,7-diyle

A une solution du produit du Stade A précédent (1,565 g ; 10,296 mmol) et de triéthylamine (3,15 mL ; 22,65 mmol) dans le dichlorométhane (40 mL), est ajouté le
20 chlorure de méthanesulfonyle (1,63 mL ; 21,11 mmol) à 0 °C. Au bout de 2 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé et le résidu est solubilisé à chaud dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est rapidement lavée trois fois avec de l'eau. Le précipité qui se forme durant ces extractions est filtré et récupéré. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Le sulfate de sodium est abondamment lavé avec de
25 l'acétate d'éthyle chaud. Les phases organiques sont rassemblées et évaporées pour donner un solide. Ce solide et les précipités formés durant les extractions sont rassemblés pour être

finalement recristallisés dans de l'acétate d'éthyle à chaud pour donner le produit du titre (2,574 g ; 72%).

Analyse spectroscopique de RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz, δ en ppm) : 10,62 (s, 1H) ; 9,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H) ; 8,5 (d, J = 8,9 Hz, 1H) ; 8,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H) ; 7,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H) ; 7,7 (dd, J = 8,9 et 2,3 Hz, 1H) ; 3,72 (s, 3H) ; 3,51 (s, 3H).

Analyse spectroscopique de RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,5 MHz, δ en ppm) : 190,7 (d) ; 152,8 (s) ; 149,9 (s) ; 137,3 (d) ; 131,3 (d) ; 130,6 (s) ; 130,5 (s) ; 122,6 (s) ; 122,5 (d) ; 122,3 (d) ; 117,2 (d) ; 38,2 (q) ; 37,7 (q).

Stade C : méthanesulfonate de 8-formylnaphtalén-2-yle

Dans un ballon mis à l'étuve et purgé à l'argon, sont ajoutés le produit du Stade B précédent (172 mg ; 0,5 mmol), l'acétate de palladium (5,6 mg ; 0,25 mmol), le 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (10,3 mg ; 0,025 mmol), le toluène (1 mL), la triéthylamine (280 µL ; 2 mmol) et l'acide formique (75 µL ; 2 mmol). Au bout de 3 heures d'agitation à 60 °C, la solution est diluée avec de 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 évaporée. Le brut est purifié par filtration sur alumine neutre (éluant : acétate d'éthyle) pour donner le produit du titre directement utilisé dans l'étape suivante (94 mg ; 75 %).

Analyse spectroscopique de RMN ¹H (CDCl₃, 300,13 MHz, δ en ppm) : 10,3 (s, 1H) ; 9,2 (d, J = 2,4 Hz, 1H) ; 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H) ; 8,02 (dd, J = 7,1 et 1,2 Hz, 1H) ; 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,67 (dd, J = 8,2 et 7,1 Hz, 1H) ; 7,56 (dd, J = 9,0 et 2,4 Hz, 1H) ; 3,25 (s, 3H).

Analyse spectroscopique de RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz, δ en ppm) : 193,5 (d) ; 149,7 (s) ; 138,3 (d) ; 135,1 (d) ; 132,4 (s) ; 131,2 (s) ; 130,7 (d) ; 130,7 (s) ; 125,7 (d) ; 122,6 (d) ; 117,3 (d) ; 37,8 (q).

Stade D : 7-méthoxynaphtalène-1-carbaldéhyde

Le produit du titre est obtenu en deux étapes selon les procédés décrits dans les Stades D et E de l'Exemple 1 à partir du produit du Stade C précédent.

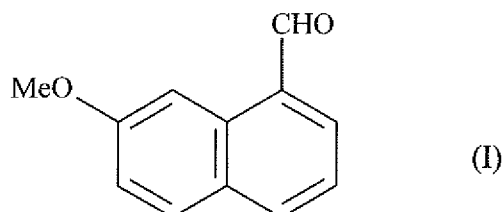
Point de fusion : 65-67 °C.

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,
5 $J = 8,9$ 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).

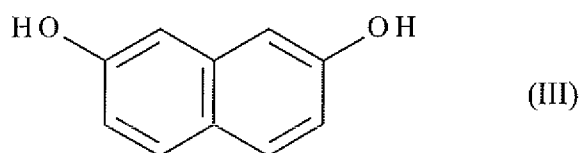
Analyse spectroscopique de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz, δ en ppm) : 194,1 (d) ; 160,7
(s) ; 138,3 (d) ; 135,1 (d) ; 132,2 (s) ; 130,2 (s) ; 129,9 (d) ; 129,3 (s) ; 122,5 (d) ; 119,8
(d) ; 103,6 (d) ; 55,6 (q).

REVENDICATIONS

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

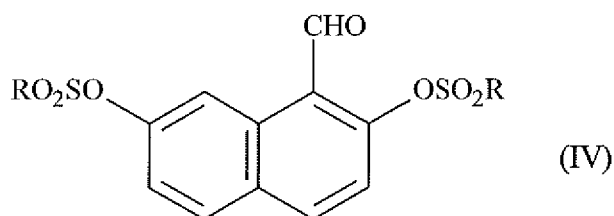


caractérisé en ce que l'on met en réaction le naphtalène-2,7-diol de formule (III) :



5

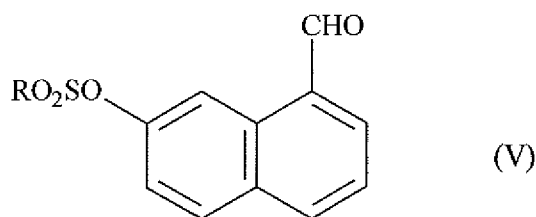
sur lequel on réalise une réaction de formylation et une réaction de sulfonylation des alcools aromatiques pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle R représente un groupement -CH₃, -(CH₂)₂-CH₃, -CF₃ ou toluyle ;

10

composé de formule (IV) qui subit une réaction de désoxygénation régiosélective en présence d'un métal de transition et d'un agent réducteur 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 est ensuite soumis à une réaction de désulfonylation suivie d'une réaction de méthylation 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 méthyle ou toluyle.

3. 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 (III) en composé de formule (IV), l'étape de sulfonylation 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 l'étape de sulfonylation 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 (IV) en composé de formule (V), 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 (IV) en composé de formule (V), 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 (IV) en composé de formule (V) 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 (IV) en composé de formule (V) est réalisée dans le toluène.
9. 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
10 formule (V) est réalisée entre 25 °C et 75 °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 (IV) en composé de formule (V) est réalisée entre 40 °C et 50 °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 (IV) en composé de formule (V), 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 (IV) en composé de formule (V) 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 (IV) en composé de
25 formule (V) est réalisée en présence de 1,3-bis(diphénylphosphino)propane.

15. Composé de formule (IV) selon la revendication 1 utile en tant qu'intermédiaire de synthèse du composé de formule (I).
16. Composé de formule (IV) selon la revendication 15 utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine de formule (II).
- 5 17. Composé de formule (IV) selon les revendications 15 et 16 choisi parmi les composés suivants :
- bis(4-méthylbenzènesulfonate) de 1-formylnaphtalène-2,7-diyle ;
 - diméthanesulfonate de 1-formylnaphtalène-2,7-diyle.
- 10 18. Utilisation du composé de formule (IV) selon les revendications 15 à 17 dans la synthèse du composé de formule (I).
19. Utilisation du composé de formule (IV) selon la revendication 18 dans la synthèse de l'agomélatine de formule (II).
20. Composé de formule (V) selon la revendication 1 utile en tant qu'intermédiaire de synthèse du composé de formule (I).
- 15 21. Composé de formule (V) selon la revendication 20 utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine de formule (II).
22. Composé de formule (V) selon les revendications 20 et 21 choisi parmi les composés suivants :
- 4-méthylbenzènesulfonate de 8-formylnaphtalén-2-yle ;
 - 20 - méthanesulfonate de 8-formylnaphtalén-2-yle.
23. Utilisation du composé de formule (V) selon les revendications 20 à 22 dans la synthèse du composé de formule (I).

24. Utilisation du composé de formule (V) selon la revendication 23 dans la synthèse de l'agomélatine de formule (II).
25. Utilisation du composé de formule (III) selon la revendication 1 dans la synthèse du composé de formule (I).
- 5 26. Utilisation du composé de formule (III) selon la revendication 25 dans la synthèse de l'agomélatine de formule (II).
27. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (IV) caractérisé en ce que le composé de formule (IV) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une des revendications 1 à 4.
- 10 28. 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 par le procédé de synthèse selon l'une des revendications 1 à 14.